

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте точка 4.8.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

400 mg

Vocabria 400 mg инжекционна суспензия с удължено освобождаване

600 mg

Vocabria 600 mg инжекционна суспензия с удължено освобождаване

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

400 mg

Всеки флакон съдържа 400 mg каботегравир (cabotegravir) в 2 ml.

600 mg

Всеки флакон съдържа 600 mg каботегравир (cabotegravir) в 3 ml.

Помощно вещество с известно действие

400 mg

Всеки флакон съдържа 40 mg полисорбат 20 (E432) в 2 ml.

600 mg

Всеки флакон съдържа 60 mg полисорбат 20 (E432) в 3 ml.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционна суспензия с удължено освобождаване

Бяла до светлорозова суспензия

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Vocabria инжекция е показана, в комбинация с рилпивирин инжекция, за лечение на инфекция с човешки имунодефицитен вирус тип 1 (HIV-1) при възрастни и юноши (на възраст най-малко 12 години и с телесно тегло не по-малко от 35 kg), които са вирусологично супресирани (HIV-1 РНК <50 копия/ml) на стабилна антиретровирусна схема, без настоящи или минали доказателства за вирусна резистентност към лекарства от класовете нуклеозидни инхибитори на обратната транскриптаза (NNRTI) и интегразни инхибитори (INI) и без предходен вирусологичен неуспех с лекарства от тези класове (вж. точки 4.2, 4.4 и 5.1).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Vocabria трябва да се предписва от лекари с опит в лечението на HIV инфекция.

Всяка инжекция трябва да се прилага от медицински специалист.

Vocabria инжекция е показана за лечение на HIV-1 в комбинация с рилпивирин инжекция, поради което трябва да се направи справка с продуктовата информация на рилпивирин инжекция за препоръчителната дозировка.

Преди започване на терапия с Vocabria инжекция медицинските специалисти трябва внимателно да са избрали пациентите, които са съгласни с необходимата схема на инжектиране, и да ги информират относно важността на спазването на планираните посещения за прилагане, за да се поддържа вирусологична супресия и да се намали рискът от вирусологичен ребаунд и потенциалното развитие на резистентност при пропуснати дози.

След окончателно прекратяване на прилагането на Vocabria и рилпивирин инжекции, от съществено значение е да се назначи алтернативна, напълно супресивна антиретровирусна схема не по-късно от един месец след последната инжекция Vocabria, когато се прилага веднъж месечно, и не по-късно от два месеца след последната инжекция Vocabria, когато се прилага на всеки 2 месеца (вж. точка 4.4).

Медицинският специалист и пациентът може да решат да приложат перорална въвеждаща терапия с таблетки каботегравир преди започване на инжекциите каботегравир, за да проверят поносимостта към каботегравир (вж. Таблица 1), или може да започнат направо инжекции каботегравир (вж. Таблица 2 за препоръчителната схема на прилагане и дозировка при ежемесечно приложение и Таблица 3 за препоръчителната схема на прилагане и дозировка при приложение веднъж на всеки 2 месеца).

Дозировка

Възрастни и юноши (на възраст най-малко 12 години и с телесно тегло не по-малко от 35 kg)

Въвеждаща перорална терапия

Когато се използва за въвеждаща перорална терапия, пероралната форма на каботегравир трябва да се приема заедно с перорална форма на рилпивирин в продължение на приблизително един месец (поне 28 дни), за да се оцени поносимостта към каботегравир и рилпивирин (вж. точка 4.4). Една таблетка каботегравир от 30 mg трябва да се приема с една таблетка рилпивирин от 25 mg веднъж дневно. Когато се прилагат с рилпивирин, таблетките каботегравир трябва да се приемат с храна (вж. продуктовата информация на каботегравир таблетки).

Таблица 1 Дозировка на въвеждащата перорална терапия

	ВЪВЕЖДАЩА ПЕРОРАЛНА ТЕРАПИЯ
Лекарствен продукт	В продължение на един месец (най-малко 28 дена), след което първоначална инжекция^a
каботегравир	30 mg веднъж дневно
рилпивирин	25 mg веднъж дневно

^a вижте Таблица 2 относно схемата на прилагане и дозировка при ежемесечно инжектиране и Таблица 3 относно схемата на прилагане и дозировка при инжекционно приложение веднъж на всеки 2 месеца.

Ежемесечно приложение

Първоначална инжекция (доза 600 mg, съответстваща на 3 ml)

В последния ден на текущата антиретровирусна терапия или на въвеждащата перорална терапия, препоръчителната първоначална доза на Vocabria инжекция е 600 mg като една интрамускулна инжекция. Vocabria инжекция и рилпивирин инжекция трябва да се прилагат при едно и също посещение, в отделни места на инжектиране в глутеалната област.

Следващи инжекции (доза 400 mg, съответстваща на 2 ml)

След първоначалната инжекция дозата Vocabria за следващите инжекции е 400 mg като една интрамускулна инжекция ежемесечно. Инжекцията Vocabria и инжекцията рилпивирин трябва да се прилагат при едно и също посещение, в отделни места на инжектиране в глутеалната област. Инжекциите може да се прилагат на пациентите до 7 дни преди или след предвидената дата по схемата на ежемесечно инжектиране на 400 mg.

Таблица 2 Препоръчителна схема на прилагане и дозировка при ежемесечно интрамускулно приложение

	ПЪРВОНАЧАЛНА ИНЖЕКЦИЯ	СЛЕДВАЩА ИНЖЕКЦИЯ
Лекарствен продукт	Започнете с инжекция в последния ден от текущата антиретровирусна терапия или въвеждащата перорална терапия (ако е приложена такава)	Един месец след първоначалната инжекция и всеки месец след това
Vocabria	600 mg	400 mg
рилпивирин	900 mg	600 mg

Приложение на всеки 2 месеца

Първоначални инжекции – през интервал от един месец (600 mg)

В последния ден на текущата антиретровирусна терапия или на въвеждащата перорална терапия препоръчителната първоначална доза на Vocabria инжекция е 600 mg като една интрамускулна инжекция.

Един месец по-късно трябва да се приложи втора интрамускулна инжекция Vocabria 600 mg. Втората първоначална инжекция 600 mg може да се приложи на пациентите до 7 дни преди или след планираната дата на приложение.

Vocabria инжекция и рилпивирин инжекция трябва да се прилагат при едно и също посещение, на отделни места на инжектиране в глутеалната област.

Следващи инжекции – на 2-месечни интервали (600 mg)

След първоначалните инжекции препоръчителната доза на следващите инжекции Vocabria е 600 mg като интрамускулна инжекция, прилагана на всеки 2 месеца. Vocabria инжекция и рилпивирин инжекция трябва да се прилагат при едно и също посещение, на отделни места на инжектиране в глутеалната област. Инжекциите може да се прилагат на пациентите до 7 дни преди или след предвидената дата по схемата на инжектиране на 600 mg на всеки 2 месеца.

Таблица 3 Препоръчителна схема на интрамускулно приложение на всеки 2 месеца

	ПЪРВОНАЧАЛНИ ИНЖЕКЦИИ	СЛЕДВАЩИ ИНЖЕКЦИИ
Лекарствен продукт	Започнете с инжекция в последния ден от текущата антиретровирусна терапия или въвеждащата перорална терапия (ако е приложена такава). След един месец трябва да се приложи втора първоначална инжекция.	Два месеца след последната първоначална инжекция и на всеки 2 месеца след това
Vocabria	600 mg	600 mg
рилпивириин	900 mg	900 mg

Препоръки за приложение при преминаване от ежемесечни инжекции към инжекции на всеки 2 месеца

Пациентите, които преминават от схема на ежемесечни следващи инжекции към схема на следващи инжекции на всеки 2 месеца, трябва да получат една 600 mg интрамускулна инжекция каботегравир един месец след последната 400 mg доза на следваща инжекция и след това 600 mg на всеки 2 месеца.

Препоръки за приложение при преминаване от инжекции на всеки 2 месеца към ежемесечни
Пациентите, които преминават от схема на следващи инжекции на всеки 2 месеца към схема на ежемесечни следващи инжекции, трябва да получат една 400 mg интрамускулна инжекция каботегравир 2 месеца след последната 600 mg доза на следваща инжекция и след това 400 mg ежемесечно.

Пропуснати дози

На пациентите, които пропуснат планирано посещение за инжекция, трябва да се направи клинична преоценка, за да се гарантира, че възобновяването на терапията остава подходящо. Вижте Таблицы 4 и 5 относно препоръки за приложение след пропусната инжекция.

Пропусната ежемесечна инжекция

Ако пациент възнамерява да пропусне/пресрочи с повече от 7 дни планирано посещение за инжекция, може като заместител да се използва перорална терапия (веднъж дневно по една таблетка каботегравир 30 mg и една таблетка рилпивириин 25 mg) за не повече от 2 последователни ежемесечни посещения за инжекция. Има ограничени данни относно прилагане на друга напълно супресивна антиретровирусна терапия (АРТ) (предимно на базата на инхибитори на интегразата) като перорална мостова (bridging) терапия, вижте точка 5.1. За перорална терапия с продължителност над два месеца се препоръчва алтернативна перорална схема.

Първата доза на пероралната терапия трябва да се приеме един месец (+/- 7 дни) след последните инжектирани дози Vocabria и рилпивириин. Приложението на инжекциите трябва да се възобнови в деня на приключване на пероралното приложение, както се препоръчва в Таблица 4.

Таблица 4 Препоръки за дозиране на инжекции Vocabria след пропуснати инжекции или перорална терапия при пациенти на схема на ежемесечно приложение

Време от последната инжекция	Препоръка
≤2 месеца:	Продължете със схемата на ежемесечни инжекции 400 mg възможно най-бързо
>2 месеца:	Започнете отново с доза 600 mg, след което продължете да спазвате схемата на ежемесечни инжекции 400 mg.

Пропуснатата инжекция при приложение на всеки 2 месеца

Ако пациент възнамерява да пропусне/пресрочи с повече от 7 дни планирано посещение за инжекция Vocabria, може като заместител на едно посещение за инжекция, прилагана на всеки 2 месеца, да се използва перорална терапия (веднъж дневно по една таблетка каботегравир 30 mg и една таблетка рилпивирин 25 mg). Има ограничени данни относно прилагане на друга напълно супресивна АРТ (предимно на базата на инхибитори на интегразата) като перорална мостова (т.е. временна заместваща) терапия, вижте точка 5.1. За перорална терапия с продължителност над два месеца се препоръчва алтернативна перорална схема.

Първата доза на пероралната терапия трябва да се приеме два месеца (+/- 7 дни) след последните инжектирани дози каботегравир и рилпивирин. Прилагането на инжекциите трябва да се възобнови в деня на приключване на пероралното приложение, както се препоръчва в Таблица 5.

Таблица 5 Препоръки за приложение на инжекции Vocabria след пропуснати инжекции или перорална терапия при пациенти на схема на инжектиране на всеки 2 месеца

Пропуснато посещение за инжекция	Време от последната инжекция	Препоръка (всички инжекции са 3 ml)
Инжекция 2	≤2 месеца	Възобновете с инжекция 600 mg възможно най-бързо и след това продължете със схема на прилагане на всеки 2 месеца.
	>2 месеца	Започнете отново с доза 600 mg, последвана от втора 600 mg първоначална инжекция един месец по-късно. След това спазвайте схемата на инжекции на всеки 2 месеца.
Инжекция 3 или по-късна	≤3 месеца	Възобновете с инжекция 600 mg възможно най-бързо и продължете със схема на прилагане на всеки 2 месеца.
	>3 месеца	Започнете отново с доза 600 mg, последвана от втора 600 mg първоначална инжекция един месец по-късно. След това спазвайте схемата на инжекции на всеки 2 месеца.

Старческа възраст

Не се налага коригиране на дозата при пациенти в старческа възраст. Има ограничени данни за употребата на каботегравир при пациенти на възраст 65 години и повече (вж. точка 5.2).

Бъбречно увреждане

Не се налага коригиране на дозата при пациенти с лека (креатининов клирънс ≥ 60 до <90 ml/min), умерена (креатининов клирънс ≥ 30 до <60 ml/min) или тежка степен на бъбречно увреждане (креатининов клирънс ≥ 15 до <30 ml/min, които не са на диализа [вж. точка 5.2]). Каботегравир не е проучван при пациенти с терминална бъбречна недостатъчност на

бъбречнозаместителна терапия. Тъй като каботегравир се свързва над 99 % с плазмените протеини, не се очаква диализата да промени експозицията на каботегравир. Ако се прилага на пациент на бъбречнозаместителна терапия, каботегравир трябва да се използва с повишено внимание.

Чернодробно увреждане

Не се налага коригиране на дозата при пациенти с леко или умерено чернодробно увреждане (степен А или В по Child-Pugh). Каботегравир не е проучван при пациенти с тежко чернодробно увреждане (степен С по Child-Pugh, [вж. точка 5.2]). Ако се прилага на пациент с тежко чернодробно увреждане, каботегравир трябва да се използва с повишено внимание.

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на Vocabria при деца на възраст под 12 години и при юноши с телесно тегло под 35 kg не са установени. Липсват данни.

Начин на приложение

За интрамускулно приложение. Необходимо е повишено внимание, за да се избегне непреднамерено инжектиране в кръвоносен съд.

За указания относно приложението вижте „Указания за употреба“ в листовката. Тези указания трябва внимателно да се спазват при приготвяне на инжекционната суспензия, за да предотвратите изтичане.

Инжекцията на Vocabria трябва винаги да се прилага едновременно с инжекция рилпивирин. Редът на инжектиране няма значение.

Когато се прилага инжекция Vocabria, медицинският специалист трябва да вземе предвид индекса на телесната маса (ИТМ) на пациента, за да се гарантира, че дължината на иглата е достатъчна, за да достигне до глутеалния мускул.

Хванете здраво флакона и енергично го разклатете за не по-малко от 10 секунди. Обърнете флакона и проверете ресуспендирането. Суспензията трябва да изглежда хомогенна. Ако суспензията не е хомогенна, разклатете отново флакона. Нормално е да видите малки въздушни мехурчета.

Инжекциите трябва да се прилагат във вентроглутеалната (препоръчително) или дорзоглутеалната област.

4.3 Противопоказания

Свърхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Едновременна употреба с рифампицин, рифапентин, карбамазепин, окскарбазепин, фенитоин или фенобарбитал (вж. точка 4.5).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Риск от резистентност след преустановяване на лечението

За намаляване до минимум на риска от развитие на вирусна резистентност е от съществено значение да се приеме алтернативна, напълно супресивна антиретровирусна схема не по-късно от един месец след последната инжекция Vocabria, когато е прилагана ежемесечно, и не по-късно от два месеца след последната инжекция Vocabria, когато е прилагана на всеки 2 месеца.

При съмнение за вирусологичен неуспех трябва възможно най-бързо да се приеме алтернативна схема.

Дългодействащи свойства на Vocabria инжекция

Остатъчни концентрации на каботегравир може да останат в системното кръвообращение на пациентите за дълги периоди (до 12 месеца или повече). Поради това лекарите трябва да имат предвид характеристиките на удължено освобождаване на Vocabria инжекция при преустановяване на лечението с лекарствения продукт (вж. точка 4.5, 4.6, 4.7 и 4.9).

Фактори на изходно ниво, свързани с вирусологичен неуспех

Преди започване на терапевтичната схема, трябва да се има предвид, че мултивариантни анализи показват, че комбинация на най-малко 2 от следните фактори на изходно ниво може да бъде свързана с увеличаване на риска от вирусологичен неуспех: архивирани мутации на резистентност към рилпивирин, HIV-1 подтип A6/A1 или ИТМ $\geq 30 \text{ kg/m}^2$. Наличните данни предполагат, че вирусологичен неуспех има по-често, когато такива пациенти се лекуват по схемата на прилагане на всеки 2 месеца, отколкото при схемата на прилагане веднъж месечно. При пациенти с непълна или неопределена история на лечението, без направени предварителни изследвания за резистентност, е необходимо повишено внимание при ИТМ $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ или HIV-1 подтип A6/A1 (вж. точка 5.1).

Тежки кожни нежелани реакции (severe cutaneous adverse reactions – SCAR)

Много рядко във връзка с лечение с каботегравир са съобщавани тежките кожни нежелани реакции синдром на Stevens – Johnson (Stevens-Johnson syndrome – SJS) и токсична епидермална некролиза (toxic epidermal necrolysis – TEN), които може да са животозастрашаващи или с летален изход.

При предписването пациентите трябва да бъдат информирани за признаците и симптомите и да бъдат наблюдавани с повишено внимание за кожни реакции. Ако се появят признаци и симптоми, показателни за такава реакция, приложението на каботегравир трябва незабавно да се преустанови и да се обмисли алтернативно лечение (каквото е подходящо). Ако пациентът е развил сериозна реакция, като например SJS или TEN, при употребата на каботегравир, при този пациент никога не трябва отново да се започва приложение на каботегравир.

Реакции на свръхчувствителност

Реакции на свръхчувствителност са съобщавани във връзка с интегразни инхибитори, включително каботегравир. Тези реакции се характеризират с обрив, конституционални находки и понякога с органна дисфункция, включително чернодробно увреждане. Приемът на Vocabria и другите подозирани лекарствени продукти трябва незабавно да се преустанови, ако се появят признаци или симптоми на свръхчувствителност (включително, но не само, тежък обрив или обрив, придружен от повишена температура, общо неразположение, умора, мускулни или ставни болки, мехури, орални лезии, конюнктивит, оток на лицето, хепатит, еозинофилия или ангиоедем). Трябва да се проследява клиничният статус, включително стойностите на чернодробните аминотрансферази, и да се започне подходяща терапия. (вж. точки 4.2, „Дългодействащи свойства на Vocabria инжекция“, 4.8 и 5.1).

Хепатотоксичност

Хепатотоксичност се съобщава при ограничен брой пациенти, получаващи Vocabria, със или без известно съществуващо чернодробно заболяване (вж. точка 4.8). При клинични изпитвания е прилагана въвеждаща перорална терапия с каботегравир, за да спомогне за установяването на пациенти, при които може да има риск от хепатотоксичност.

Препоръчва се проследяване на биохимичните чернодробни показатели и лечението с Vocabria трябва да се преустанови при съмнение за хепатотоксичност (вж. „Дългодействащи свойства на Vocabria инжекция“).

Коинфекция с HBV/HCV

Пациентите с хепатит В коинфекция са изключени от проучванията на Vocabria. Не се препоръчва започване на лечение с Vocabria при пациенти с хепатит В коинфекция. Лекарите трябва да следват настоящите насоки за лечение на инфекция с HIV при пациенти с коинфекция с вируса на хепатит В.

Има ограничени данни при пациенти с хепатит С коинфекция. Препоръчва се проследяване на чернодробната функция при пациенти с хепатит С коинфекция.

Взаимодействие с лекарствени продукти

Необходимо е повишено внимание при предписване на Vocabria инжекция с лекарствени продукти намаляващи експозицията (вж. точка 4.5).

Съпътстващата употреба на Vocabria инжекция с рифабутин не се препоръчва (вж. точка 4.5).

Синдром на имунна реактивация

При HIV-инфектирани пациенти с тежка имунна недостатъчност по времето на започване на комбинирана антиретровирусна терапия (КАРТ), може да възникне възпалителна реакция към безсимптомни или резидуални опортюнистични патогени, която да причини сериозни клинични състояния или влошаване на симптомите. Обикновено тези реакции се наблюдават в първите няколко седмици или месеци от започване на КАРТ. Съответни примери са цитомегаловирусен ретинит, генерализирани и/или огнищни микобактериални инфекции и пневмония, причинена от *Pneumocystis jirovecii*. Всички симптоми на възпаление трябва да се оценят и при необходимост да се започне лечение. В условията на имунна реактивация се съобщава също така за развитие на автоимунни нарушения (като болест на Graves и автоимунен хепатит), възникващи в среда на имунно преустройство, но съобщаваното време до началото е различно и тези събития могат да настъпят много месеци след започване на лечението.

Опортюнистични инфекции

Пациентите трябва да бъдат уведомени, че Vocabria или друга антиретровирусна терапия не води до излекуване на HIV инфекцията и че те може да развият опортюнистични инфекции и други усложнения на HIV инфекцията. Затова пациентите трябва да останат под внимателно клинично наблюдение от лекари с опит в лечението на такива свързани с HIV заболявания.

Помощни вещества

Този лекарствен продукт съдържа полисорбат 20 (вж. точка 2), който може да причини алергични реакции.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Vocabria инжекция, в комбинация с рилпивирин инжекция, е показана за лечение на HIV-1. Поради това трябва да се направи справка с продуктовата информацията на рилпивирин инжекция относно свързаните взаимодействия.

Ефект на други лекарствени продукти върху фармакокинетиката на каботегравир

Каботегравир се метаболизира предимно чрез уридиндифосфатглюкуронилтрансфераза (UGT) 1A1 и в по-малка степен от UGT1A9. Очаква се лекарствени продукти, които са силни

индуктори на UGT1A1 или UGT1A9, да понижат плазмените концентрации на каботегравир, което води до липса на ефикасност (вж. точка 4.3 и Таблица 6 по-долу). При бавни метаболизатори на UGT1A1, представящи максимално клинично инхибиране на UGT1A1, средните стойности на AUC, C_{max} и C_{tau} на перорален каботегравир се повишават до 1,5 пъти. Влиянието на UGT1A1 инхибитор може да е малко по-силно изразено, въпреки това като се имат предвид границите на безопасност на каботегравир, не се очаква това увеличение да бъде клинично значимо, поради което не се препоръчват корекции на дозата на Vocabria в присъствието на инхибитори на UGT1A1 (напр. атазанавир, ерлотиниб, сорафениб).

Каботегравир е субстрат на Р-гликопротеина (P-gr) и на протеина на резистентност към рак на гърдата (BCRP), но въпреки това, поради неговия висок пермеабилитет, не се очаква промяна в абсорбцията при едновременно приложение с инхибитори на P-gr или BCRP.

Ефект на каботегравир върху фармакокинетиката на други лекарствени продукти

In vivo каботегравир няма ефект върху мидазолам, цитохром P450 (CYP) 3A4 сонда. *In vitro* каботегравир не индуцира CYP1A2, CYP2B6 или CYP3A4.

In vitro каботегравир инхибира транспортерите на органични аниони (OAT) 1 ($IC_{50}=0,81 \mu M$) и OAT3 ($IC_{50}=0,41 \mu M$). Поради това се препоръчва повишено внимание при едновременно приложение с лекарства, субстрати на OAT1/3 с тесен терапевтичен индекс (напр. метотрексат).

Инжекциите Vocabria и рилпивириин са предназначени за употреба като цялостна схема за лечение на инфекция с HIV-1 и не трябва да се прилагат с други антиретровирусни лекарствени продукти за лечение на HIV. Предоставена е следната информация относно взаимодействия от типа лекарство-лекарство с други антиретровирусни лекарствени продукти, в случай че инжекциите Vocabria и рилпивириин са спрени и е необходимо започване на алтернативна антивирусна терапия (вж. точка 4.4). Въз основа на *in vitro* и клиничния профил на лекарствени взаимодействия не се очаква каботегравир да промени концентрациите на други антиретровирусни лекарства, включително протеазни инхибитори, нуклеозидни инхибитори на обратната транскриптаза, нуклеозидни инхибитори на обратната транскриптаза, интегразни инхибитори, инхибитори на навлизането или ибализумаб.

Не са провеждани проучвания на лекарствените взаимодействия на каботегравир инжекция. Предоставените в Таблица 6 данни за лекарствени взаимодействия са получени от проучвания на перорален каботегравир (повишението е обозначено с „↑“, понижението с „↓“, липсата на промяна с „↔“, площта под кривата концентрация-време с „AUC“, максималната наблюдавана концентрация с „ C_{max} “, концентрацията в края на дозовия интервал с „ C_{tau} “).

Таблица 6 Лекарствени взаимодействия

Лекарствени продукти по терапевтични области	Взаимодействие Средногеометрична промяна (%)	Препоръки относно едновременно приложение
<i>Антивирусни лекарствени продукти за HIV-1</i>		
Ненуклеозиден инхибитор на обратната транскриптаза: Етравирин	Каботегравир ↔ AUC ↑ 1 % C_{max} ↑ 4 % C_{tau} ↔ 0 %	Етравирин не променя значително плазмената концентрация на каботегравир. Не е необходимо коригиране на дозата Vocabria при започване на инжекции след употреба на етравирин.

Ненуклеозиден инхибитор на обратната транскриптаза: Рилпивириин	Каботегравир ↔ AUC ↑ 12 % C _{max} ↑ 5 % C _τ ↑ 14 % Рилпивириин ↔ AUC ↓ 1 % C _{max} ↓ 4 % C _τ ↓ 8 %	Рилпивириин не променя значително плазмената концентрация на каботегравир. Не е необходимо коригиране на дозата Vocabria при едновременно приложение с рилпивириин.
<i>Антиконвулсанти</i>		
Карбамазепин Оскарбазепин Фенитоин Фенобарбитал	Каботегравир ↓	Метаболитните индуктори може значително да понижат плазмената концентрация на каботегравир. Едновременната употреба е противопоказана (вж. точка 4.3).
<i>Антимикробактериални средства</i>		
Рифампицин	Каботегравир ↓ AUC ↓ 59 % C _{max} ↓ 6 %	Рифампицин значително понижава плазмената концентрация на каботегравир, което може да доведе до загуба на терапевтичен ефект. Препоръки за приложение при едновременно приложение на Vocabria с рифампицин не са определени и едновременното приложение на Vocabria с рифампицин е противопоказано (вж. точка 4.3).
Рифапентин	Каботегравир ↓	Рифапентин може значително да понижи плазмената концентрация на каботегравир. Едновременната употреба е противопоказана (вж. точка 4.3).
Рифабутин	Каботегравир ↓ AUC ↓ 21 % C _{max} ↓ 17 % C _τ ↓ 26 %	Рифабутин може да понижи плазмената концентрация на каботегравир. Трябва да се избягва едновременна употреба.
<i>Перорални контрацептиви</i>		
Етинилестрадиол (EE) и левоноргестрел (LNG)	EE ↔ AUC ↑ 2 % C _{max} ↓ 8 % C _τ ↔ 0 % LNG ↔ AUC ↑ 12 % C _{max} ↑ 5 % C _τ ↑ 7 %	Каботегравир не променя съществено плазмените концентрации на етинилестрадиол и левоноргестрел до клинично значима степен. Не е необходимо коригиране на дозата перорални контрацептиви при едновременно приложение с Vocabria.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Има ограничени данни от употребата на каботегравир при бременни жени. Ефектът на Vocabria върху бременността при хора е неизвестен.

Каботегравир не е тератогенен, когато е проучван при бременни плъхове и зайци, но експозиции, по-високи от терапевтичната доза, показват репродуктивна токсичност при животни (вж. точка 5.3). Значението за бременността при хората е неизвестно.

Vocabria инжекция не се препоръчва по време на бременност, освен ако очакваната полза оправдава потенциалния риск за плода.

Каботегравир се открива в системното кръвообращение до 12 месеца или по-дълго след инжекция (вж. точка 4.4).

Кърмене

Очаква се, че каботегравир ще се екскретира в кърмата въз основа на данни при животни, въпреки че това не е потвърдено при хора. Каботегравир може да присъства в кърмата до 12 месеца или повече след последната инжекция каботегравир.

Препоръчва се жени, инфектирани с HIV, да не кърмят, за да се избегне предаване на HIV на кърмачето.

Фертилитет

Липсват данни при хора за ефекта на каботегравир върху мъжкия или женския фертилитет. Проучванията при животни не показват ефекти на каботегравир върху фертилитета при мъжки или женски животни (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Пациентите трябва да бъдат информирани, че по време на лечение с Vocabria инжекция се съобщава за замаяност, умора и сънливост. Трябва да се вземат предвид клиничното състояние на пациента и профилът на нежелани реакции на Vocabria инжекция, когато се обмисля възможността пациентът да шофира или да работи с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност

Най-често съобщаваните нежелани лекарствени реакции (НЛР) са реакции на мястото на инжектиране, главоболие и пирексия⁵.

Във връзка с лечение с каботегравир са съобщавани тежките кожни нежелани реакции синдром на Stevens – Johnson и токсична епидермална некролиза (вж. точка 4.4).

Списък на нежеланите реакции в табличен вид

Идентифицираните НЛР на каботегравир или рилпивирин са изброени в Таблица 7 по системно-органен клас и честота. Честотата се определя като много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$), много редки ($< 1/10\,000$).

Таблица 7 Обобщение в табличен вид на нежеланите реакции¹

Системо-органен клас (СОК) по MedDRA	Категория по честота	НЛР при схема Vocabria + рилпивирин
Нарушения на имунната система	Нечести	Свръхчувствителност*
Психични нарушения	Чести	Депресия Тревожност Необичайни сънища Безсъние

	Нечести	Опит за самоубийство; Суицидни мисли (особено при пациенти с предшестваща анамнеза за психично заболяване)
Нарушения на нервната система	Много чести	Главоболие
	Чести	Замаяност
	Нечести	Сомнолентност Вазовагални реакции (в отговор на инжекциите)
Стомашно-чревни нарушения	Чести	Гадене Повръщане Болка в корема ² Флатуленция Диария
Хепатобилиарни нарушения	Нечести	Хепатотоксичност
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Чести	Обрив ³
	Нечести	Уртикария* Ангиедем*
	Много редки	Синдром на Stevens – Johnson*, токсична епидермална некролиза*
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Чести	Миалгия
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Много чести	Реакции на мястото на инжектиране (болка ⁴ и дискомфорт, образуване на възел, уплътняване) Пирексия ⁵
	Чести	Реакции на мястото на инжектиране (подуване, еритем, пруритус, посиняване, затопляне, хематом) Умора Астения Неразположение
	Нечести	Реакции на мястото на инжектиране (целулит, абсцес, анестезия, хеморагия, промяна в цвета)
Изследвания	Чести	Увеличено тегло
	Нечести	Повишени нива на трансаминазите Повишени нива на билирубина в кръвта

¹Честотата на идентифицираните нежелани реакции е въз основа на всички съобщения за възникване на събитията и не се ограничава до тези, считани от изследователя най-малкото за възможно свързани.

² Болка в корема включва следните групирани предпочитани термини по MedDRA: болка в корема, болка в горната част на корема.

³ Обрив включва следните групирани предпочитани термини по MedDRA: обрив, еритематозен обрив, генерализиран обрив, макулозен обрив, макуло-папулозен обрив, морбилиформен обрив, папулозен обрив, пруритичен обрив.

⁴ Рядко може да причини временно нарушение на походката.

⁵ Пирексия включва следните групирани предпочитани термини по MedDRA: усещане за горещина, повишена телесна температура. Повечето случаи на пирексия са съобщавани до 1 седмица след инжектирането.

* Вижте точка 4.4.

Общият профил на безопасност на Седмица 96 и Седмица 124 в проучването FLAIR съответства на този на Седмица 48, като няма нови находки във връзка с безопасността. Във фазата на продължение на проучването FLAIR при започване на инжекционното приложение на Vocabria и рилпивирин по схемата „Започване направо с инжекция“ не са установени нови

опасения, свързани с безопасността, във връзка с пропускането на фазата на въвеждаща перорална терапия (вж. точка 5.1).

Описание на избрани нежелани реакции

Локални реакции на мястото на инжектиране (РМИ)

До 1 % от участниците преустановяват лечението с Vocabria плюс рилпивирин поради РМИ. При ежемесечно приложение до 84 % от участниците съобщават за реакции на мястото на инжектиране, а от 30 393 инжекции се съобщава за 6 815 РМИ. При приложение на всеки 2 месеца 76 % от участниците съобщават за реакции на мястото на инжектиране, а от 8 470 инжекции се съобщава за 2 507 РМИ.

Тежестта на реакциите обикновено е лека (степен 1, 70 %-75 % от участниците) или умерена (степен 2, 27 %-36 % от участниците). 3-4 % от участниците получават тежки (степен 3) РМИ. Медианата на продължителност на събитията на РМИ общо е 3 дни. Процентът на участниците, съобщаващи за РМИ, намалява с времето.

Увеличено тегло

Във времевата точка седмица 48 участниците в проучванията FLAIR и ATLAS, които са получили Vocabria плюс рилпивирин, имат медиана на наддаване на тегло 1,5 kg, а участниците, които са продължили текущата си антиретровирусна терапия (current antiretroviral regimen – CAR), имат медиана на наддаване на тегло 1 kg (сборен анализ). В отделните проучвания FLAIR и ATLAS медианата на наддаване на тегло в групите на Vocabria плюс рилпивирин е съответно 1,3 kg и 1,8 kg в сравнение с 1,5 kg и 0,3 kg в групите на CAR.

Във времевата точка седмица 48 в проучване ATLAS-2M медианата на наддаване на тегло и в двете рамена на ежемесечно приложение и приложение на 2 месеца на Vocabria плюс рилпивирин е 1,0 kg.

Промени в лабораторните биохимични показатели

Наблюдават се малки, непрогресиращи повишения на нивата на общия билирубин (без клинична жълтеница) при лечение с Vocabria плюс рилпивирин. Тези промени не се считат за клинично значими, тъй като вероятно отразяват конкуренцията между каботегравир и неконюгиран билирубин за общ път на клирънс (UGT1A1).

По време на клинични проучвания се наблюдават повишени нива на трансаминази (ALT/AST) при участници, получаващи Vocabria плюс рилпивирин. Тези повишения се дължат предимно на остър вирусен хепатит. Няколко участници на перорална терапия имат повишени нива на трансаминази, дължащи се на подозирана хепатотоксичност, свързана с лекарството. Тези промени са обратими при преустановяване на лечението (вж. точка 4.4).

Повишени нива на липази са наблюдавани по време на клиничните изпитвания с Vocabria плюс рилпивирин; увеличаване на липазите степен 3 и 4 са настъпили с по-висока честота при Vocabria плюс рилпивирин в сравнение със CAR. Тези повишения са били обикновено безсимптомни и не са водили до преустановяване на лечението с Vocabria плюс рилпивирин. В проучване ATLAS-2M е съобщен един случай на летален панкреатит с повишение на липазите степен 4 и смущаващи фактори (включително анамнеза за панкреатит), за който не може да се изключи причинно-следствена връзка с инжекционната схема.

Педиатрична популация

Въз основа на данни от анализа на 16-та седмица (коHORTа 1C, n=30) и на 24-та седмица (коHORTа 2, n=144) на проучването МОСНА (ИМРААСТ 2017) не са установени нови съображения, свързани с безопасността, при юноши (на възраст не по-малко от 12 години с тегло 35 kg или повече) в сравнение с профила на безопасност, установен при възрастни.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в Приложение V.

4.9 Предозиране

Няма специфично лечение при предозиране с Vocabria. При настъпване на предозиране пациентът трябва да се лекува поддържащо при подходящо наблюдение, както е необходимо.

Известно е, че каботегравир се свързва във висока степен с плазмените протеини и поради това е малко вероятно диализата да помогне за отстраняване на лекарствения продукт от организма. При лечение на предозиране с Vocabria инжекция трябва да се има предвид удължената експозиция на лекарството след инжекция.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антивирусни средства за системно приложение, инхибитори на интегразата, АТС код: J05AJ04.

Механизъм на действие

Каботегравир инхибира HIV интегразата, като се свързва с активното място на интегразата и блокира стъпката на трансфер на веригата от интеграцията на ретровирусната дезоксирибонуклеиновата киселина (ДНК), която е важна за цикъла на репликация на HIV.

Фармакодинамични ефекти

Антивирусно действие в клетъчна култура

Каботегравир проявява антивирусно действие срещу лабораторни щамове на див тип HIV-1 със средни стойности на концентрацията на каботегравир, необходима за понижаване на вирусната репликация с 50 процента (EC_{50}), 0,22 nM в периферните кръвни мононуклеарни клетки (PBMC), 0,74 nM в 293T клетките и 0,57 nM в MT-4 клетките. Каботегравир демонстрира антивирусно действие в клетъчна култура срещу панел от 24 клинични изолата на HIV-1 (три във всяка група на М клонове А, В, С, D, Е, F и G, и 3 в група О) със стойности на EC_{50} , вариращи от 0,02 nM до 1,06 nM за HIV-1. EC_{50} стойностите на каботегравир срещу три клинични изолата на HIV-2 варира от 0,10 nM до 0,14 nM. Липсват клинични данни при пациенти с HIV-2.

Антивирусно действие в комбинация с други лекарствени продукти

Няма лекарства с присъща анти-HIV активност, които да са антагонисти на антиретровирусната активност на каботегравир (*in vitro* оценки са проведени в комбинация с рилпивирин, ламивудин, тенофовир и емтрицитабин).

Резистентност in vitro

Изолиране от див тип HIV-1 и активност срещу резистентни щамове: вируси с >10-кратно повишаване на EC_{50} на каботегравир не са наблюдавани по време на 112-дневния пасаж на щам ППВ. Следните мутации на интегразата (IN) се появяват след пасаж на див тип HIV-1 (с T124A полиморфизъм) в присъствието на каботегравир: Q146L (диапазон на кратна промяна (fold-change [FC]) 1,3-4,6), S153Y (диапазон на FC 2,8-8,4) и I162M (FC = 2,8). Както е отбелязано по-горе, откриването на T124A е селекция на предварително съществуващ незначителен вариант,

който няма диференциална чувствителност към каботегравир. Няма селектирани замествания на аминокиселина в региона на интегразата при пасажа на див тип HIV-1 NL-432 в присъствието на 6,4 nM каботегравир до ден 56.

Сред многобройните мутанти най-голяма FC се наблюдава при мутанти, съдържащи Q148K или Q148R. E138K/Q148H води до 0,92-кратно понижаване на чувствителността към каботегравир, но E138K/Q148R води до 12-кратно понижаване на чувствителността, а E138K/Q148K води до 81-кратно понижаване на чувствителността към каботегравир. G140C/Q148R и G140S/Q148R водят съответно до 22-кратно и 12-кратно понижаване на чувствителността към каботегравир. Докато N155H не променя чувствителността към каботегравир, N155H/Q148R води до 61-кратно понижаване на чувствителността към каботегравир. Други многобройни мутанти, които водят до FC между 5 и 10, са: T66K/L74M (FC=6,3), G140S/Q148K (FC=5,6), G140S/Q148H (FC=6,1) и E92Q/N155H (FC=5,3).

Резистентност in vivo

Броят на участниците, които отговарят на критериите за потвърден вирусологичен неуспех (confirmed virologic failure – CVF), е нисък в сборните изпитвания FLAIR и ATLAS. В сборния анализ има 7 случая на CVF за каботегравир плюс рилпивириин (7/591, 1,2 %) и 7 случая на CVF за текущата антиретровирусна схема (7/591, 1,2 %). Трите случая на CVF за каботегравир плюс рилпивириин във FLAIR с данни за резистентност имат подтип A1. Освен това 2 от 3 случая на CVF имат свързано с възникнала по време на лечението резистентност към инхибитор на интегразата заместване Q148R, докато един от трите има G140R с понижена фенотипна чувствителност към каботегравир. Всички 3 случая на CVF имат едно свързано с резистентност на рилпивириин заместване: K101E, E138E/A/K/T или E138K и два от трите показват понижена фенотипна чувствителност към рилпивириин. Трите случая на CVF в ATLAS имат подтип A, A1 и AG. Един от трите случая на CVF има свързано с INI резистентност заместване при неуспеха с понижена фенотипна чувствителност към каботегравир. Всички три случая на CVF имат едно свързано с резистентност на рилпивириин заместване при неуспеха: E138A, E138E/K или E138K и показват понижена фенотипна чувствителност към рилпивириин. В два от тези три случая на CVF наблюдаваните при неуспеха свързани с резистентност на рилпивириин замествания са наблюдавани също на изходно ниво в RBMC HIV-1 ДНК. Седмият случай на CVF (FLAIR) никога не е получавал инжекция.

Заместванията, свързани с резистентност към дългодействаща инжекция каботегравир, които са наблюдавани в сборните изпитвания ATLAS и FLAIR, са G140R (n=1), Q148R (n=2) и N155H (n=1).

В проучването ATLAS-2M 10 участници отговарят на критериите за CVF до седмица 48: 8 участници (1,5 %) в рамото на Q8W и 2-ма участници (0,4 %) в рамото на Q4W. Осем участници отговарят на критериите за CVF към или преди времевата точка седмица 24.

На изходно ниво в рамото на Q8W, 5-ма участници имат свързани с резистентност на рилпивириин мутации Y181Y/C + H221H/Y, Y188Y/F/H/L, Y188L, E138A или E138E/A и 1 участник има мутация на резистентност към каботегравир, G140G/R (освен горната мутация Y188Y/F/H/L, свързана с резистентност на рилпивириин). Към момента на подозиран вирусологичен неуспех (SVF) в рамото на Q8W 6-ма участници имат свързани с резистентност на рилпивириин мутации, като 2-ма участници имат добавяне на K101E и 1 участник има добавяне на E138E/K от изходно ниво до времевата точка SVF. FC за рилпивириин е над биологичната прагова стойност при 7 участници и варира от 2,4 до 15. Пет от 6-те участници със свързано с резистентност на рилпивириин заместване имат освен това свързани с резистентност към интегразни инхибитори на трансфера на веригата (INSTI) замествания, N155H (n=2); Q148R; Q148Q/R+N155N/H (n=2). INSTI заместване, L74I, е наблюдавано при 4/7 участници. Генотипният и фенотипният анализ на интегразата е неуспешен при един участник, а фенотип за каботегравир не е наличен при друг. FC за участниците на Q8W варира от 0,6 до 9,1 за каботегравир, от 0,8 до 2,2 за долутегравир и от 0,8 до 1,7 за биктегравир.

В рамото на Q4W нито един от участниците няма замествания, свързани с резистентност към рилпивириин или INSTI, на изходно ниво. Един участник има NNRTI заместване, G190Q, в комбинация с NNRTI полиморфизъм, V189I. Във времевата точка SVF един участник по време на лечението има мутации, свързани с резистентност към рилпивириин, K101E + M230L, а друг е запазил заместванията G190Q + V189I NNRTI с добавянето на V179V/I. И двамата участници показват понижена фенотипна чувствителност към рилпивириин. И двамата участници имат също свързани с INSTI резистентност мутации, или Q148R + E138E/K, или N155N/H при SVF и 1 участник има понижена чувствителност към каботегравир. Нито един от участниците няма INSTI заместване, L74I. FC за участниците на Q4W са 1,8 и 4,6 за каботегравир, 1,0 и 1,4 за долутегравир и 1,1 и 1,5 за биктегравир.

Клинична ефикасност и безопасност

Възрастни

Ефикасността на каботегравир плюс рилпивириин е оценена в две рандомизирани, многоцентрови, активно-контролирани, с паралелни групи, отворени, неинфериорни проучвания Фаза III, FLAIR (проучване 201584) и ATLAS (проучване 201585). Първичният анализ е проведен, след като всички участници са завършили посещенията си в седмица 48 или са прекратили преждевременно участието си в проучването.

Вирусологично супресирани пациенти (на предходна схема на база долутегравир за 20 седмици)
В проучване FLAIR 629 инфектирани с HIV-1, нелекувани с антиретровирусно лечение (АРТ) участници са получили схема, съдържаща INSTI долутегравир, за 20 седмици (или долутегравир/абакавир/ламивудин, или долутегравир плюс 2 други нуклеозидни инхибитора на обратната транскриптаза, ако участниците са били положителни за HLA-B*5701). Участниците, които са вирусологично супресирани (HIV-1 РНК <50 копия/ml, n=566) след това са рандомизирани (1:1) да получават схемата каботегравир плюс рилпивириин или да останат на текущата си антиретровирусна схема (current antiretroviral regimen – CAR). Участниците, които са рандомизирани да получават схемата каботегравир плюс рилпивириин, започват лечението с въвеждаща перорална терапия – по една таблетка 30 mg каботегравир плюс една таблетка 25 mg рилпивириин, всеки ден в продължение на поне 4 седмици, последвано от лечение с каботегравир инжекция (месец 1: 600 mg инжекция, от месец 2 нататък: 400 mg инжекция) плюс рилпивириин инжекция (месец 1: 900 mg инжекция, от месец 2 нататък: 600 mg инжекция) всеки месец в продължение на още 44 седмици. Проучването е удължено до 96 седмици.

Вирусологично супресирани пациенти (стабилни на предходна ARV терапия в продължение на поне 6 месеца)

В проучване ATLAS 616 инфектирани с HIV-1, лекувани с АРТ, вирусологично супресирани (в продължение на поне 6 месеца) участници (HIV-1 РНК <50 копия/ml) са рандомизирани (1:1) и получават или схемата каботегравир плюс рилпивириин, или остават на схемата CAR. Участниците, които са рандомизирани да получават схемата каботегравир плюс рилпивириин, започват лечението с въвеждаща перорална терапия – по една таблетка 30 mg каботегравир плюс една таблетка 25 mg рилпивириин, всеки ден в продължение на поне 4 седмици, последвано от лечение с каботегравир инжекция (месец 1: 600 mg инжекция, от месец 2 нататък: 400 mg инжекция) плюс рилпивириин инжекция (месец 1: 900 mg инжекция, от месец 2 нататък: 600 mg инжекция) всеки месец в продължение на още 44 седмици. В ATLAS 50 %, 17 % и 33 % от участниците получават NNRTI, PI или INI (съответно) като техен клас лекарство на трето лечение на изходно ниво преди рандомизация и това е сходно между рамената на лечение.

Сборни данни

На изходно ниво в сборния анализ за рамото на каботегравир плюс рилпивириин медианата на възрастта на участниците е 38 години, 27 % са жени, 27 % не са от бялата раса, 1 % са на възраст ≥ 65 години и 7 % имат брой на CD4+ клетките по-малък от 350 клетки на mm³; тези характеристики са сходни в различните рамена на лечение.

Първичната крайна точка на двете проучвания е делът на участници с плазмено ниво на HIV-1 РНК ≥ 50 копия/ml в седмица 48 (Snapshot алгоритъм за популацията ITT-E).

В сборен анализ на двете основни проучвания каботегравир плюс рилпивириин показва неинфериорност спрямо CAR за дела на участници с плазмени нива на HIV-1 РНК ≥ 50 копия/ml (съответно 1,9 % и 1,7 %) на 48-ма седмица. Коригираната разлика в лечението между каботегравир плюс рилпивириин и CAR (0,2; 95 % CI: -1,4; 1,7) за сборния анализ отговаря на критерия за неинфериорност (горна граница на 95 % CI под 4 %).

Първичната крайна точка и други резултати в седмица 48, включително резултати по ключови фактори на изходно ниво, за проучвания FLAIR и ATLAS, са показани в Таблицы 8 и 9.

Таблица 8 Вирусологични отговори при рандомизирано лечение от проучванията FLAIR и ATLAS на 48-ма седмица (алгоритъм от типа Snapshot)

	FLAIR		ATLAS		Сборни данни	
	каботегравир + RPV N=283	CAR N=283	каботегравир + RPV N=308	CAR N=308	каботегравир +RPV N=591	CAR N=591
HIV-1 РНК ≥ 50 копия/ml† (%)	6 (2,1)	7 (2,5)	5 (1,6)	3 (1,0)	11 (1,9)	10 (1,7)
Разлика в лечението % (95 % CI)*	-0,4 (-2,8; 2,1)		0,7 (-1,2; 2,5)		0,2 (-1,4; 1,7)	
HIV-1 РНК < 50 копия/ml (%)	265 (93,6)	264 (93,3)	285 (92,5)	294 (95,5)	550 (93,1)	558 (94,4)
Разлика в лечението % (95 % CI)*	0,4 (-3,7; 4,5)		-3,0 (-6,7; 0,7)		-1,4 (-4,1; 1,4)	
Липса на вирусологични данни в прозореца на 48-ма седмица (%)	12 (4,2)	12 (4,2)	18 (5,8)	11 (3,6)	30 (5,1)	23 (3,9)
Причини						
Прекратено проучване/проучвано лекарство поради нежелано събитие или смърт (%)	8 (2,8)	2 (0,7)	11 (3,6)	5 (1,6)	19 (3,2)	7 (1,2)
Прекратено проучване /проучвано лекарство поради други причини (%)	4 (1,4)	10 (3,5)	7 (2,3)	6 (1,9)	11 (1,9)	16 (2,7)
Липсват данни по време на прозореца, но ги има в проучването (%)	0	0	0	0	0	0

* Коригирана за стратифициращи фактори на изходно ниво.

† Включва участници, които преустановяват участие поради липса на ефективност, преустановили докато не са супресирани.

N = брой участници във всяка група на лечение, CI = доверителен интервал, CAR = текуща антивирусна схема.

Таблица 9 Дял на участниците с плазмени нива на HIV-1 РНК ≥ 50 копия/ml на седмица 48 за ключови фактори на изходно ниво (Резултати от Snapshot анализ).

Фактори на изходно ниво		Сборни данни от проучванията FLAIR и ATLAS	
		каботегравир+RPV N=591 n/N (%)	CAR N=591 n/N (%)
CD4+ на изходно ниво (клетки/mm ³)	<350	0/42	2/54 (3,7)
	≥ 350 до <500	5/120 (4,2)	0/117
	≥ 500	6/429 (1,4)	8 / 420 (1,9)
Пол	Мъжки	6/429 (1,4)	9/423 (2,1)
	Женски	5/162 (3,1)	1/168 (0,6)
Раса	Бели	9/430 (2,1)	7/408 (1,7)
	Чернокожи/Афроамериканци	2/109 (1,8)	3/133 (2,3)
	Азиатци/други	0/52	0/48
ИТМ	<30 kg/m ²	6/491 (1,2)	8/488 (1,6)
	≥ 30 kg/m ²	5/100 (5,0)	2/103 (1,9)
Възраст (години)	<50	9/492 (1,8)	8/466 (1,7)
	≥ 50	2/99 (2,0)	2/125 (1,6)
Антивирусна терапия на изходно ниво при рандомизация	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)

ИТМ= индекс на телесната маса

PI= протеазен инхибитор

INI= интегразен инхибитор

NNRTI= нуклеозиден инхибитор на обратната транскриптаза

В проучванията FLAIR и ATLAS разликите в лечението сред характеристиките на изходно ниво (брой на CD4+ клетки, пол, раса, ИТМ, възраст, клас на третото лекарствено средство на изходно ниво) са сравними.

Седмица 96 на FLAIR

На 96-та седмица от проучването FLAIR резултатите остават в съответствие с резултатите на 48-ма седмица. Делът на участниците с плазмени нива на HIV-1 РНК ≥ 50 копия/ml при каботегравир плюс рилпавирин (n=283) и CAR (n=283) е съответно 3,2 % и 3,2 % (коригирана разлика в лечението между каботегравир плюс рилпавирин и CAR [0,0; 95 % CI: -2,9; 2,9]). Делът на участниците с плазмени нива на HIV-1 РНК < 50 копия/ml при каботегравир плюс рилпавирин и CAR е съответно 87 % и 89 % (коригирана разлика в лечението между каботегравир плюс рилпавирин и CAR [-2,8; 95 % CI: -8,2; 2,5]).

Седмица 124 на FLAIR: Започване направо с инжекция спрямо Въвеждаща перорална терапия

В проучването FLAIR на Седмица 124 е извършена оценка на безопасността и ефикасността при пациенти, избрали да преминат (на Седмица 100) от абакавир/долутегравир/ламивудин на каботегравир плюс рилпавирин във фазата на продължението. На участниците е предоставена възможност да преминат със или без фаза на въвеждаща перорална терапия, като са създадени група с въвеждаща перорална терапия (ВПТ) (n=121) и група, започваща направо с инжекция (ЗНИ) (n=111).

На седмица 124 делът на участниците с HIV-1 РНК ≥ 50 копия/ml е бил съответно 0,8% в групата с въвеждаща перорална терапия и 0,9% в групата, започнала направо с инжекция.

Делът на участниците с вирусологична супресия (HIV-1 РНК < 50 копия/ml) е бил сходен при групата с ВПТ (93,4%) и групата ЗНИ (99,1%).

Приложение на всеки 2 месеца

Вирусологично супресирани пациенти (стабилни на предходна ARV терапия в продължение на поне 6 месеца)

Ефикасността и безопасността на каботегравир инжекция, прилагана на всеки 2 месеца, са оценени в едно рандомизирано, многоцентрово, с паралелни групи, отворено, неинфериорно проучване Фаза IIIb, ATLAS-2M (207966). Първичният анализ е проведен, след като всички участници са завършили посещенията си в седмица 48 или са прекратили преждевременно участието си в проучването.

В проучване ATLAS-2M 1045 инфектирани с HIV-1, лекувани с АРТ, вирусологично супресирани участници са рандомизирани (1:1) и получават схема на инжектиране на каботегравир плюс рилпивириин или на всеки 2 месеца, или ежемесечно. Участниците, които първоначално не са на лечение с каботегравир/рилпивириин, получават перорално въвеждащо лечение, състоящо се от една таблетка каботегравир 30 mg плюс една таблетка рилпивириин 25 mg, всеки ден в продължение на поне 4 седмици. Участниците, рандомизирани на ежемесечни инжекции каботегравир (месец 1: 600 mg инжекция, от месец 2 нататък: 400 mg инжекция) и инжекции рилпивириин (месец 1: 900 mg инжекция, от месец 2 нататък: 600 mg инжекция), получават това лечение в продължение на още 44 седмици. Участниците, рандомизирани за приложение на всеки 2 месеца на инжекции каботегравир (600 mg инжекция в месеците 1, 2, 4 и на всеки 2 месеца след това) и инжекции рилпивириин (900 mg инжекция в месеците 1, 2, 4 и на всеки 2 месеца след това), получават това лечение в продължение на още 44 седмици. Преди рандомизацията съответно 63 %, 13% и 24 % от участниците получават каботегравир плюс рилпивириин съответно за 0 седмици, от 1 до 24 седмици и >24 седмици.

На изходно ниво, медианата на възрастта на участниците е 42 години, 27 % са жени, 27 % не са от бялата раса, 4 % са на възраст ≥ 65 години и 6 % имат брой на CD4+ клетките по-малък от 350 клетки на mm^3 ; тези характеристики са сходни между различните рамена на лечение. Първичната крайна точка в ATLAS-2M е делът на участници с плазмено ниво на HIV-1 РНК ≥ 50 c/ml на 48-ма седмица (Snapshot алгоритъм за популацията ITT-E).

В проучване ATLAS-2M каботегравир и рилпивириин, прилагани на всеки 2 месеца, показват неинфериорност спрямо каботегравир и рилпивириин, прилагани ежемесечно, за дела на участници с плазмени нива на HIV-1 РНК ≥ 50 копия/ml (съответно 1,7 % и 1,0 %) на 48-ма седмица. Коригираната разлика в лечението между каботегравир и рилпивириин, прилагани на всеки 2 месеца и ежемесечно (0,8; 95 % CI: -0,6; 2,2) отговаря на критерия за неинфериорност (горна граница на 95 % CI под 4 %).

Таблица 10 Вирусологични отговори при рандомизирано лечение в проучване ATLAS-2M на 48-ма седмица (Snapshot анализ)

	Приложение на 2 месеца (Q8W)	Ежемесечно приложение (Q4W)
	N=522 (%)	N=523 (%)
HIV-1 РНК ≥ 50 копия/ml[†] (%)	9 (1,7)	5 (1,0)
Разлика в лечението % (95 % CI)*	0,8 (-0,6, 2,2)	
HIV-1 РНК < 50 копия/ml (%)	492 (94,3)	489 (93,5)
Разлика в лечението % (95 % CI)*	0,8 (-2,1, 3,7)	
Липса на вирусологични данни в прозореца на 48-ма седмица	21 (4,0)	29 (5,5)
Причини:		
Прекратено проучване поради нежелано събитие или смърт (%)	9 (1,7)	13 (2,5)
Прекратено проучване поради други причини (%)	12 (2,3)	16 (3,1)
Липсват данни по време на прозореца, но ги има в проучването (%)	0	0

* Коригирана за стратифициращи фактори на изходно ниво.

† Включва участници, които преустановяват участие поради липса на ефикасност, преустановили докато не са супресирани.

N = брой участници във всяка група на лечение, CI = доверителен интервал, CAR = текуща антивирусна схема.

Таблица 11 Дял на участниците с плазмени нива на HIV-1 РНК ≥ 50 копия/ml на 48-ма седмица по ключови фактори на изходно ниво (Резултати от анализ тип Snapshot)

Фактори на изходно ниво		Брой на HIV-1 РНК ≥ 50 копия/ml/общо оценени (%)	
		Приложение на 2 месеца (Q8W)	Ежемесечно приложение (Q4W)
Брой на CD4 ⁺ клетки на изходно ниво (клетки/mm ³)	<350	1/ 35 (2,9)	1/ 27 (3,7)
	350 до <500	1/ 96 (1,0)	0/ 89
	≥ 500	7/391 (1,8)	4/407 (1,0)
Пол	Мъжки	4/385 (1,0)	5/380 (1,3)
	Женски	5/137 (3,5)	0/143
Раса	Бели	5/370 (1,4)	5/393 (1,3)
	Не от бялата раса	4/152 (2,6)	0/130
	Чернокожи/Афроамериканци	4/101 (4,0)	0/ 90
	Не са чернокожи/афроамериканци	5/421 (1,2)	5/421 (1,2)

Фактори на изходно ниво		Брой на HIV-1 РНК ≥ 50 копия/ml/общо оценени (%)	
		Приложение на 2 месеца (Q8W)	Ежемесечно приложение (Q4W)
ИТМ	$<30 \text{ kg/m}^2$	3/409 (0,7)	3/425 (0,7)
	$\geq 30 \text{ kg/m}^2$	6/113 (5,3)	2/98 (2,0)
Възраст (години)	<35	4/137 (2,9)	1/145 (0,7)
	35 до <50	3/242 (1,2)	2/239 (0,8)
	≥ 50	2/143 (1,4)	2/139 (1,4)
Предходна експозиция на CAB/RPV	Няма	5/327 (1,5)	5/327 (1,5)
	1-24 седмици	3/69 (4,3)	0/68
	> 24 седмици	1/126 (0,8)	0/128

ИТМ= индекс на телесната маса

В проучването ATLAS-2M разликите в лечението за първичната крайна точка сред характеристиките на изходно ниво (брой на CD4+ лимфоцити, пол, раса, ИТМ, възраст и предходна експозиция на каботегравир/рилпивирир) не са клинично значими.

Резултатите за ефикасност на Седмица 96 са сходни с резултатите за първичната крайна точка на Седмица 48. Инжекциите каботегравир плюс рилпивирир на всеки 2 месеца показват неинфериорност в сравнение с каботегравир и рилпивирир, прилагани ежемесечно. Делът на участниците с HIV-1 РНК ≥ 50 копия/ml в плазмата на Седмица 96 при приложение на каботегравир плюс рилпивирир на всеки 2 месеца ($n=522$) и каботегравир плюс рилпивирир ежемесечно ($n=523$) е съответно 2,1% и 1,1% (коригирана разлика в лечението между каботегравир плюс рилпивирир при приложение на всеки 2 месеца и приложение ежемесечно: 1,0; 95% CI: [-0,6; 2,5]). Делът на участниците с HIV-1 РНК <50 копия/ml в плазмата на Седмица 96 при приложение на каботегравир плюс рилпивирир на всеки 2 месеца и каботегравир плюс рилпивирир ежемесечно е съответно 91% и 90,2% (коригирана разлика в лечението между каботегравир плюс рилпивирир при приложение на всеки 2 месеца и приложение ежемесечно: 0,8; 95% CI: [-2,8; 4,3]).

Резултатите за ефикасност на Седмица 152 са сходни с резултатите за първичната крайна точка на Седмица 48 и Седмица 96. Инжекциите каботегравир плюс рилпивирир на всеки 2 месеца показват неинфериорност в сравнение с каботегравир и рилпивирир, прилагани ежемесечно. При анализ на ITT популацията делът на участниците с HIV-1 РНК ≥ 50 копия/ml в плазмата на Седмица 152 при приложение на каботегравир плюс рилпивирир на всеки 2 месеца ($n=522$) и каботегравир плюс рилпивирир ежемесечно ($n=523$) е съответно 2,7% и 1,0% (коригирана разлика между лечението с каботегравир плюс рилпивирир при приложение на всеки 2 месеца и приложение ежемесечно: 1,7; 95% CI: [0,1; 3,3]). При анализ на ITT популацията делът на участниците с HIV-1 РНК <50 копия/ml в плазмата на Седмица 152 при приложение на каботегравир плюс рилпивирир на всеки 2 месеца и каботегравир плюс рилпивирир ежемесечно е съответно 87% и 86% (коригирана разлика между лечението с каботегравир плюс рилпивирир при приложение на всеки 2 месеца и приложение ежемесечно: 1,5; 95% CI: [-2,6; 5,6]).

Post hoc анализи

Многовариантни анализи на сборните проучвания фаза 3 (ATLAS с продължителност 96 седмици, FLAIR с продължителност 124 седмици и ATLAS-2M с продължителност

152 седмици) изследват влиянието на различни фактори върху риска от потвърден вирусологичен неуспех. Анализът на факторите на изходно ниво (baseline factors analysis – BFA) включва характеристиките на вируса и на участниците на изходно ниво и схемата на прилагане, а многовариантният анализ (multivariable analysis – MVA) включва факторите на изходно ниво и прогнозираните плазмени лекарствени концентрации след изходно ниво при потвърден вирусологичен неуспех (CVF) с използване на регресионно моделиране с процедура на подбор на променливи. След общо 4 291 човекогодини некоригираната честота на CVF е 0,54 на 100 човекогодини; съобщени са 23 случая на потвърден вирусологичен неуспех (1,4% от общо 1 651 участници в тези проучвания).

Анализът на факторите на изходно ниво показва, че мутациите, обуславящи резистентност към рилпивирин (съотношение на честотите [incidence rate ratio, IRR]=21,65, $p<0,0001$), HIV-1 подтип A6/A1 (IRR=12,87, $p<0,0001$) и индексът на телесната маса (IRR=1,09 за всяко повишение с 1 единица, $p=0,04$; IRR=3,97 за $\geq 30 \text{ kg/m}^2$, $p=0,01$) са свързани с потвърден вирусологичен неуспех. Другите променливи, включително приложение ежесмесечно или на всеки 2 месеца, женски пол или мутации, обуславящи резистентност към каботегравир/INSTI, нямат значима връзка с CVF. Комбинация от поне 2 от следните ключови фактори на изходно ниво е свързана с увеличен риск от CVF: мутации, обуславящи резистентност към рилпивирин, HIV-1 подтип A6/A1 или ИТМ $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ (вж. Таблица 12).

Таблица 12 Вирусологични резултати в зависимост от наличието на ключови фактори на изходно ниво – мутации, обуславящи резистентност към рилпивирин, подтип A6/A1¹ и ИТМ $\geq 30 \text{ kg/m}^2$

Фактори на изходно ниво (брой)	Вирусологичен успех (%) ²	Потвърден вирусологичен неуспех (%) 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
ОБЩО (95% доверителен интервал)	1231/1431 (86,0) (84,1%; 87,8%)	23/1431 (1,6) ⁶ (1,0%; 2,4%)

¹ Класификация на HIV-1 подтип A1 или A6 въз основа на панел от база данни за HIV секвенции на библиотеката на Националната лаборатория на Лос Аламос (Los Alamos National Library) (юни 2020 г.)

² Въз основа на Snapshot алгоритъма на FDA PHK < 50 копия/ml на Седмица 48 в ATLAS, на Седмица 124 във FLAIR, на Седмица 152 в ATLAS-2M.

³ Определен като две последователни измервания на HIV PHK ≥ 200 копия/ml.

⁴ Положителна прогнозна стойност (positive predictive value, PPV) < 2 %; отрицателна прогнозна стойност (negative predictive value, NPV) 98,5 %; чувствителност 34,8 %; специфичност 71,9 %

⁵ PPV 19,3 %; NPV 99,1 %; чувствителност 47,8 %; специфичност 96,7 %

⁶ Набор данни за анализ с всички нелипсващи ковариати за факторите на изходно ниво (от общо 1 651 участници)

Сред пациентите с поне два от тези рискови фактори делът на участниците, при които е установен CVF, е по-висок от този при пациенти без нито един или само с един рисков фактор, като CVF е установен при 6/24 пациенти [25,0%, 95%CI (9,8%; 46,7%)], при които е прилагана схемата на прилагане на всеки 2 месеца и 5/33 пациенти [15,2%, 95%CI (5,1%; 31,9%)], при които е прилагана схемата на прилагане веднъж месечно.

Перорална мостова терапия с друга АРТ

В ретроспективен анализ на сборни данни от 3 клинични проучвания (FLAIR, ATLAS-2M и LATTE-2/проучване 200056) са включени 29 участници, при които по време на лечение с дългодействащи (long-acting – LA) интрамускулни (i.m.) инжекции каботегравир плюс рилпивирин е приложена перорална мостова терапия с АРТ, различна от каботегравир плюс рилпивирин, (алтернативна перорална мостова терапия) с медиана на продължителност 59 дни (25^{-ти} и 75^{-ти} процентил 53-135). Медианата на възрастта на участниците е 32 години, 14 % са от женски пол, 31 % не са от бялата раса, при 97 % като алтернативна перорална мостова терапия е приложена схема на лечение, базирана на инхибитор на интегразата (INI), при 41 % като част от схемата на алтернативна перорална мостова терапия е прилаган NNRTI (включително

рилпивириин в 11 от 12-те случая) и при 62% е прилаган нуклеозиден инхибитор на обратната транскриптаза (NRTI). Трима участници са преустановили участието си по време на пероралната мостова терапия или скоро след нея по причини, несвързани с безопасността. При повечето ($\geq 96\%$) участници се е поддържала вирусологична супресия (HIV-1 РНК < 50 копия/ml в плазмата). По време на алтернативна перорална мостова терапия и в периода след нея (до 2 инжекции каботегравир плюс рилпивириин след пероралната мостова терапия) не са наблюдавани случаи на потвърден вирусологичен неуспех (HIV-1 РНК ≥ 200 копия/ml в плазмата).

Педиатрична популация

Безопасността, поносимостта и фармакокинетиката на дългодействащ инжекционен каботегравир в комбинация с дългодействащ рилпивириин при юноши са оценени в продължаващото многоцентрово отворено несравнително проучване Фаза I/II МОСНА (ИМРААСТ 2017).

В кохорта 2 на това проучване 144 вирусологично супресирани участници в юношеска възраст прекратяват схемата си на кАРТ, прилагана преди включването им в проучването, и получават таблетки 30 mg каботегравир и таблетки 25 mg рилпивириин веднъж дневно в продължение на поне 4 седмици, след което преминават на приложение на всеки 2 месеца на интрамускулни инжекции каботегравир (месеци 1 и 2: 600 mg, след това 600 mg на всеки 2 месеца) и интрамускулни инжекции рилпивириин (месеци 1 и 2: 900 mg, след това 900 mg на всеки 2 месеца).

Към момента на включването им в проучването медианата на възрастта на участниците е 15,0 години, медианата на теглото – 48,5 kg (диапазон: 35,2; 100,9), медианата на ИТМ – 19,5 kg/m² (диапазон: 16,0; 34,3), 51,4% са от женски пол, 98,6% не са от бялата раса и 4 от участниците са с брой на CD4⁺ клетките под 350 клетки/mm³.

Антивирусната активност е оценена като вторична цел, като 139 от 144-те участници (96,5%) (snapshot алгоритъм) остават вирусологично супресирани (HIV-1 РНК < 50 копия/ml в плазмата) на Седмица 24.

Европейската агенция по лекарствата отлага задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с каботегравир филмирани таблетки и инжекционна суспензия с удължено освобождаване в една или повече подгрупи на педиатричната популация за лечение на инфекция с HIV-1. Вижте точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията.

5.2 Фармакокинетични свойства

Възрастни

Фармакокинетиката на каботегравир е сходна между здрави и инфектирани с HIV участници. Фармакокинетичната вариабилност на каботегравир е умерена до висока. При инфектирани с HIV участници в проучвания Фаза III интериндивидуалната CVb% за C_{tau} варира от 39 до 48 % между участниците. По-висока вариабилност, варираща от 41 % до 89 % между участниците, се наблюдава при приложение на единична доза дългодействащ каботегравир инжекция.

Таблица 13 Фармакокинетични параметри след приложение на каботегравир перорално веднъж дневно, след първоначалните и след последващи интрамускулни инжекции ежемесечно или на всеки 2 месеца при възрастни участници

Фаза на прилагане	Схема на прилагане	Средногеометрична стойност (5-ти, 95-ти процентил) ^a		
		AUC _(0-tau) ^b (µg•h/ml)	C _{max} (µg/ml)	C _{tau} (µg/ml)
Въвеждаща перорална терапия ^b	30 mg веднъж дневно	145 (93,5; 224)	8,0 (5,3; 11,9)	4,6 (2,8; 7,5)
Първоначална инжекция ^c	600 mg i.m. начална доза	1 591 (714; 3 245)	8,0 (5,3; 11,9)	1,5 (0,65; 2,9)
Ежемесечна инжекция ^d	400 mg i.m. ежемесечно	2 415 (1 494; 3 645)	4,2 (2,5; 6,5)	2,8 (1,7; 4,6)
Инжекция на всеки 2 месеца ^d	600 mg i.m. на всеки 2 месеца	3 764 (2 431; 5 857)	4,0 (2,3; 6,8)	1,6 (0,8; 3,0)

^a Стойностите на фармакокинетичните параметри (ФК) се базират на индивидуални *post hoc* оценки от популационни ФК модели за пациентите във FLAIR и ATLAS за ежемесечната схема и в ATLAS-2M за схемата на всеки 2 месеца.

^b tau е дозовият интервал: 24 часа при перорално приложение; 1 месец при ежемесечно i.m. приложение и 2 месеца при i.m. приложение веднъж на всеки два месеца на инжекционна суспензия с удължено освобождаване.

^c Стойностите на фармакокинетичните параметри при въвеждаща перорална терапия представят стационарно състояние.

^d Стойностите на C_{max} при първоначалната инжекция отразяват главно пероралното приложение, тъй като първоначалната инжекция се прилага в същия ден, когато и последната перорална доза; стойностите на AUC_(0-tau) и C_{tau} обаче отразяват първоначалната инжекция. При прилагане без въвеждаща перорална терапия (ЗНИ n=110), наблюдаваната средногеометрична стойност (5-ти, 95-ти процентил) на C_{max} за каботегравир (1 седмица след първоначалната инжекция) е 1,89 µg/ml (0,438; 5,69), а C_{tau} на каботегравир е 1,43 µg/ml (0,403, 3,90).

^e Стойностите на фармакокинетичните параметри при ежемесечна и на всеки 2 месеца инжекция представляват данните на седмица 48.

Абсорбция

Инжекцията каботегравир показва ограничена от степента на абсорбция (flip-flop) кинетика в резултат на бавната абсорбция от глутеалния мускул в системното кръвообращение, водеща до устойчиви плазмени концентрации. След единична интрамускулна доза плазмената концентрация на каботегравир е откриваема на първия ден и постепенно се повишава, за да достигне максимална плазмена концентрация с медиана T_{max} 7 дни. Каботегравир се открива в плазмата до 52 седмици или по-дълго след приложение на единична инжекция.

Фармакокинетично стационарно състояние се постига до 44 седмици.

Плазмената експозиция на каботегравир се повишава пропорционално или малко по-малко от пропорционално на дозата след еднократно и многократно i.m. инжектиране на дози, вариращи от 100 до 800 mg.

Разпределение

Каботегравир се свързва във висока степен (>99 %) с човешките плазмени протеини въз основа на *in vitro* данни. След приложение на перорални таблетки средният привиден обем на разпределение (V_z/F) в плазмата е 12,3 l. При хора изчисленият плазмен V_c/F на каботегравир е 5,27 l и V_p/F е 2,43 l. Тези изчислени обеми, заедно с допускането за висока бионаличност, предполагат известно разпределение на каботегравир в извънклетъчното пространство.

Каботегравир присъства в женските и мъжките полови пътища. Медианата на съотношенията цервикална и вагинална тъкан:плазма варира от 0,16 до 0,28, а медианата на съотношението

ректална тъкан:плазма е $\leq 0,08$ след единична интрамускулна инжекция (i.m.) 400 mg в седмици 4, 8 и 12 след прилагане.

Каботегравир присъства в гръбначно-мозъчната течност (ГМТ). При инфектирани с HIV участници, получаващи схема на инжекция каботегравир плюс инжекция рилпивирин, съотношението на концентрацията на каботегравир в ГМТ:плазма [медиана (диапазон)] (n=16) е 0,003 (диапазон: от 0,002 до 0,004) една седмица след стационарно състояние при инжекция на дългодействащ каботегравир (Q4W или Q8W). В съответствие с терапевтичните концентрации на каботегравир в ГМТ, в ГМТ HIV-1 РНК (n=16) е <50 копия/ml при 100 % и <2 копия/ml при 15/16 (94 %) от участниците. В същата времева точка плазмената HIV-1 РНК (n=18) е <50 копия/ml при 100 % и <2 копия/ml при 12/18 (66,7 %) от участниците.

In vitro каботегравир не е субстрат на полипептидите, транспортери на органични аниони (OATP) 1B1, OATP2B1, OATP1B3 или транспортера на органични катиони (OCT1).

Биотрансформация

Каботегравир се метаболизира главно чрез UGT1A1 с незначително участие на UGT1A9. Каботегравир е преобладаващото циркулиращо съединение в плазмата, представляващо > 90 % от общата радиоактивност в плазмата. След перорално приложение при хора каботегравир се елиминира главно чрез метаболизъм; бъбречното елиминирание на непроменен каботегравир е ниско (<1 % от дозата). Четиридесет и седем процента от общата перорална доза се екскретира като непроменен каботегравир във фекалиите. Не е известно дали това изцяло или частично се дължи на неабсорбирано лекарство или билиарна екскреция на глюкуронидния конюгат, който може допълнително да се разгради, за да образува основното съединение в чревния лумен. Според наблюденията каботегравир присъства в пробите на дуоденална жлъчка. Метаболитът на глюкуронид също присъства в някои, но не във всички, проби на дуоденална жлъчка. Двадесет и седем процента от общата перорална доза се екскретира в урината, предимно като глюкурониден метаболит (75 % от радиоактивността в урината, 20 % от общата доза).

Каботегравир не е клинично значим инхибитор на следните ензими и транспортери: CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4, UGT1A1, UGT1A3, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9, UGT2B4, UGT2B7, UGT2B15 и UGT2B17, P-gp, BCRP, експортната помпа за жлъчни соли (BSEP), OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3, транспортера за екструзия на множество лекарства и токсини (MATE) 1, MATE 2-K, протеина на мултилекарствена резистентност (MRP) 2 или MRP4.

Елиминирание

Средният привиден терминален полуживот на каботегравир е ограничен от скоростта на абсорбция и се изчислява на от 5,6 до 11,5 седмици след i.m. инжекция на единична доза. Значително по-дългият привиден полуживот в сравнение с пероралния отразява елиминирането от мястото на инжектиране в системното кръвообращение. Установеният CL/F е 0,151 l/h.

Линейност/нелинейност

Плазмената експозиция на САВ се повишава пропорционално или малко по-малко от пропорционално на дозата след еднократно и многократно i.m. инжектиране на дози, вариращи от 100 до 800 mg.

Полиморфизъм

При метаанализ на здрави и инфектирани с HIV участници в изпитвания, инфектираните с HIV участници с генотипи UGT1A1 се проявяват като бавни метаболизатори на каботегравир, имат средно увеличение с 1,2 пъти на AUC, C_{max} , и C_{tau} на каботегравир в стационарно състояние след приложение на дългодействаща инжекция в сравнение с участниците с генотипи, свързани

с нормален метаболизъм чрез UGT1A1. Тези разлики не се считат за клинично значими. Не се налага коригиране на дозата при участници с полиморфизъм на UGT1A1.

Специални популации пациенти

Пол

Популационните фармакокинетични анализи не откриват клинично значим ефект на пола върху експозицията на каботегравир, следователно не се налага коригиране на дозата въз основа на пол.

Раса

Популационните фармакокинетични анализи не откриват клинично значим ефект на расата върху експозицията на каботегравир, следователно не се налага коригиране на дозата въз основа на раса.

Индекс на телесната маса (ИТМ)

Популационните фармакокинетични анализи не откриват клинично значим ефект на ИТМ върху експозицията на каботегравир, следователно не се налага коригиране на дозата въз основа на ИТМ.

Старческа възраст

Популационният фармакокинетичен анализ не открива клинично значим ефект на възрастта върху експозицията на каботегравир. Фармакокинетичните данни за каботегравир при участници на възраст >65 години са ограничени.

Бъбречно увреждане

Не са наблюдавани клинично важни фармакокинетични разлики между участниците с тежка степен на бъбречно увреждане (креатининов клирънс ≥ 15 до <30 ml/min, които не са на диализа) и съответстващи здрави участници. Не е необходимо коригиране на дозата за пациенти с лека, умерена или тежка степен на бъбречно увреждане (които не са на диализа). Каботегравир не е проучван при пациенти на диализа.

Чернодробно увреждане

Не са наблюдавани клинично важни фармакокинетични разлики между участниците с умерено чернодробно увреждане и съответстващи здрави участници. Не се налага коригиране на дозата при пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане (степен А или В по Child-Pugh). Ефектът на тежко чернодробно увреждане (степен С по Child-Pugh) върху фармакокинетиката на каботегравир не е проучван.

Педиатрична популация

Популационните фармакокинетични симулации не откриват клиничнозначими разлики в експозицията между участниците в юношеска възраст (на възраст най-малко 12 години и с телесно тегло 35 kg или повече) и инфектирани и неинфектирани с HIV-1 възрастни участници в програмата за разработване на каботегравир, следователно не е необходима корекция на дозата за юноши с тегло ≥ 35 kg.

Таблица 14 Фармакокинетични параметри след приложение на каботегравир перорално веднъж дневно, след първоначалните и след последващи интрамускулни инжекции ежемесечно или на всеки 2 месеца при участници в Юношеска възраст (възраст 12 до под 18 години, ≥ 35 kg)

Фаза на прилагане	Схема на прилагане	Средногеометрична стойност (5 ^{-та} , 95 ^{-та} процентил) ^a		
		AUC _(0-τ) ^b (μg•h/ml)	C _{max} (μg/ml)	C _τ (μg/ml)
Въвеждаща перорална терапия ^b	30 mg веднъж дневно	203 (136; 320)	11 (7,4; 16,6)	6,4 (4,2; 10,5)
Първоначална инжекция ^c	600 mg i.m. начална доза	2 085 (1 056; 4 259)	11 (7,4; 16,6)	1,9 (0,80; 3,7)
Ежемесечна инжекция ^d	400 mg i.m. ежемесечно	3 416 (2 303; 5 109)	5,7 (3,8; 8,9)	4,2 (2,7; 6,5)
Инжекция на всеки 2 месеца ^d	600 mg i.m. на всеки 2 месеца	5 184 (3 511; 7 677)	5,1 (3,1; 8,2)	2,5 (1,3; 4,2)

^a Стойностите на фармакокинетичните (ФК) параметри се базират на индивидуални post hoc оценки от популационни ФК модели в юношеска популация, състояща се от инфектирани с HIV-1 (n=147) с телесно тегло 35,2-98,5 kg, и юношеска популация, състояща се от неинфектирани с HIV-1 (n=62) с телесно тегло 39,9-167 kg.

^b τ е дозовият интервал: 24 часа при пероралното приложение; 1 месец при първоначалните инжекции и ежемесечните i.m. инжекции, и 2 месеца при i.m. инжекциите на всеки 2 месеца на инжекционна суспензия с продължително освобождаване.

^c Стойностите на фармакокинетичните параметри при въвеждаща перорална терапия представят стационарното състояние.

^d Стойностите на C_{max} при първоначалната инжекция отразяват главно пероралното приложение, тъй като първоначалната инжекция се прилага в същия ден, когато и последната перорална доза; стойностите на AUC_(0-τ) и C_τ обаче отразяват първоначалната инжекция.

^e Стойностите на фармакокинетичните параметри представят стационарното състояние.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Канцерогенност и мутагенност

Каботегравир не е мутагенен или кластогенен *in vitro* при бактериален тест и в култивирани клетки на бозайници и *in vivo* при микронуклеарен тест при гризачи. Каботегравир не е канцерогенен при дългосрочни проучвания при мишки и плъхове.

Проучвания за репродуктивна токсичност

Не е наблюдаван ефект върху фертилитета при мъжки или женски плъхове, третирани с каботегравир с перорални дози до 1 000 mg/kg/ден (>20 пъти експозицията при хора при максималната препоръчителна доза).

В едно проучване за ембрио-феталното развитие няма нежелани резултати за развитието след перорално приложение на каботегравир на бременни зайци до токсична за майката доза от 2 000 mg/kg/ден (0,66 пъти над експозицията при хора при максималната препоръчителна доза) или на бременни плъхове с дози до 1 000 mg/kg/ден (>30 пъти експозицията при хора при максималната препоръчителна доза). При плъхове промени във феталното развитие (понижено телесно тегло) са наблюдавани при 1 000 mg/kg/ден. Проучвания при бременни плъхове показват, че каботегравир преминава през плацентата и може да бъде открит във феталните тъкани.

В проучвания за пре- и постнаталното (PPN) развитие при плъхове каботегравир възпроизводимо индуцира забавено начало на раждането и увеличаване на броя на

мъртвородените и неонаталната смъртност при 1 000 mg/kg/ден (>30 пъти експозицията при хора при максималната препоръчителна доза). По-ниска доза от 5 mg/kg/ден (приблизително 10 пъти над експозицията при хора при максималната препоръчителна доза) каботегравир не се свързва със забавяне на раждането или неонатална смъртност. В проучвания при зайци и плъхове няма ефект върху преживяемостта при раждане с цезарово сечение. Предвид съотношението на експозицията значението за хората не е известно.

Токсичност при многократно прилагане

Ефектът на удължено ежедневно лечение с високи дози каботегравир е оценен в проучвания за токсичност при многократно перорално приложение при плъхове (26 седмици) и маймуни (39 седмици). Липсват свързани с лекарството нежелани ефекти при плъхове или маймуни при перорално приложение на каботегравир при дози съответно до 1 000 mg/kg/ден или 500 mg/kg/ден.

На 14-ия и на 28-ия ден от проучването за токсичност при маймуни са наблюдавани стомашно-чревни (GI) ефекти (загуба на телесно тегло, повръщане, кашави/воднисти изпражнения и умерена до тежка дехидратация), които са резултат от локално приложение на лекарството, а не от системна токсичност.

В едно 3-месечно проучване при плъхове, когато каботегравир се прилага чрез ежемесечна подкожна (s.c.) инжекция (до 100 mg/kg/доза); ежемесечна i.m. инжекция (до 75 mg/kg/доза) или ежеседмична s.c. инжекция (100 mg/kg/доза), не са забелязани нежелани ефекти и прояви на токсичност за нови таргетни органи (при експозиции >30 пъти експозицията при хора при максималната препоръчителна доза 400 mg i.m.).

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Манитол (E421)
Полисорбат 20 (E432)
Макрогол (E1521)
Вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

При липса на проучвания за несъвместимости този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти.

6.3 Срок на годност

Неотворен флакон
3 години

Срок на годност на суспензията в спринцовка

Химична и физична стабилност в периода на използване е доказана за 2 часа при 25°C. След изтегляне на суспензията в спринцовката от микробиологична гледна точка продуктът трябва да бъде използван незабавно. Ако не се използва незабавно, периодът на използване и условията за съхранение преди употреба са отговорност на потребителя.

6.4 Специални условия на съхранение

Неотворен флакон

Да не се замразява.

Суспензия в спринцовка

За условията на съхранение след първоначално отваряне на лекарствения продукт вижте точка 6.3.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

400 mg (2 ml флакон)

2 ml флакон от кафяво стъкло тип I с бромобутилова гумена запушалка и сива алуминиева обкатка с тъмносиво пластмасово отчупващо се капаче.

Всяка опаковка съдържа: 1 флакон (400 mg), 1 градуирана спринцовка (стерилна, за еднократна употреба, с деления по 0,2 ml), 1 адаптер за флакон и 1 инжекционна игла (0,65 mm, 38 mm [23 G, 1½ инча]).

600 mg (3 ml флакон)

3 ml флакон от кафяво стъкло тип I с бромобутилова гумена запушалка и сива алуминиева обкатка с оранжево пластмасово отчупващо се капаче.

Всяка опаковка съдържа: 1 флакон (600 mg), 1 градуирана спринцовка (стерилна, за еднократна употреба, с деления по 0,2 ml), 1 адаптер за флакон и 1 инжекционна игла (0,65 mm, 38 mm [23 G, 1½ инча]).

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

Пълните указания за употреба и работа с Vocabriгa инжекция са предоставени в листовката (вж. „Указания за употреба“).

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 17 декември 2020 г.

Дата на последно подновяване:

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <https://www.ema.europa.eu>.

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте точка 4.8.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Vocabria 30 mg филмирани таблетки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка съдържа каботегравир натрий, еквивалентен на 30 mg каботегравир (cabotegravir).

Помощно вещество с известно действие

Всяка филмирана таблетка съдържа 155 mg лактоза (като монохидрат).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка (таблетка)

Бели, овални, филмирани таблетки (приблизително 8,0 mm на 14,3 mm), с вдлъбнато релефно означение „SV CTV“ от едната страна.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Vocabria таблетки са показани, в комбинация с рилпивиринови таблетки, за краткосрочно лечение на инфекция с човешки имунодефицитен вирус тип 1 (HIV-1) при възрастни и юноши (на възраст най-малко 12 години и с телесно тегло не по-малко от 35 kg), които са вирусологично супресирани (HIV-1 РНК <50 копия/ml) на стабилна антиретровирусна схема без настоящи или минали доказателства за вирусна резистентност към лекарства от класовете нуклеозидни инхибитори на обратната транскриптаза (NNRTI) и интегразни инхибитори (INI) и без предходен вирусологичен неуспех с лекарства от тези класове (вж. точки 4.2, 4.4 и 5.1) за:

- Перорална въвеждаща терапия за оценка на поносимостта на Vocabria и рилпивиринови таблетки преди приложение на дългодействаща инжекция каботегравир плюс дългодействаща инжекция рилпивиринови таблетки.
- Перорална терапия за възрастни и юноши, които ще пропуснат планирано прилагане на каботегравир инжекция плюс рилпивиринови таблетки.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Vocabria трябва да се предписва от лекари с опит в лечението на HIV инфекция.

Vocabria таблетки са показани за краткосрочно лечение на HIV в комбинация с рилпивиринови таблетки, поради което трябва да се направи справка с продуктова информацията на рилпивиринови таблетки за препоръчително приложение.

Преди започване на терапия с Vocabria медицинските специалисти трябва внимателно да изберат пациентите, които са съгласни със съответната необходима схема на инжектиране

(ежемесечно или на всеки 2 месеца), и да ги информират относно важността на спазването на планираните посещения за прилагане, за да се поддържа вирусологична супресия и да се намали рискът от вирусологичен ребаунд и потенциалното развитие на резистентност при пропуснати дози (вж. точка 4.4).

Медицинският специалист и пациентът може да решат преди започване на инжекции каботегравир да използват таблетки каботегравир като перорална въвеждаща терапия, за да проверят поносимостта към каботегравир (вж. Таблица 1), или може да започнат направо инжекции каботегравир (вж. кратката характеристика на продукта каботегравир в инжекционна форма).

Дозировка

Възрастни и юноши (на възраст най-малко 12 години и с телесно тегло не по-малко от 35 kg)

Въвеждаща перорална терапия

Когато се използват за въвеждаща перорална терапия, таблетките Vocabria заедно с таблетки рилпивирин трябва да се приемат в продължение на приблизително един месец (поне 28 дни), за да се оцени поносимостта към каботегравир и рилпивирин (вж. точка 4.4). Една таблетка Vocabria от 30 mg трябва да се приема с една таблетка рилпивирин от 25 mg веднъж дневно.

Таблица 1 Препоръчителна схема на прилагане

	ВЪВЕЖДАЩА ПЕРОРАЛНА ТЕРАПИЯ
Лекарствен продукт	през месец 1
Vocabria	30 mg веднъж дневно
рилпивирин	25 mg веднъж дневно

Перорално приложение при пропуснати инжекции каботегравир

Ако пациент планира да пропусне/пресрочи с повече от 7 дни планирано посещение за инжекция, може като заместител на не повече от 2 последователни ежемесечни посещения за инжекция или едно посещение за инжекция, прилагана на всеки 2 месеца, да се използва перорална терапия (веднъж дневно по една таблетка Vocabria 30 mg и една таблетка рилпивирин 25 mg). Има ограничени данни относно прилагане на друга напълно супресивна антиретровирусна терапия (АРТ) (предимно на базата на инхибитори на интегразата) като перорална мостова (bridging) терапия, вижте точка 5.1. За перорална терапия с продължителност над два месеца се препоръчва алтернативна перорална схема.

Първата доза на пероралната терапия трябва да се приеме един месец (+/- 7 дни) след последните инжектирани дози на каботегравир и рилпивирин за пациенти, на които са прилагани ежемесечни инжекции. За пациенти, на които са прилагани инжекции на всеки 2 месеца, първата доза на пероралната терапия трябва да се приеме 2 месеца (+/- 7 дни) след последните инжектирани дози на каботегравир и рилпивирин. Прилагането на инжекциите трябва да се възобнови в деня на приключване на пероралното приложение.

Пропуснати дози

Ако пациент пропусне доза Vocabria таблетки, пациентът трябва да приеме пропуснатата доза възможно най-скоро, при условие че приемът на следващата доза не е в рамките на 12 часа. Ако следващата доза трябва да се приеме в рамките на 12 часа, пациентът не трябва да приема пропуснатата доза, а просто да възобнови обичайната схема на прилагане.

Ако пациент повърне в рамките на 4 часа след прием на Vocabria таблетки, трябва да се приеме друга таблетка Vocabria. Ако пациент повърне повече от 4 часа след прием на Vocabria таблетки, пациентът не трябва да приема друга доза Vocabria до следващата редовна планирана доза.

Старческа възраст

Не се налага коригиране на дозата при пациенти в старческа възраст. Има ограничени данни за употребата на каботегравир при пациенти на възраст 65 години и повече (вж. точка 5.2).

Бъбречно увреждане

Не се налага коригиране на дозата при пациенти с лека (креатининов клирънс ≥ 60 до < 90 ml/min), умерена (креатининов клирънс ≥ 30 до < 60 ml/min) или тежка степен на бъбречно увреждане (креатининов клирънс ≥ 15 до < 30 ml/min, които не са на диализа [вж. точка 5.2]). Каботегравир не е проучван при пациенти с терминална бъбречна недостатъчност на бъбречнозаместителна терапия. Тъй като каботегравир се свързва над 99 % с плазмените протеини, не се очаква диализата да промени експозицията на каботегравир. Ако се прилага на пациент на бъбречнозаместителна терапия, каботегравир трябва да се използва с повишено внимание.

Чернодробно увреждане

Не се налага коригиране на дозата при пациенти с леко или умерено чернодробно увреждане (степен А или В по Child-Pugh). Каботегравир не е проучван при пациенти с тежко чернодробно увреждане (степен С по Child-Pugh [вж. точка 5.2]). Ако се прилага на пациент с тежко чернодробно увреждане, каботегравир трябва да се използва с повишено внимание.

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на Vocabria при деца на възраст под 12 години и при юноши с телесно тегло под 35 kg не са установени. Липсват данни.

Начин на приложение

Перорално приложение.

Vocabria таблетки може да се приемат със или без храна. Когато се приемат по същото време, по което и рилпивирин таблетки, Vocabria таблетки трябва да се приемат с храна.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Едновременна употреба с рифампицин, рифапентин, карбамазепин, окскарбазепин, фенитоин или фенобарбитал (вж. точка 4.5).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Фактори на изходно ниво, свързани с вирусологичен неуспех

Преди започване на терапевтичната схема, трябва да се вземе предвид, че мултивариантни анализи показват, че комбинация на най-малко 2 от следните фактори на изходно ниво може да бъде свързана с увеличаване на риска от вирусологичен неуспех: архивирани мутации на резистентност към рилпивирин, HIV-1 подтип A6/A1 или ИТМ ≥ 30 kg/m². Наличните данни предполагат, че вирусологичен неуспех има по-често, когато такива пациенти се лекуват по схемата на прилагане на всеки 2 месеца, отколкото при схемата на прилагане веднъж месечно. При пациенти с непълна или неопределена история на лечението, без направени предварителни изследвания за резистентност, е необходимо повишено внимание при ИТМ ≥ 30 kg/m² или HIV-1 подтип A6/A1 (вж. точка 5.1).

Тежки кожни нежелани реакции (severe cutaneous adverse reactions – SCAR)

Много рядко във връзка с лечение с каботегравир са съобщавани тежките кожни нежелани реакции синдром на Stevens – Johnson (Stevens-Johnson syndrome – SJS) и токсична епидермална некролиза (toxic epidermal necrolysis – TEN), които може да са животозастрашаващи или с летален изход.

При предписването пациентите трябва да бъдат информирани за признаците и симптомите и да бъдат наблюдавани с повишено внимание за кожни реакции. Ако се появят признаци и симптоми, показателни за такава реакция, приложението на каботегравир трябва незабавно да се преустанови и да се обмисли алтернативно лечение (каквото е подходящо). Ако пациентът е развил сериозна реакция, като например SJS или TEN, при употребата на каботегравир, при този пациент никога не трябва отново да се започва приложение на каботегравир.

Реакции на свръхчувствителност

Реакции на свръхчувствителност са съобщавани във връзка с интегразни инхибитори, включително каботегравир. Тези реакции се характеризират с обрив, конституционални находки и понякога с органна дисфункция, включително чернодробно увреждане. Приемът на Vocabria и другите подозирани лекарствени продукти трябва незабавно да се преустанови, ако се появят признаци или симптоми на свръхчувствителност (включително, но не само, тежък обрив или обрив, придружен от повишена температура, общо неразположение, умора, мускулни или ставни болки, мехури, орални лезии, конюнктивит, оток на лицето, хепатит, еозинофилия или ангиоедем). Трябва да се проследява клиничният статус, включително стойностите на чернодробните аминотрансфери, и да се започне подходяща терапия. (вж. точки 4.2, 4.8 и 5.1).

Хепатотоксичност

Хепатотоксичност се съобщава при ограничен брой пациенти, получаващи Vocabria, със или без известно съществуващо чернодробно заболяване (вж. точка 4.8). При клинични изпитвания е прилагана въвеждаща перорална терапия с каботегравир, за да спомогне за установяването на пациенти, при които може да има риск от хепатотоксичност. Препоръчва се проследяване на биохимичните чернодробни показатели и лечението с Vocabria трябва да се преустанови при съмнение за хепатотоксичност.

Коинфекция с HBV/HCV

Пациентите с хепатит В коинфекция са изключени от проучванията на Vocabria. Не се препоръчва започване на лечение с Vocabria при пациенти с хепатит В коинфекция. Лекарите трябва да следват настоящите насоки за лечение на инфекция с HIV при пациенти с коинфекция с вируса на хепатит В.

Има ограничени данни при пациенти с хепатит С коинфекция. Препоръчва се проследяване на чернодробната функция при пациенти с хепатит С коинфекция.

Взаимодействие с лекарствени продукти

Необходимо е повишено внимание, когато Vocabria таблетки се предписват с лекарствени продукти, които може да намалят експозицията му (вж. точка 4.5).

Препоръчително е антиацидните средства, съдържащи поливалентен катион, да се приемат поне 2 часа преди или 4 часа след приема на Vocabria таблетки (вж. точка 4.5).

Синдром на имунна реактивация

При HIV-инфектирани пациенти с тежка имунна недостатъчност по времето на започване на комбинирана антиретровирусна терапия (КАРТ), може да възникне възпалителна реакция към

безсимптомни или резидуални опортюнистични патогени, която да причини сериозни клинични състояния или влошаване на симптомите. Обикновено тези реакции се наблюдават в първите няколко седмици или месеци от започване на КАРТ. Съответни примери са цитомегаловирусен ретинит, генерализирани и/или огнищни микобактериални инфекции и пневмония, причинена от *Pneumocystis jirovecii*. Всички симптоми на възпаление трябва да се оценят и при необходимост да се започне лечение. В условията на имунна реактивация се съобщава също така за развитие на автоимунни нарушения (като болест на Graves и автоимунен хепатит), възникващи в среда на имунно преустройство, но съобщаваното време до началото е различно и тези събития могат да настъпят много месеци след започване на лечението.

Опортюнистични инфекции

Пациентите трябва да бъдат уведомени, че Vocabria или друга антиретровирусна терапия не води до излекуване на HIV инфекцията и че те може да развият опортюнистични инфекции и други усложнения на HIV инфекцията. Затова пациентите трябва да останат под внимателно клинично наблюдение от лекари с опит в лечението на такива свързани с HIV заболявания.

Помощни вещества

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на таблетка, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

Пациенти с редки наследствени проблеми на непоносимост към галактоза, пълен лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат това лекарство.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Vocabria таблетки, в комбинация с рилпивиринови таблетки, са показани за лечение на HIV-1. Поради това трябва да се консултирате с продуктовата информация на рилпивиринови таблетки за свързани взаимодействия.

Ефект на други лекарствени продукти върху фармакокинетиката на каботегравир

Каботегравир се метаболизира предимно чрез уридин дифосфат глюкуронилтрансфераза (UGT) 1A1 и в по-малка степен от UGT1A9. Очаква се лекарствени продукти, които са силни индуктори на UGT1A1 или UGT1A9, да понижат плазмените концентрации на каботегравир, което води до липса на ефикасност (вж. точка 4.3 и Таблица 2 по-долу). При бавни метаболитори на UGT1A1, представящи максимално клинично инхибиране на UGT1A1, средните стойности на AUC, C_{max} и C_{tau} на перорален каботегравир се повишават до 1,5 пъти (вж. точка 5.2). Влиянието на UGT1A1 инхибитор може да е малко по-силно изразено, въпреки това като се имат предвид границите на безопасност на каботегравир, не се очаква това увеличение да бъде клинично значимо, поради което не се налага коригиране на дозиране на Vocabria в присъствието на инхибитори на UGT1A1 (напр. атазанавир, ерлотиниб, сорафениб).

Каботегравир е субстрат на Р-гликопротеина (P-gp) и на протеина на резистентност към рак на гърдата (BCRP), но въпреки това, поради неговия висок пермеабилитет, не се очаква промяна в абсорбцията при едновременно приложение с инхибитори на P-gp или BCRP.

Ефект на каботегравир върху фармакокинетиката на други лекарствени продукти

In vivo каботегравир няма ефект върху мидазолам, цитохром P450 (CYP) 3A4 сонда. *In vitro* каботегравир не индуцира CYP1A2, CYP2B6 или CYP3A4.

In vitro каботегравир инхибира транспортерите на органични аниони (OAT) 1 ($IC_{50}=0,81 \mu M$) и OAT3 ($IC_{50}=0,41 \mu M$). Поради това се препоръчва повишено внимание при едновременно приложение с лекарства, субстрати на OAT1/3 с тесен терапевтичен индекс (напр. метотрексат).

Въз основа на *in vitro* и клиничния профил на лекарствено взаимодействие не се очаква каботегравир да промени концентрациите на други антиретровирусни лекарства, включително протеазни инхибитори, нуклеозидни инхибитори на обратната транскриптаза, нуклеозидни инхибитори на обратната транскриптаза, интегразни инхибитори, инхибитори на навлизането и ибализумаб.

Предоставените в Таблица 2 данни за лекарствени взаимодействия са получени от проучвания на перорален каботегравир (повишението е обозначено с „↑“, понижението с „↓“, липсата на промяна с „↔“, площта под кривата концентрация-време с „AUC“, максималната наблюдавана концентрация с „C_{max}“, концентрацията в края на дозовия интервал с „C_t“).

Таблица 2 Лекарствени взаимодействия

Лекарствени продукти по терапевтични области	Взаимодействие Средногеометрична промяна (%)	Препоръки относно едновременно приложение
<i>Антивирусни лекарствени продукти за HIV-1</i>		
Ненуклеозиден инхибитор на обратната транскриптаза: Етравирин	Каботегравир ↔ AUC ↑ 1 % C _{max} ↑ 4 % C _t ↔ 0 %	Етравирин не променя значително плазмената концентрация на каботегравир. Не е необходимо коригиране на дозата Vocabria таблетки.
Ненуклеозиден инхибитор на обратната транскриптаза: Рилпивирин	Каботегравир ↔ AUC ↑ 12 % C _{max} ↑ 5 % C _t ↑ 14 % Рилпивирин ↔ AUC ↓ 1 % C _{max} ↓ 4 % C _t ↓ 8 %	Рилпивирин не променя значително плазмената концентрация на каботегравир. Не е необходимо коригиране на дозата Vocabria таблетки при едновременно приложение с рилпивирин.
<i>Антиконвулсанти</i>		
Карбамазепин Окскарбазепин Фенитоин Фенобарбитал	Каботегравир ↓	Метаболитните индуктори може значително да понижат плазмената концентрация на каботегравир. Едновременната употреба е противопоказана (вж. точка 4.3).
<i>Антиациди</i>		
Антиациди (напр. магнезий, алуминий или калций)	Каботегравир ↓	Едновременното приложение на антиацидни добавки има потенциала да понижава абсорбцията на перорален каботегравир и не е проучвано. Препоръчва се антиацидни продукти, съдържащи поливалентен катион, да се приемат поне 2 часа преди или 4 часа след прием на Vocabria таблетки (вж. точка 4.4).
<i>Антимикобактериални средства</i>		
Рифампицин	Каботегравир ↓ AUC ↓ 59 % C _{max} ↓ 6 %	Рифампицин значително понижава плазмената концентрация на каботегравир, което може да доведе до загуба на терапевтичен ефект. Препоръки за прилагане при едновременно приложение на Vocabria с рифампицин не са определени и едновременното приложение на Vocabria с рифампицин е противопоказано (вж. точка 4.3).

Рифапентин	Каботегравир ↓	Рифапентин може значително да понижи плазмената концентрация на каботегравир. Едновременната употреба е противопоказана (вж. точка 4.3).
Рифабутин	Каботегравир ↓ AUC ↓ 21 % C _{max} ↓ 17 % C _τ ↓ 26 %	Рифабутин не променя значително плазмената концентрация на каботегравир. Не е необходимо коригиране на дозата. Преди започване на терапия с перорален каботегравир трябва да се направи справка с продуктовата информация на инжекционния каботегравир относно едновременната употреба с рифабутин.
<i>Перорални контрацептиви</i>		
Етинилестрадиол (ЕЕ) и левоноргестрел (LNG)	ЕЕ ↔ AUC ↑ 2 % C _{max} ↓ 8 % C _τ ↔ 0 % LNG ↔ AUC ↑ 12 % C _{max} ↑ 5 % C _τ ↑ 7 %	Каботегравир не променя съществено плазмените концентрации на етинилестрадиол и левоноргестрел до клинично значима степен. Не е необходимо коригиране на дозата перорални контрацептиви при едновременно приложение с Vocabria таблетки.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Има ограничени данни от употребата на каботегравир при бременни жени. Ефектът на Vocabria върху бременността при хора е неизвестен.

Каботегравир не е тератогенен, когато е проучван при бременни плъхове и зайци, но по-високи от терапевтичната доза, експозиции показват репродуктивна токсичност при животни (вж. точка 5.3). Значението за бременността при хората е неизвестно.

Vocabria таблетки не се препоръчват по време на бременност, освен ако очакваната полза оправдава потенциалния риск за плода.

Кърмене

Очаква се, че каботегравир ще се екскретира в кърмата въз основа на данни при животни, въпреки че това не е потвърдено при хора.

Препоръчва се жени, инфектирани с HIV, да не кърмят, за да се избегне предаване на HIV на кърмачето.

Фертилитет

Липсват данни при хора за ефекта на каботегравир върху мъжкия или женския фертилитет. Проучванията при животни не показват ефекти на каботегравир върху фертилитета при мъжки или женски животни (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Пациентите трябва да бъдат информирани, че по време на лечение с Vocabria се съобщава за замаяност, умора и сънливост. Трябва да се имат предвид клиничното състояние на пациента и

профила на нежелани реакции на Vocabria, когато се обмисля възможността пациентът да шофира или работи с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност

Най-често съобщаваните нежелани лекарствени реакции (НЛР) са главоболие и пирексия⁴. Във връзка с лечение с каботегравир са съобщавани тежките кожни нежелани реакции синдром на Stevens – Johnson и токсична епидермална некролиза (вж. точка 4.4).

Списък на нежеланите реакции в табличен вид

Идентифицираните за каботегравир и рилпивирир НЛР са изброени в Таблица 3 по системно-органен клас и честота. Честотата се определя като много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$), много редки ($< 1/10\,000$).

Таблица 3 Табличен списък на нежеланите реакции¹

Системо-органен клас (СОК) по MedDRA	Категория по честота	НЛР при схема Vocabria + рилпивирир
Нарушения на имунната система	Нечести	Свръхчувствителност*
Психични нарушения	Чести	Депресия Тревожност Необичайни сънища Безсъние
	Нечести	Опит за самоубийство; Суицидни мисли (особено при пациенти с предшестваща анамнеза за психично заболяване)
Нарушения на нервната система	Много чести	Главоболие
	Чести	Замаяност
	Нечести	Сомнолентност
Стомашно-чревни нарушения	Чести	Гадене Повръщане Болка в корема ² Флатуленция Диария
Хепатобилиарни нарушения	Нечести	Хепатотоксичност
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Чести	Обрив ³
	Нечести	Уртикария* Ангиедем*
	Много редки	Синдром на Stevens – Johnson*, токсична епидермална некролиза*

Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Чести	Миалгия
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Много чести	Пирексия ⁴
	Чести	Умора Астения Неразположение
Изследвания	Чести	Увеличено тегло
	Нечести	Повишени нива на трансаминазите Повишени нива на билирубина в кръвта

¹Честотата на идентифицираните нежелани реакции е въз основа на всички съобщения за възникване на събитията и не се ограничава до тези, считани от изследователя най-малкото за възможно свързани.

²Болка в корема включва следния групиран предпочитан термин по MedDRA: болка в горната част на корема.

³Обрив включва следните групирани предпочитани термини по MedDRA: обрив, еритематозен обрив, генерализиран обрив, макулозен обрив, макуло-папулозен обрив, морбилиформен обрив, папулозен обрив, пруритичен обрив.

⁴Пирексия включва следните групирани предпочитани термини по MedDRA: усещане за горещина, повишена телесна температура.

* Вижте точка 4.4.

Общият профил на безопасност на Седмица 96 и Седмица 124 в проучването FLAIR съответства на този на Седмица 48, като няма нови находки във връзка с безопасността. Във фазата на продължение на проучването FLAIR при започване на приложението на дългодействаща форма на каботегравир + дългодействаща форма на рилпивирин по схемата „Започване направо с инжекция“ не са установени нови опасения, свързани с безопасността, във връзка с пропускането на фазата на въвеждаща перорална терапия (вж. точка 5.1).

Описание на избрани нежелани реакции

Увеличено тегло

Във времевата точка седмица 48 участниците в проучванията FLAIR и ATLAS, които са получили Vocabria плюс рилпивирин, имат медиана на наддаване на тегло 1,5 kg, а участниците, които са продължили текущата си антиретровирусна терапия (current antiretroviral regimen – CAR), имат медиана на наддаване на тегло 1 kg (сборен анализ). В отделните проучвания FLAIR и ATLAS медианата на наддаване на тегло в рамената на Vocabria плюс рилпивирин е съответно 1,3 kg и 1,8 kg в сравнение с 1,5 kg и 0,3 kg в рамената на CAR.

Във времевата точка седмица 48 в проучване ATLAS-2M медианата на наддаване на тегло и в двете рамена на ежемесечно приложение и приложение на 2 месеца на Vocabria плюс рилпивирин е 1,0 kg.

Промени в лабораторните биохимични показатели

Наблюдават се малки, непрогресиращи повишения на нивата на общия билирубин (без клинична жълтеница) при лечение с Vocabria плюс рилпивирин. Тези промени не се считат за клинично значими, тъй като вероятно отразяват конкуренцията между каботегравир и неконюгиран билирубин за общ път на клирънс (UGT1A1).

По време на клинични проучвания се наблюдават повишени нива на трансаминази (ALT/AST) при участници, получаващи Vocabria плюс рилпивирин. Тези повишения се дължат предимно на остър вирусен хепатит. Няколко участници на перорална терапия имат повишени нива на

трансаминази, дължащи се на подозирана хепатотоксичност, свързана с лекарството. Тези промени са обратими при преустановяване на лечението (вж. точка 4.4).

Повишени нива на липази са наблюдавани по време на клиничните изпитвания с Vocabria плюс рилпивирин; увеличаване на липазите степен 3 и 4 са настъпили с по-висока честота при Vocabria плюс рилпивирин в сравнение със CAR. Тези повишения са били обикновено безсимптомни и не са водили до преустановяване на лечението с Vocabria плюс рилпивирин. В проучване ATLAS-2M е съобщен един случай на летален панкреатит с повишение на липазите степен 4 и смущаващи фактори (включително анамнеза за панкреатит), за който не може да се изключи причинно-следствена връзка с инжекционната схема.

Педиатрична популация

Въз основа на данни от анализа на 16-та седмица (коHORTA 1C, n=30) и на 24-та седмица (коHORTA 2, n=144) на проучването МОСНА (ИМРААСТ 2017) не са установени нови съображения, свързани с безопасността, при юноши (на възраст не по-малко от 12 години с тегло 35 kg или повече) в сравнение с профила на безопасност, установен при възрастни.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#).

4.9 Предозиране

Няма специфично лечение при предозиране с Vocabria. При настъпване на предозиране пациентът трябва да се лекува поддържащо с подходящо наблюдение, според необходимостта.

Известно е, че каботегравир се свързва във висока степен с плазмените протеини и поради това е малко вероятно диализата да помогне за отстраняване на лекарствения продукт от организма.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антивирусни средства за системна употреба, инхибитори на интегразата, АТС код: J05AJ04

Механизъм на действие

Каботегравир инхибира HIV интегразата, като се свързва с активното място на интегразата и блокира стъпката на трансфер на верига на интеграцията на дезоксирибонуклеиновата киселина (ДНК), която е важна за цикъла на репликация на HIV.

Фармакодинамични ефекти

Антивирусно действие в клетъчна култура

Каботегравир проявява антивирусно действие срещу лабораторни щамове на див тип HIV-1 със средни стойности на концентрация на каботегравир, необходима за понижаване на вирусната репликация с 50 процента (EC₅₀), 0,22 nM в периферните кръвни мононуклеарни клетки (PBMC), 0,74 nM в 293T клетките и 0,57 nM в MT-4 клетките. Каботегравир проявява антивирусно действие в клетъчна култура срещу панел от 24 клинични изолата на HIV-1 (три във всяка група на M клонове A, B, C, D, E, F и G, и 3 в група O) със стойности на EC₅₀,

вариращи от 0,02 nM до 1,06 nM за HIV-1. EC₅₀ стойностите на каботегравир срещу три клинични изолата на HIV-2 варира от 0,10 nM до 0,14 nM. Няма налични клинични данни при пациенти с HIV-2.

Антивирусно действие в комбинация с други антивирусни лекарства

Няма лекарства с присъща анти-HIV активност, които да са антагонисти на антиретровирусната активност на каботегравир (*in vitro* оценки са проведени в комбинация с рилпивириин, ламивудин, тенофовир и емтрицитабин).

Резистентност in vitro

Изолиране от див тип HIV-1 и активност срещу резистентни щамове: Вируси с >10-кратно повишаване на EC₅₀ на каботегравир не са наблюдавани по време на 112-дневния пасаж на щам ППВ. Следните мутации на интегразата (IN) се появяват след пасаж на див тип HIV-1 (с T124A полиморфизъм) в присъствието на каботегравир: Q146L (диапазон на кратна промяна (fold-change [FC]) 1,3-4,6), S153Y (диапазон на FC 2,8-8,4) и I162M (FC = 2,8). Както е отбелязано по-горе, откриването на T124A е селекция на предварително съществуващ незначителен вариант, който няма диференциална чувствителност към каботегравир. Няма селектирани замествания на аминокиселина в региона на интегразата при пасажа на див тип HIV-1 NL-432 в присъствието на 6,4 nM каботегравир до ден 56.

Сред многобройните мутанти най-голяма FC се наблюдава при мутанти, съдържащи Q148K или Q148R. E138K/Q148H води до 0,92-кратно понижаване на чувствителността към каботегравир, но E138K/Q148R води до 12-кратно понижаване на чувствителността, а E138K/Q148K води до 81-кратно понижаване на чувствителността към каботегравир. G140C/Q148R и G140S/Q148R водят съответно до 22-кратно и 12-кратно понижаване на чувствителността към каботегравир. Докато N155H не променя чувствителността към каботегравир, N155H/Q148R води до 61-кратно понижаване на чувствителността към каботегравир. Други многобройни мутанти, които водят до FC между 5 и 10, са: T66K/L74M (FC=6,3), G140S/Q148K (FC=5,6), G140S/Q148H (FC=6,1) и E92Q/N155H (FC=5,3).

Резистентност in vivo

Броят на участниците, които отговарят на критериите за потвърден вирусологичен неуспех (confirmed virologic failure – CVF), е нисък в сборните изпитвания FLAIR и ATLAS. В сборния анализ има 7 случая на CVF за каботегравир плюс рилпивириин (7/591, 1,2 %) и 7 CVF за текущата антиретровирусна схема (7/591, 1,2%). Трите случая на CVF за каботегравир плюс рилпивириин във FLAIR с данни за резистентност имат подтип A1. Освен това 2 от 3 случая на CVF имат свързано с възникнала по време на лечението резистентност към инхибитор на интегразата заместване Q148R, докато един от трите има G140R с понижена фенотипна чувствителност към каботегравир. Всички 3 случая на CVF имат едно свързано с резистентност на рилпивириин заместване: K101E, E138E/A/K/T или E138K и два от трите са показали понижена фенотипна чувствителност към рилпивириин. Трите случая на CVF в ATLAS имат подтип A, A1 и AG. Един от трите случая на CVF има свързано с INI резистентност заместване при неуспеха с понижена фенотипна чувствителност към каботегравир. Всички три случая на CVF имат едно свързано с резистентност на рилпивириин заместване при неуспеха: E138A, E138E/K или E138K и показват понижена фенотипна чувствителност към рилпивириин. В два от тези три случая на CVF наблюдаваните при неуспеха свързани с резистентност на рилпивириин замествания са наблюдавани също на изходно ниво в RBMC HIV-1 ДНК. Седмият случай на CVF (FLAIR) никога не е получавал инжекция.

Заместванията, свързани с резистентност към дългодействаща инжекция каботегравир, които са наблюдавани в сборните изпитвания ATLAS и FLAIR, са G140R (n=1), Q148R (n=2) и N155H (n=1).

В проучването ATLAS-2M, 10 участници отговарят на критериите за CVF до седмица 48: 8 участници (1,5 %) в рамото на Q8W и 2 участници (0,4 %) в рамото на Q4W. Осем участници отговарят на критериите за CVF към или преди времевата точка седмица 24.

На изходно ниво в рамото на Q8W, 5 участници имат свързани с резистентност на рилпивирир мутации на Y181Y/C + H221H/Y, Y188Y/F/H/L, Y188L, E138A или E138E/A и 1 участник има мутация на резистентност към каботегравир, G140G/R (освен горната мутация Y188Y/F/H/L, свързана с резистентност на рилпивирир). Към момента на подозиран вирусологичен неуспех (SVF) в рамото на Q8W, 6 участници имат свързани с резистентност на рилпивирир мутации, като 2 участници имат добавяне на K101E и 1 участник има добавяне на E138E/K от изходно ниво до времевата точка SVF. FC за рилпивирир е над биологичната прагова стойност при 7 участници и варира от 2,4 до 15. Пет от 6-те участници със свързано с резистентност на рилпивирир заместване имат освен това свързани с резистентност към INSTI замествания, N155H (n=2); Q148R; Q148Q/R+N155N/H (n=2). INSTI заместване, L74I, е наблюдавано при 4/7 участници. Генотипният и фенотипният анализ на интегразата е бил неуспешен при един участник, а фенотип за каботегравир не е бил наличен при друг. FC за участниците на Q8W варира от 0,6 до 9,1 за каботегравир, от 0,8 до 2,2 за долутегравир и от 0,8 до 1,7 за биктегравир.

В рамото на Q4W нито един от участниците няма замествания, свързани с резистентност към рилпивирир или INSTI, на изходно ниво. Един участник има NNRTI заместване, G190Q, в комбинация с NNRTI полиморфизъм, V189I. Във времевата точка SVF един участник по време на лечението има мутации, свързани с резистентност към рилпивирир, K101E + M230L, а друг запази заместванията G190Q + V189I NNRTI с добавянето на V179V/I. И двамата участници показват понижена фенотипна чувствителност към рилпивирир. И двамата участници имат също свързани с INSTI резистентност мутации, или Q148R + E138E/K, или N155N/H при SVF и 1 участник има понижена чувствителност към каботегравир. Нито един от участниците нямае INSTI заместване, L74I. FC за участниците на Q4W са 1,8 и 4,6 за каботегравир, 1,0 и 1,4 за долутегравир и 1,1 и 1,5 за биктегравир.

Клинична ефикасност и безопасност

Възрастни

Ефикасността на каботегравир плюс рилпивирир е оценена в две рандомизирани, многоцентрови, активно контролирани, с паралелни групи, отворени, неинфериорни проучвания Фаза III, FLAIR (проучване 201584) и ATLAS (проучване 201585). Първичният анализ е проведен, след като всички участници са завършили посещенията си в седмица 48 или са прекратили преждевременно участието си в проучването.

Вирусологично супресирани пациенти (на предходна схема на база долутегравир за 20 седмици)
В проучване FLAIR, 629 инфектирани с HIV-1, нелекувани с антиретровирусна терапия (АРТ) участници са получили схема, съдържаща интегразен инхибитор на трансфера на веригата (INSTI) долутегравир, за 20 седмици (или долутегравир/абакавир/ламивудин, или долутегравир плюс 2 други нуклеозидни инхибитора на обратната транскриптаза, ако участниците са били положителни за HLA-B*5701). Участниците, които са вирусологично супресирани (HIV-1 РНК <50 копия/ml, n=566) след това са рандомизирани (1:1) да получават схемата каботегравир плюс рилпивирир или да останат на текущата си антиретровирусна схема (current antiretroviral regimen – CAR). Участниците, които са рандомизирани да получават схемата каботегравир плюс рилпивирир, започват лечението с въвеждаща перорална терапия – по една таблетка 30 mg каботегравир плюс една таблетка 25 mg рилпивирир, всеки ден в продължение на поне 4 седмици, последвано от лечение с каботегравир инжекция (месец 1: 600 mg инжекция, от месец 2 нататък: 400 mg инжекция) плюс рилпивирир инжекция (месец 1: 900 mg инжекция, от месец 2 нататък: 600 mg инжекция) всеки месец в продължение на още 44 седмици. Проучването е удължено до 96 седмици.

Вирусологично супресирани пациенти (стабилни на предходна ARV терапия в продължение на поне 6 месеца)

В проучване ATLAS 616 инфектирани с HIV-1, лекувани с АРТ, вирусологично супресирани (в продължение на поне 6 месеца) участници (HIV-1 РНК <50 копия/ml) са рандомизирани (1:1) и получават или схемата каботегравир плюс рилпивирир, или остават на схемата CAR.

Участниците, които са рандомизирани да получават схемата каботегравир плюс рилпивирир, започват лечението с въвеждаща перорална терапия – по една таблетка 30 mg каботегравир плюс една таблетка 25 mg рилпивирир, всеки ден в продължение на поне 4 седмици, последвано от лечение с каботегравир инжекция (месец 1: 600 mg инжекция, от месец 2 нататък: 400 mg инжекция) плюс рилпивирир инжекция (месец 1: 900 mg инжекция, от месец 2 нататък: 600 mg инжекция) всеки месец в продължение на още 44 седмици. В проучване ATLAS, 50 %, 17 % и 33 % от участниците получават NNRTI, PI или INI (съответно) като техен клас лекарство на трето лечение на изходно ниво преди рандомизация и това е сходно между рамената на лечение.

Сборни данни

На изходно ниво в сборния анализ за рамото на каботегравир плюс рилпивирир медианата на възрастта на участниците е 38 години, 27 % са жени, 27 % не са от бялата раса, 1 % са на възраст ≥ 65 години и 7 % имат брой на CD4+ клетките по-малък от 350 клетки на mm^3 ; тези характеристики са сходни в различните рамена на лечение.

Първичната крайна точка на двете проучвания е делът на участници с плазмено ниво на HIV-1 РНК ≥ 50 копия/ml в седмица 48 (алгоритъм от типа snapshot за популацията ITT-E).

В сборен анализ на двете основни проучвания каботегравир плюс рилпивирир показва неинфериорност спрямо CAR за дела на участници с плазмени нива на HIV-1 РНК ≥ 50 копия/ml (съответно 1,9 % и 1,7 %) на 48-ма седмица. Коригираната разлика в лечението между каботегравир плюс рилпивирир и CAR (0,2; 95 % CI: -1,4; 1,7) за сборния анализ отговаря на критерия за неинфериорност (горна граница на 95 % CI под 4 %).

Първичната крайна точка и други резултати на 48-ма седмица, включително резултати по ключови фактори на изходно ниво, за проучвания FLAIR и ATLAS са показани в Таблица 4 и 5.

Таблица 4 Вирусологични отговори при рандомизирано лечение от проучванията FLAIR и ATLAS на седмица 48 (Snapshot анализ)

	FLAIR		ATLAS		Сборни данни	
	каботегравир + RPV N=283	CAR N=283	каботегравир + RPV N=308	CAR N=308	каботегравир +RPV N=591	CAR N=591
HIV-1 РНК ≥ 50 копия/ml† (%)	6 (2,1)	7 (2,5)	5 (1,6)	3 (1,0)	11 (1,9)	10 (1,7)
Разлика в лечението % (95 % CI)*	-0,4 (-2,8; 2,1)		0,7 (-1,2; 2,5)		0,2 (-1,4; 1,7)	
HIV-1 РНК < 50 копия/ml (%)	265 (93,6)	264 (93,3)	285 (92,5)	294 (95,5)	550 (93,1)	558 (94,4)
Разлика в лечението % (95 % CI)*	0,4 (-3,7; 4,5)		-3,0 (-6,7; 0,7)		-1,4 (-4,1; 1,4)	
Липса на вирусологични данни в прозореца на 48-ма седмица (%)	12 (4,2)	12 (4,2)	18 (5,8)	11 (3,6)	30 (5,1)	23 (3,9)
Причини						
Прекратено проучване/проучвано лекарство поради нежелано събитие или смърт (%)	8 (2,8)	2 (0,7)	11 (3,6)	5 (1,6)	19 (3,2)	7 (1,2)
Прекратено проучване/проучвано лекарство поради други причини (%)	4 (1,4)	10 (3,5)	7 (2,3)	6 (1,9)	11 (1,9)	16 (2,7)
Липсват данни по време на прозореца, но ги има в проучването (%)	0	0	0	0	0	0

* Коригирана за стратифициращи фактори на изходно ниво.

† Включва участници, които преустановяват участие поради липса на ефективност, преустановили докато не са супресирани.

N = брой участници във всяка група на лечение, CI = доверителен интервал, CAR = текуща антивирусна схема.

Таблица 5 Дял на участниците с плазмени нива на HIV-1 РНК ≥ 50 копия/ml на 48-ма седмица за ключови фактори на изходно ниво (резултати от Snapshot анализ)

Фактори на изходно ниво		Сборни данни от проучванията FLAIR и ATLAS	
		каботегравир+RPV N=591 n/N (%)	CAR N=591 n/N (%)
CD4+ на изходно ниво (клетки/mm³)	<350	0/42	2/54 (3,7)
	≥ 350 до <500	5/120 (4,2)	0/117
	≥ 500	6/429 (1,4)	8 / 420 (1,9)
Пол	Мъжки	6/429 (1,4)	9/423 (2,1)
	Женски	5/162 (3,1)	1/168 (0,6)
Раса	Бели	9/430 (2,1)	7/408 (1,7)
	Чернокожи/Афроамериканци	2/109 (1,8)	3/133 (2,3)
	Азиатци/други	0/52	0/48

Фактори на изходно ниво		Сборни данни от проучванията FLAIR и ATLAS	
		каботегравир+RPV N=591 n/N (%)	CAR N=591 n/N (%)
ИТМ	<30 kg/m ²	6/491 (1,2)	8/488 (1,6)
	≥30 kg/m ²	5/100 (5,0)	2/103 (1,9)
Възраст (години)	<50	9/492 (1,8)	8/466 (1,7)
	≥50	2/99 (2,0)	2/125 (1,6)
Антивирусна терапия на изходно ниво при рандомизация	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)

ИТМ= индекс на телесната маса

PI= протеазен инхибитор

INI= интегразен инхибитор

NNRTI= ненуклеозиден инхибитор на обратната транскриптаза

В проучванията FLAIR и ATLAS разликите в лечението сред характеристиките на изходно ниво (брой на CD4+ клетки, пол, раса, ИТМ, възраст, клас на третото лекарствено средство на изходно ниво) са сравними.

Седмица 96 на FLAIR

В проучването FLAIR след 96 седмици резултатите остават в съответствие с резултатите след 48 седмици. Делът на участниците с плазмени нива на HIV-1 РНК ≥50 копия/ml при каботегравир плюс рилпивириин (n=283) и CAR (n=283) е съответно 3,2 % и 3,2 % (коригирана разлика в лечението между каботегравир плюс рилпивириин и CAR [0,0; 95 % CI: -2,9; 2,9]). Делът на участниците с плазмени нива на HIV-1 РНК < 50 копия/ml при каботегравир плюс рилпивириин и CAR е съответно 87 % и 89 % (коригирана разлика в лечението между каботегравир плюс рилпивириин и CAR [-2,8; 95 % CI: -8,2; 2,5]).

Седмица 124 на FLAIR: Започване направо с инжекция спрямо Въвеждаща перорална терапия

В проучването FLAIR на Седмица 124 е извършена оценка на безопасността и ефикасността при пациенти, избрали да преминат (на Седмица 100) от абакавир/долутегравир/ламивудин на каботегравир плюс рилпивириин във фазата на продължението. На участниците е предоставена възможност да преминат със или без фаза на перорална въвеждаща терапия, като са създадени група с въвеждаща перорална терапия (ВПТ) (n=121) и група, започваща направо с инжекция (ЗНИ) (n=111).

На седмица 124 делът на участниците с HIV-1 РНК ≥ 50 копия/ml е съответно 0,8% в групата с въвеждаща перорална терапия и 0,9% в групата, започнала направо с инжекция. Делът на участниците с вирусологична супресия (HIV-1 РНК < 50 копия/ml) е бил сходен при групата с ВПТ (93,4%) и групата ЗНИ (99,1%).

Приложение на всеки 2 месеца

Вирусологично супресирани пациенти (стабилни на предходна ARV терапия в продължение на поне 6 месеца)

Ефикасността и безопасността на каботегравир инжекция, прилагана на всеки 2 месеца, са оценени в едно рандомизирано, многоцентрово, с паралелни групи, отворено, неинфериорно проучване Фаза IIIb, ATLAS-2M (207966). Първичният анализ е проведен, след като всички участници са завършили посещенията си в седмица 48 или са прекратили преждевременно участието си в проучването.

В проучване ATLAS-2M 1045 инфектирани с HIV-1, лекувани с АРТ, вирусологично супресирани участници са рандомизирани (1:1) и получават схема на инжектиране на

каботегравир плюс рилпивириин или на всеки 2 месеца, или ежемесечно. Участниците, които първоначално не са на лечение с каботегравир/рилпивириин, получават перорално въвеждащо лечение, състоящо се от една таблетка каботегравир 30 mg плюс една таблетка рилпивириин 25 mg, всеки ден в продължение на поне 4 седмици. Участниците, рандомизирани на ежемесечни инжекции каботегравир (месец 1: 600 mg инжекция, от месец 2 нататък: 400 mg инжекция) и инжекции рилпивириин (месец 1: 900 mg инжекция, от месец 2 нататък: 600 mg инжекция), получават това лечение в продължение на още 44 седмици. Участниците, рандомизирани за приложение на всеки 2 месеца на инжекции каботегравир (600 mg инжекция в месеците 1, 2, 4 и на всеки 2 месеца след това) и инжекции рилпивириин (900 mg инжекция в месеците 1, 2, 4 и на всеки 2 месеца след това), получават това лечение в продължение на още 44 седмици. Преди рандомизацията съответно 63 %, 13 % и 24 % от участниците получават каботегравир плюс рилпивириин съответно за 0 седмици, от 1 до 24 седмици и >24 седмици.

На изходно ниво медианата на възрастта на участниците е 42 години, 27 % са жени, 27 % не са от бялата раса, 4 % са на възраст ≥ 65 години и 6 % имат брой на CD4+ клетки по-малък от 350 клетки на 3; тези характеристики са сходни между рамената на лечение.

Първичната крайна точка в ATLAS-2M е делът на участници с плазмено ниво на HIV-1 РНК ≥ 50 c/ml в седмица 48 (snapshot алгоритъм на популацията ITT-E).

В проучване ATLAS-2M каботегравир и рилпивириин, прилагани на всеки 2 месеца, показват неинфериорност спрямо каботегравир и рилпивириин, прилагани ежемесечно, за дела на участници с плазмени нива на HIV-1 РНК ≥ 50 копия/ml (съответно 1,7 % и 1,0 %) на 48-ма седмица. Коригираната разлика в лечението между каботегравир и рилпивириин, прилагани на всеки 2 месеца и ежемесечно (0,8; 95 % CI: -0,6; 2,2) отговаря на критерия за неинфериорност (горна граница на 95 % CI под 4 %).

Таблица 6 Вирусологични отговори при рандомизирано лечение в проучване ATLAS-2M на 48-ма седмица (Snapshot анализ)

	Приложение на 2 месеца (Q8W)	Ежемесечно приложение (Q4W)
	N=522 (%)	N=523 (%)
HIV-1 РНК ≥ 50 копия/ml[†] (%)	9 (1,7)	5 (1,0)
Разлика в лечението % (95% CI)*	0,8 (-0,6, 2,2)	
HIV-1 РНК < 50 копия/ml (%)	492 (94,3)	489 (93,5)
Разлика в лечението % (95 % CI)*	0,8 (-2,1, 3,7)	
Липса на вирусологични данни в прозореца на 48-ма седмица	21 (4,0)	29 (5,5)
Причини:		
Прекратено проучване поради нежелано събитие или смърт (%)	9 (1,7)	13 (2,5)
Прекратено проучване поради други причини (%)	12 (2,3)	16 (3,1)
Липсват данни по време на прозореца, но ги има в проучването (%)	0	0

* Коригирана за стратифициращи фактори на изходно ниво.

[†] Включва участници, които преустановяват участие поради липса на ефикасност, преустановили докато не са супресирани.

N = брой участници във всяка група на лечение, CI = доверителен интервал, CAR = текуща антивирусна схема.

Таблица 7 Дял на участниците с плазмени нива на HIV-1 РНК ≥ 50 копия/ml на 48-ма седмица по ключови фактори на изходно ниво (резултати от Snapshot анализ)

Фактори на изходно ниво		Брой на HIV-1 РНК ≥ 50 копия/ml/общо оценени (%)	
		Приложение на 2 месеца (Q8W)	Ежемесечно приложение (Q4W)
Брой на CD4+ клетки на изходно ниво (клетки/mm ³)	<350	1/ 35 (2,9)	1/ 27 (3,7)
	350 до <500	1/ 96 (1,0)	0/ 89
	≥ 500	7/391 (1,8)	4/407 (1,0)
Пол	Мъжки	4/385 (1,0)	5/380 (1,3)
	Женски	5/137 (3,5)	0/143
Раса	Бели	5/370 (1,4)	5/393 (1,3)
	Не от бялата раса	4/152 (2,6)	0/130
	Чернокожи/Афроамериканци	4/101 (4,0)	0/ 90
	Не са чернокожи/афроамериканци	5/421 (1,2)	5/421 (1,2)
ИТМ	<30 kg/m ²	3/409 (0,7)	3/425 (0,7)
	≥ 30 kg/m ²	6/113 (5,3)	2/98 (2,0)
Възраст (години)	<35	4/137 (2,9)	1/145 (0,7)
	35 до <50	3/242 (1,2)	2/239 (0,8)
	≥ 50	2/143 (1,4)	2/139 (1,4)
Предходна експозиция на CAB/RPV	Няма	5/327 (1,5)	5/327 (1,5)
	1-24 седмици	3/69 (4,3)	0/68
	>24 седмици	1/126 (0,8)	0/128

ИТМ= индекс на телесната маса

В проучването ATLAS-2M разликите в лечението за първичната крайна точка сред характеристиките на изходно ниво (брой на CD4+ лимфоцити, пол, раса, ИТМ, възраст и предходна експозиция на каботегравир/рилпивириин) не са клинично значими.

Резултатите за ефикасност на Седмица 96 са сходни с резултатите за първичната крайна точка на Седмица 48. Инжекциите каботегравир плюс рилпивириин на всеки 2 месеца показват неинфериорност в сравнение с каботегравир и рилпивириин, прилагани ежемесечно. Делът на участниците с HIV-1 РНК ≥ 50 копия/ml в плазмата на Седмица 96 при приложение на каботегравир плюс рилпивириин на всеки 2 месеца (n=522) и каботегравир плюс рилпивириин ежемесечно (n=523) е съответно 2,1% и 1,1% (коригирана разлика в лечението между

каботегравир плюс рилпивириин при приложение на всеки 2 месеца и приложение ежесмесечно: 1,0; 95% CI: [-0,6; 2,5]). Делът на участниците с HIV-1 РНК <50 копия/ml в плазмата на Седмица 96 при приложение на каботегравир плюс рилпивириин на всеки 2 месеца и каботегравир плюс рилпивириин ежесмесечно е съответно 91% и 90,2% (коригирана разлика в лечението между каботегравир плюс рилпивириин при приложение на всеки 2 месеца и приложение ежесмесечно: 0,8; 95% CI: [-2,8; 4,3]).

Резултатите за ефикасност на Седмица 152 са сходни с резултатите за първичната крайна точка на Седмица 48 и Седмица 96. Инжекциите каботегравир плюс рилпивириин на всеки 2 месеца показват неинфериорност в сравнение с каботегравир и рилпивириин, прилагани ежесмесечно. При анализ на ITT популацията делът на участниците с HIV-1 РНК ≥ 50 копия/ml в плазмата на Седмица 152 при приложение на каботегравир плюс рилпивириин на всеки 2 месеца (n=522) и каботегравир плюс рилпивириин ежесмесечно (n=523) е съответно 2,7% и 1,0% (коригирана разлика между лечението с каботегравир плюс рилпивириин при приложение на всеки 2 месеца и приложение ежесмесечно: 1,7; 95% CI: [0,1; 3,3]). При анализ на ITT популацията делът на участниците с HIV-1 РНК <50 копия/ml в плазмата на Седмица 152 при приложение на каботегравир плюс рилпивириин на всеки 2 месеца и каботегравир плюс рилпивириин ежесмесечно е съответно 87% и 86% (коригирана разлика между лечението с каботегравир плюс рилпивириин при приложение на всеки 2 месеца и приложение ежесмесечно: 1,5; 95% CI: [-2,6; 5,6]).

Post hoc анализи

Многовариантни анализи на сборните проучвания фаза 3 (ATLAS с продължителност 96 седмици, FLAIR с продължителност 124 седмици и ATLAS-2M с продължителност 152 седмици) изследват влиянието на различни фактори върху риска от потвърден вирусологичен неуспех. Анализът на факторите на изходно ниво (baseline factors analysis – BFA) включва характеристиките на вируса и на участниците на изходно ниво и схемата на прилагане, а многовариантният анализ (multivariable analysis – MVA) включва факторите на изходно ниво и прогнозираните плазмени лекарствени концентрации след изходно ниво за потвърден вирусологичен неуспех (CVF) с използване на регресионно моделиране с процедура на подбор на променливи. След общо 4 291 човекогодини некоригираната честота на CVF е 0,54 на 100 човекогодини; съобщени са 23 случая на потвърден вирусологичен неуспех (1,4% от общо 1651 участници в тези проучвания).

Анализът на факторите на изходно ниво показва, че мутациите, обуславящи резистентност към рилпивириин (съотношение на честотите [incidence rate ratio, IRR]=21,65, $p<0,0001$), HIV-1 подтип A6/A1 (IRR=12,87, $p<0,0001$) и индексът на телесната маса (IRR=1,09 за всяко повишение с 1 единица, $p=0,04$; IRR=3,97 за ≥ 30 kg/m², $p=0,01$) са свързани с потвърден вирусологичен неуспех. Другите променливи, включително приложение ежесмесечно или на всеки 2 месеца, женски пол или мутации, обуславящи резистентност към каботегравир/INSTI, нямат значима връзка с CVF. Комбинация от поне 2 от следните ключови фактори на изходно ниво е свързана с увеличен риск от CVF: мутации, обуславящи резистентност към рилпивириин, HIV-1 подтип A6/A1 или ИТМ ≥ 30 kg/m² (вж. Таблица 8).

Таблица 8 Вирусологични резултати в зависимост от наличието на ключови фактори на изходно ниво – мутации, обуславящи резистентност към рилпивириин, подтип A6/A1¹ и ИТМ ≥ 30 kg/m²

Фактори на изходно ниво (брой)	Вирусологичен успех (%) ²	Потвърден вирусологичен неуспех (%) 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
ОБЩО (95 % доверителен интервал)	1231/1431 (86,0) (84,1%; 87,8%)	23/1431 (1,6) ⁶ (1,0%; 2,4%)

¹ Класификация на HIV-1 подтип A1 или A6 въз основа на панел от база данни за HIV секвенции на библиотеката на Националната лаборатория на Лос Аламос (Los Alamos National Library) (юни 2020 г.)

² Въз основа на Snapshot алгоритъма на FDA РНК < 50 копия/ml на Седмица 48 в ATLAS, на Седмица 124 във FLAIR, на Седмица 152 в ATLAS-2M.

³ Определен като две последователни измервания на HIV РНК ≥ 200 копия/ml.

⁴ Положителна прогнозна стойност (positive predictive value, PPV) < 2 %; отрицателна прогнозна стойност (negative predictive value, NPV) 98,5 %; чувствителност 34,8 %; специфичност 71,9 %

⁵ PPV 19,3 %; NPV 99,1 %; чувствителност 47,8 %; специфичност 96,7 %

⁶ Набор данни за анализ с всички нелипсващи ковариати за факторите на изходно ниво (от общо 1651 участници)

Сред пациентите с поне два от тези рискови фактори делът на участниците, при които е установен CVF, е по-висок от този при пациенти без нито един или само с един рисков фактор, като CVF е установен при 6/24 пациенти [25,0%, 95%CI (9,8%; 46,7%)], при които е прилагана схемата на прилагане на всеки 2 месеца и 5/33 пациенти [15,2%, 95%CI (5,1%; 31,9%)], при които е прилагана схемата на прилагане веднъж месечно.

Перорална мостова терапия с друга АРТ

В ретроспективен анализ на сборни данни от 3 клинични проучвания (FLAIR, ATLAS-2M и LATTE-2/проучване 200056) са включени 29 участници, при които по време на лечение с дългодействащи (long-acting – LA) интрамускулни (i.m.) инжекции каботегравир плюс рилпивириин е приложена перорална мостова терапия с АРТ, различна от каботегравир плюс рилпивириин, (алтернативна перорална мостова терапия) с медиана на продължителност 59 дни (25^{ти} и 75^{ти} перцентил 53-135). Медианата на възрастта на участниците е 32 години, 14 % са от женски пол, 31 % не са от бялата раса, при 97 % като алтернативна перорална мостова терапия е приложена схема на лечение, базирана на инхибитор на интегразата (INI), при 41 % като част от схемата на алтернативна перорална мостова терапия е прилаган NNRTI (включително рилпивириин в 11 от 12-те случая) и при 62% е прилаган нуклеозиден инхибитор на обратната транскриптаза (NRTI). Трима участници са преустановили участието си по време на пероралната мостова терапия или скоро след нея по причини, несвързани с безопасността. При повечето ($\geq 96\%$) участници се е поддържала вирусологична супресия (HIV-1 РНК < 50 копия/ml в плазмата). По време на алтернативна перорална мостова терапия и в периода след нея (до 2 инжекции каботегравир плюс рилпивириин след пероралната мостова терапия) не са наблюдавани случаи на потвърден вирусологичен неуспех (HIV-1 РНК ≥ 200 копия/ml в плазмата).

Педиатрична популация

Безопасността, поносимостта и фармакокинетиката на дългодействащ инжекционен каботегравир в комбинация с дългодействащ рилпивириин при юноши са оценени в продължаващото многоцентрово отворено несравнително проучване Фаза I/II МОСНА (IMPAACT 2017).

В кохорта 2 на това проучване 144 вирусологично супресирани участници в юношеска възраст прекратяват схемата си на кАРТ, прилагана преди включването им в проучването, и получават таблетки 30 mg каботегравир и таблетки 25 mg рилпивириин веднъж дневно в продължение на поне 4 седмици, след което преминават на приложение на всеки 2 месеца на интрамускулни инжекции каботегравир (месеци 1 и 2: 600 mg, след това 600 mg на всеки 2 месеца) и интрамускулни инжекции рилпивириин (месеци 1 и 2: 900 mg, след това 900 mg на всеки 2 месеца).

Към момента на включването им в проучването медианата на възрастта на участниците е 15,0 години, медианата на теглото – 48,5 kg (диапазон: 35,2; 100,9), медианата на ИТМ – 19,5 kg/m² (диапазон: 16,0; 34,3), 51,4% са от женски пол, 98,6% не са от бялата раса и 4 от участниците са с брой на CD4+ клетките под 350 клетки/mm³.

Антивирусната активност е оценена като вторична цел, като 139 от 144-те участници (96,5%) (snapshot алгоритъм) остават вирусологично супресирани (HIV-1 РНК < 50 копия/ml в плазмата) на Седмица 24.

Европейската агенция по лекарствата отлага задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с каботегравир филмирани таблетки и инжекционна суспензия с удължено освобождаване в една или повече подгрупи на педиатричната популация за лечение на инфекция с HIV-1. Вижте точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията.

5.2 Фармакокинетични свойства

Възрастни

Фармакокинетиката на каботегравир е сходна между здрави и инфектирани с HIV участници. Фармакокинетичната вариабилност на каботегравир е умерена. В проучвания Фаза I при здрави участници CVb % за AUC, C_{max}, и C_{tau} между участниците варира от 26 до 34 % в проучванията на здрави участници и от 28 до 56 % в проучванията на инфектирани с HIV участници. Вариабилността в рамките на участник (CVw %) е по-ниска от вариабилността между участници.

Таблица 9 Фармакокинетични параметри след каботегравир перорално веднъж дневно при възрастни участници

Фаза на прилагане	Схема на прилагане	Средногеометрична стойност (5-ти, 95-ти процентил) ^a		
		AUC _(0-tau) ^b (µg·h/ml)	C _{max} (µg/ml)	C _{tau} (µg/ml)
Въвеждаща перорална терапия ^b	30 mg веднъж дневно	145 (93,5; 224)	8,0 (5,3; 11,9)	4,6 (2,8; 7,5)

^a Стойностите на фармакокинетичните параметри се базират на сборни от FLAIR и ATLAS индивидуални *post hoc* изчисления от фармакокинетичен модел на популация на каботегравир (n = 581)

^b tau е дозовият интервал: 24 часа при перорално приложение

^b Стойностите на фармакокинетичните параметри при въвеждаща перорална терапия представят стационарно състояние.

Абсорбция

Каботегравир се абсорбира бързо след перорално приложение, с медиана T_{max} 3 часа след прием на таблетната форма. При приложение веднъж дневно фармакокинетично стационарно състояние се постига след 7 дни.

Каботегравир може да се приема със или без храна. Храната увеличава степента на абсорбция на каботегравир. Бионаличността на каботегравир не зависи от съдържанието на храната: богатата на мазнини храна повишава AUC_(0-∞) на каботегравир с 14% и повишава C_{max} с 14 % спрямо състоянието на гладно. Тези повишения не са клинично значими. Абсолютната бионаличност на каботегравир не е установена.

Разпределение

Каботегравир се свързва във висока степен (>99 %) с човешките плазмени протеини въз основа на *in vitro* данни. След приложение на перорални таблетки средният привиден обем на разпределение (V_z/F) в плазмата е 12,3 l. При хора изчисленият плазмен V_c/F на каботегравир е 5,27 l и V_p/F е 2,43 l. Тези изчислени обеми, заедно с допускането за висока бионаличност, предполагат известно разпределение на каботегравир в извънклетъчното пространство.

Каботегравир присъства в женските и мъжките полови пътища. Медианата на съотношенията цервикална и вагинална тъкан:плазма варира от 0,16 до 0,28, а медианата на съотношението ректална тъкан:плазма е ≤0,08 след единична интрамускулна инжекция (i.m.) 400 mg в седмици 4, 8 и 12 след прилагане.

Каботегравир присъства в гръбначно-мозъчната течност (ГМТ). При инфектирани с HIV участници, получаващи схема на инжекция каботегравир плюс инжекция рилпивирин,

съотношението на концентрацията на каботегравир в ГМТ:плазма [медиана (диапазон)] (n=16) е 0,003 (диапазон: от 0,002 до 0,004) една седмица след стационарно състояние при инжекция на дългодействащ каботегравир (Q4W или Q8W). В съответствие с терапевтичните концентрации на каботегравир в ГМТ, ГМТ HIV-1 РНК (n=16) е <50 копия/ml при 100 % и <2 копия/ml при 15/16 (94 %) от участниците. В същата времева точка плазмената HIV-1 РНК (n=18) е <50 копия/ml при 100 % и <2 копия/ml при 12/18 (66,7 %) от участниците.

In vitro каботегравир не е субстрат на полипептидите, транспортери на органични аниони (OATP) 1B1, OATP2B1, OATP1B3 или транспортера на органични катиони (OCT1).

Биотрансформация

Каботегравир се метаболизира главно чрез UGT1A1 с незначително участие на UGT1A9. Каботегравир е преобладаващото циркулиращо съединение в плазмата, представляващо > 90 % от общата радиоактивност в плазмата. След перорално приложение при хора каботегравир се елиминира главно чрез метаболизъм; бъбречното елиминиране на непроменен каботегравир е ниско (<1 % от дозата). Четиридесет и седем процента от общата перорална доза се екскретира като непроменен каботегравир във фекалиите. Не е известно дали това изцяло или частично се дължи на неабсорбирано лекарство или билиарна екскреция на глюкуронидния конюгат, който може допълнително да се разгради, за да образува основното съединение в чревния лумен. Според наблюденията каботегравир присъства в пробите на дуоденална жлъчка. Метаболитът на глюкуронид също присъства в някои, но не във всички, проби на дуоденална жлъчка. Двадесет и седем процента от общата перорална доза се екскретира в урината, предимно като глюкурониден метаболит (75% от радиоактивността в уринната, 20 % от общата доза).

Каботегравир не е клинично значим инхибитор на следните ензими и транспортери: CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4, UGT1A1, UGT1A3, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9, UGT2B4, UGT2B7, UGT2B15 и UGT2B17, P-gp, BCRP, експортната помпа за жлъчни соли (BSEP), OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3, транспортера за екструзия на множество лекарства и токсини (MATE) 1, MATE 2-K, протеина на мултилекарствена резистентност (MRP) 2 или MRP4.

Елиминиране

Каботегравир има среден терминален полуживот от 41 часа и установен клирънс (CL/F) от 0,21 l на час.

Полиморфизъм

При метаанализ на здрави и инфектирани с HIV участници в изпитвания участниците с генотипи UGT1A1, проявяващи лош метаболизъм на каботегравир, имат средно увеличение с 1,3 до 1,5 пъти на AUC, C_{max}, и C_{tau} на каботегравир в стационарно състояние в сравнение с участниците с генотипи, свързани с нормален метаболизъм през UGT1A1. Тези разлики не се считат за клинично значими. Не се налага коригиране на дозата при участници с полиморфизъм на UGT1A1.

Специални популации на пациенти

Пол

Популационните фармакокинетични анализи не откриват клинично значим ефект на пола върху експозицията на каботегравир, следователно не се налага коригиране на дозата въз основа на пол.

Раса

Популационните фармакокинетични анализи не откриват клинично значим ефект на расата върху експозицията на каботегравир, следователно не се налага коригиране на дозата въз основа на раса.

Индекс на телесната маса (ИТМ)

Популационните фармакокинетични анализи не откриват клинично значим ефект на ИТМ върху експозицията на каботегравир, следователно не се налага коригиране на дозата въз основа на ИТМ.

Старческа възраст

Популационният фармакокинетичен анализ не открива клинично значим ефект на възрастта върху експозицията на каботегравир. Фармакокинетичните данни за каботегравир при участници на възраст >65 години са ограничени.

Бъбречно увреждане

Не са наблюдавани клинично важни фармакокинетични разлики между участниците с тежка степен на бъбречно увреждане (креатининов клирънс ≥ 15 до <30 ml/min, които не са на диализа) и съответстващи здрави участници. Не е необходимо коригиране на дозата за пациенти с лека, умерена или тежка степен на бъбречно увреждане (които не са на диализа). Каботегравир не е проучван при пациенти на диализа.

Чернодробно увреждане

Не са наблюдавани клинично важни фармакокинетични разлики между участниците с умерено чернодробно увреждане и съответстващи здрави участници. Не се налага коригиране на дозата при пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане (степен А или В по Child-Pugh). Ефектът на тежко чернодробно увреждане (степен С по Child-Pugh) върху фармакокинетиката на каботегравир не е проучван.

Педиатрична популация

Популационните фармакокинетични симулации не откриват клиничнозначими разлики в експозицията между участниците в юношеска възраст (на възраст най-малко 12 години и с телесно тегло ≥ 35 kg или повече) и инфектирани и неинфектирани с HIV-1 възрастни участници в програмата за разработване на каботегравир, следователно не е необходима корекция на дозата за юноши с тегло ≥ 35 kg.

Таблица 10 Фармакокинетични параметри при перорално приложение на каботегравир веднъж дневно при участници в Юношеска възраст (възраст 12 до под 18 години, ≥ 35 kg)

Фаза на прилагане	Схема на прилагане	Средногеометрична стойност (5 ^{-ти} , 95 ^{-ти} процентилен) ^a		
		AUC _(0-τ) ^b (μg•h/ml)	C _{max} (μg/ml)	C _τ (μg/ml)
Въвеждаща перорална терапия ^b	30 mg веднъж дневно	203 (136, 320)	11 (7,4; 16,6)	6,4 (4,2; 10,5)

^a Стойностите на фармакокинетичните (ФК) параметри се базират на индивидуални post hoc оценки от популационни ФК модели в юношеска популация, състояща се от инфектирани с HIV-1 (n=147) с телесно тегло 35,2-98,5 kg, и юношеска популация, състояща се от неинфектирани с HIV-1 (n=62) с телесно тегло 39,9-167 kg.

^b τ е дозовият интервал: 24 часа при перорално приложение.

^c Стойностите на фармакокинетичните параметри за въвеждащата перорална терапия представят стационарното състояние.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Канцерогенност и мутагенност

Каботегравир не е мутагенен или кластогенен *in vitro* при бактериален тест и в култивирани клетки на бозайници и *in vivo* при микронуклеарен тест при гризачи. Каботегравир не е канцерогенен при дългосрочни проучвания при мишки и плъхове.

Проучвания за репродуктивна токсичност

Не е наблюдаван ефект върху фертилитета при мъжки или женски плъхове, третирани с каботегравир с перорални дози до 1 000 mg/kg/ден (>20 пъти експозицията при хора при максималната препоръчителна доза).

В едно проучване за ембрио-феталното развитие няма нежелани резултати за развитието след перорално приложение на каботегравир на бременни зайци до токсична за майката доза от 2 000 mg/kg/ден (0,66 пъти над експозицията при хора при максималната препоръчителна доза) или на бременни плъхове в дози до 1 000 mg/kg/ден (>30 пъти експозицията при хора при максималната препоръчителна доза). При плъхове промени във феталното развитие (понижено телесно тегло) са наблюдавани при 1 000 mg/kg/ден. Проучвания при бременни плъхове показват, че каботегравир преминава през плацентата и може да бъде открит във феталните тъкани.

В проучвания за пре- и постнаталното (PPN) развитие при плъхове каботегравир възпроизводимо индуцира забавено начало на раждането и увеличаване на броя на мъртвородените и неонаталната смъртност при 1 000 mg/kg/ден (>30 пъти експозицията при хора при максималната препоръчителна доза). По-ниска доза от 5 mg/kg/ден (приблизително 10 пъти над експозицията при хора при максималната препоръчителна доза) каботегравир не се свързва със забавяне на раждането или неонатална смъртност. В проучвания при зайци и плъхове няма ефект върху преживяемостта при раждане с цезарово сечение. Предвид съотношението на експозицията значението за хората не е известно.

Токсичност при многократно прилагане

Ефектът на удължено ежедневно лечение с високи дози каботегравир е оценен в проучвания за токсичност при многократно перорално приложение при плъхове (26 седмици) и маймуни (39 седмици). Липсват свързани с лекарството нежелани ефекти при плъхове или маймуни при перорално приложение на каботегравир при дози съответно до 1 000 mg/kg/ден или 500 mg/kg/ден.

На 14-ия и на 28-ия ден от проучването за токсичност при маймуни са наблюдавани стомашно-чревни (GI) ефекти (загуба на телесно тегло, повръщане, кашави/воднисти изпражнения и умерена до тежка дехидратация), които са резултат от локално приложение на лекарството, а не от системна токсичност.

В едно 3-месечно проучване при плъхове, когато каботегравир се прилага чрез ежемесечна подкожна (s.c.) инжекция (до 100 mg/kg/доза); ежемесечна i.m. инжекция (до 75 mg/kg/доза) или ежеседмична s.c. инжекция (100 mg/kg/доза), не са забелязани нежелани ефекти и прояви на токсичност за нови таргетни органи (при експозиции >30 пъти експозицията при хора при максималната препоръчителна доза 400 mg i.m.).

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро на таблетката

Лактоза монохидрат
Микрокристална целулоза (E460)
Хипромелоза (E464)
Натриев нишестен гликолат
Магнезиев стеарат

Таблетна обвивка

Хипромелоза (E464)
Титанов диоксид (E171)
Макрогол (E1521)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

5 години

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Бели бутилки от HDPE (полиетилен с висока плътност), затворени със запушалки от полипропилен, защитени от деца, индукционно запечатани с фолио с покритие от полиетилен. Всяка бутилка съдържа 30 филмирани таблетки.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/20/1481/001

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 17 декември 2020 г.

Дата на последно подновяване:

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата
<https://www.ema.europa.eu>.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА
ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И
УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА
УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И
ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

А. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя(ите), отговорен(ни) за освобождаване на партидите

Инжекционна суспензия с удължено освобождаване

GlaxoSmithKline Manufacturing SpA
Strada Provinciale Asolana, 90
San Polo di Torrile
Parma, 43056
Италия

Филмирани таблетки

Glaxo Wellcome, S.A.
Avda. Extremadura, 3
Aranda De Duero
Burgos 09400
Испания

Печатната листовка на лекарствения продукт трябва да съдържа името и адреса на производителя, отговорен за освобождаването на съответната партида.

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

• Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

• План за управление на риска (ПУР)

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).
- **Допълнителни мерки за свеждане на риска до минимум**

- **Задължение за провеждане на мерки след разрешаване за употреба**

В определения срок ПРУ трябва да изпълни следните мерки:

Описание	Срок
ПРУ ще проведе проспективно кохортно проучване (проучване COMBINE-2), за да събере данни от пациенти с цел да се оценят клиничната ефективност, придържането към схемите на лечение, продължителността и случаите на преустановяване на лечението след започване на схемата с дългодействащ каботегравир и рилпивирин. Проучването ще проследява също за резистентност и отговор към последващи антиретровирусни схеми сред пациенти, които са преминали от схема с дългодействащ каботегравир и рилпивирин към друга схема. ПРУ ще представя междинни резултати от проучването ежегодно, а крайните резултати от проучването – не по-късно от септември 2026 година.	септември 2026
ПРУ ще проведе петгодишно проучване на лекарствената употреба (Drug Utilisation Study, DUS) в реални условия. Това обсервационно кохортно проучване ще има за цел по-добро характеризиране на популацията пациенти, получаващи схеми, съдържащи инжекции дългодействащ каботегравир и/или рилпивирин, в рутинната клинична практика. Проучването ще оцени начините на употреба, придържането към схемите и постмаркетинговата клинична ефективност на тези схеми и ще проследява за резистентност сред случаите на вирусологичен неуспех, за които са налични данни от изпитване за резистентност. ПРУ ще представя междинни резултати от проучването ежегодно, а крайните резултати от DUS – не по-късно от септември 2027 година.	септември 2027

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

А. ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА КУТИЯ — 400 mg ИНЖЕКЦИЯ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Vocabria 400 mg инжекционна суспензия с удължено освобождаване
каботегравир

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всеки флакон съдържа 400 mg каботегравир.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа също: манитол, полисорбат 20, макрогол и вода за инжекции.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционна суспензия с удължено освобождаване

Съдържание: 1 флакон

1 адаптер за флакон

1 спринцовка

1 инжекционна игла

2 ml

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.

Отворете тук

За интрамускулно приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЙТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да не се замразява.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/20/1481/002

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт.№

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука.

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА

ПОДЛОЖНА КАРТА — 400 mg ИНЖЕКЦИЯ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Vocabria 400 mg инжекционна суспензия с удължено освобождаване
каботегравир

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

2 ml

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Прочетете указанията за употреба преди приготвяне на Vocabria.
За интрамускулно приложение.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА
ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА
ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ
ТАХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ
ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

ЕТИКЕТ НА ФЛАКОНА — 400 mg ИНЖЕКЦИЯ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Vocabria 400 mg **инжекционна суспензия с удължено освобождаване**
каботегравир
i.m.

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

2 ml

6. ДРУГО

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА КУТИЯ — 600 mg ИНЖЕКЦИЯ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Vocabria 600 mg инжекционна суспензия с удължено освобождаване
каботегравир

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всеки флакон съдържа 600 mg каботегравир.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа също: манитол, полисорбат 20, макрогол и вода за инжекции.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционна суспензия с удължено освобождаване

Съдържание: 1 флакон

1 адаптер за флакон

1 спринцовка

1 инжекционна игла

3 ml

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.

Отворете тук

За интрамускулно приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да не се замразява.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/20/1481/003

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт.№

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука.

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА

ПОДЛОЖНА КАРТА — 600 mg ИНЖЕКЦИЯ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Vocabria 600 mg инжекционна суспензия с удължено освобождаване
каботегравир

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

3 ml

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Прочетете указанията за употреба преди приготвяне на Vocabria
За интрамускулно приложение.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА
ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА
ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ
ТАХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ
ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

ЕТИКЕТ НА ФЛАКОНА — 600 mg ИНЖЕКЦИЯ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Vocabria 600 mg **инжекционна суспензия с удължено освобождаване**
каботегравир
i.m.

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

3 ml

6. ДРУГО

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА КУТИЯ — ТАБЛЕТКИ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Vocabria 30 mg филмирани таблетки
каботегравир

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка филмирана таблетка съдържа 30 mg каботегравир (като каботегравир натрий).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа лактоза монохидрат (вижте листовката).

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

30 таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/20/1481/001

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт.№

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

vocabria

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР – ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР – ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА

ЕТИКЕТ НА БУТИЛКАТА – ТАБЛЕТКИ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Vocabria 30 mg филмирани таблетки
каботегравир

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка филмирана таблетка съдържа 30 mg каботегравир (като каботегравир натрий).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

30 таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

ViiV Healthcare BV

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/20/1481/001

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт.№

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА
--

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР – ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР – ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за пациента

Vocabria 400 mg инжекционна суспензия с удължено освобождаване каботегравир (cabotegravir)

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. Можете да дадете своя принос като съобщите всяка нежелана реакция, която сте получили. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте края на точка 4.

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да използвате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или медицинска сестра.
- Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Vocabria и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да Ви бъде приложена Vocabria
3. Как се прилагат инжекциите Vocabria
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Vocabria
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Vocabria и за какво се използва

Инжекцията Vocabria съдържа активното вещество каботегравир. Каботегравир принадлежи към група антиретровирусни лекарства, наречени *интегразни инхибитори (ИИ)*.

Vocabria инжекция се използва за лечение на инфекция с ХИВ (човешки имунодефицитен вирус) при възрастни и юноши (на не по-малко от 12 години и с тегло най-малко 35 kg), които получават и друго антиретровирусно лекарство, наречено рилпивирин, и чиято инфекция с HIV-1 е под контрол.

Vocabria инжекции не лекуват ХИВ инфекцията, те поддържат количеството на вируса във Вашия организъм на ниско ниво. Това помага за поддържане на броя на CD4 клетките в кръвта Ви. CD4 клетките са вид бели кръвни клетки, които са важни за организма Ви в борбата с инфекцията.

Vocabria инжекция винаги се прилага в комбинация с друга инжекция на антиретровирусно лекарство, наречено *рилпивирин инжекция*. Вижте листовката на рилпивирин за информация относно това лекарство.

2. Какво трябва да знаете, преди да Ви бъде приложена Vocabria

Не трябва да получавате Vocabria инжекция:

- ако някога сте получили тежък кожен обрив, белене на кожата, образуване на мехури и/или язви в устата.
- ако сте **алергични (свръхчувствителни)** към каботегравир или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).

- ако приемате някое от следните лекарства, тъй като те може да повлияят на действието на Vocabria:
 - **карбамазепин, окскарбазепин, фенитоин, фенобарбитал** (лекарства за лечение на епилепсия и предотвратяване на гърчове).
 - **рифампицин или рифапентин** (лекарства за лечение на някои бактериални инфекции, като туберкулоза).

➔ Ако смятате, че това се отнася за Вас, **кажете на Вашия лекар.**

Предупреждения и предпазни мерки

Тежка кожна реакция:

Много рядко във връзка с Vocabria са съобщавани сериозните кожни реакции синдром на Стивънс – Джонсън и токсична епидермална некролиза. Спрете употребата на Vocabria и незабавно потърсете медицинска помощ, ако забележите някой от симптомите, свързани с тези сериозни кожни реакции.

➔ Прочетете информацията в точка 4 на тази листовка („Възможни нежелани реакции“).

Алергична реакция

Vocabria съдържа каботегравир, който е интегразен инхибитор. Интегразните инхибитори, включително каботегравир, може да причинят сериозна алергична реакция, известна като *реакция на свръхчувствителност*. Трябва да познавате важните признаци и симптоми, за които да следите, докато получавате Vocabria.

➔ Прочетете информацията в точка 4 на тази листовка.

Чернодробни проблеми, включително хепатит В и/или С

Кажете на Вашия лекар, ако имате или сте имали чернодробни проблеми, включително хепатит В и/или С. Вашият лекар може да оцени тежестта на Вашето чернодробно заболяване, преди да реши дали може да Ви се прилага Vocabria.

Следете за важни симптоми

Някои хора, приемащи лекарства за инфекция с ХИВ, развиват други заболявания, които може да са сериозни.

Трябва да познавате важните признаци и симптоми, за които да следите, докато получавате Vocabria. Те включват:

- симптоми на инфекции
- симптоми на чернодробно увреждане.

➔ Прочетете информацията в точка 4 на тази листовка („Възможни нежелани реакции“).

Ако получите някакви симптоми на инфекция или чернодробно увреждане:

➔ **Незабавно кажете на Вашия лекар.** Не приемайте други лекарства за инфекцията без съвет от Вашия лекар.

Редовните посещения са важни

Важно е да **присъствате на планираните посещения** за получаване на Vocabria инжекция, за да се контролира Вашата инфекция с ХИВ и да се спре влошаването на заболяването Ви. Трябва да кажете на Вашия лекар, ако обмисляте спиране на лечението. Ако закъснеете с получаването на Vocabria инжекция или ако спрете да получавате Vocabria, ще трябва да приемате други лекарства за лечение на инфекцията с ХИВ и за намаляване на риска от развитие на вирусна резистентност.

Vocabria инжекция е дългодействащо лекарство. Ако спрете лечението, ниски нива на каботегравир (активната съставка на Vocabria) може да останат в организма Ви до 12 месеца

или повече след последната инжекция. Тези ниски нива на каботегравир няма да Ви предпазват от вируса и вирусът може да стане резистентен. Трябва да започнете различно лечение за ХИВ в рамките на един месец след последната Ви Vocabria инжекция, ако сте на ежемесечни инжекции, и в рамките на два месеца след последната Vocabria инжекция, ако сте на инжекции на всеки два месеца.

Деца и юноши

Това лекарство не трябва да се използва при деца на възраст под 12 години и юноши с телесно тегло под 35 kg, тъй като не е проучвано при тези пациенти.

Други лекарства и Vocabria инжекция

Трябва да кажете на Вашия лекар, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства, включително лекарства, отпускани без рецепта.

Vocabria не трябва да се прилага с някои други лекарства. (Вижте „Не трябва да получавате Vocabria инжекция“ по-горе в точка 2).

Някои лекарства може да повлияят на действието на Vocabria или да увеличат вероятността от поява на **нежелани реакции**. Vocabria може също да повлияе на начина на действие на някои други лекарства.

Трябва да кажете на Вашия лекар, ако приемате:

- **рифабутин** (за лечение на някои бактериални инфекции, като туберкулоза).
- ➔ **Трябва да кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако приемате това лекарство.** Вашият лекар може да прецени, че се нуждаете от допълнителни прегледи.

Бременност и кърмене

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност:

➔ **Трябва да кажете на Вашия лекар, преди да получите Vocabria инжекция.**

Бременност

- **Vocabria не се препоръчва по време на бременност.** Ако е необходимо, Вашият лекар ще вземе предвид ползата за Вас и риска за детето Ви при получаване на Vocabria инжекции, докато сте бременна. Ако планирате бременност, **трябва да кажете предварително на Вашия лекар.**
- Ако забременеете, не прекратявайте посещенията за получаване на Vocabria инжекция, без да се консултирате с Вашия лекар.

Кърмене

Не се препоръчва кърмене при жени, които са ХИВ-положителни, тъй като ХИВ инфекцията може да се предаде на бебето чрез кърмата.

Не е известно дали съставките на Vocabria инжекция могат да преминат в кърмата. Въпреки това е възможно каботегравир все още да преминава в кърмата 12 месеца след последната инжекция Vocabria.

Ако кърмите или смятате да кърмите, **трябва да обсъдите това с Вашия лекар възможно най-скоро.**

Шофиране и работа с машини

Vocabria може да причини замаяност и да има други нежелани реакции, които намаляват Вашата бдителност.

➔ **Не шофирайте и не работете с машини**, освен ако не сте сигурни, че не сте засегнати.

Важна информация за някои от съставките на Vocabria

Инжекцията Vocabria съдържа полисорбат. Това лекарство съдържа 40 mg полисорбат на доза 2 ml. Трябва да кажете на Вашия лекар, ако имате установени алергии.

3. Как се прилагат Vocabria инжекции

Vocabria ще Ви се прилага **като инжекция** или веднъж месечно, или веднъж на всеки 2 месеца, заедно с друга инжекция на лекарство, наречено рилпивирин. Вашият лекар ще Ви посъветва за схемата на прилагане.

Медицинска сестра или лекар ще Ви прилага Vocabria чрез инжекция в мускула на седалището (*интрамускулна или i.m. инжекция*).

Когато за пръв път започвате лечение с Vocabria, Вие и Вашият лекар може да решите да започнете лечението с таблетки каботегравир или да започнете направо с инжекция Vocabria:

- Ако решите да започнете лечението с таблетки, Вашият лекар ще Ви каже:
 - да приемате една таблетка Vocabria от 30 mg и една таблетка рилпивирин от 25 mg, веднъж дневно, за приблизително **един месец**
 - след това ще получавате **инжекции ежемесечно или веднъж на всеки 2 месеца**.

Този първи месец на лечение с таблетки Vocabria и рилпивирин се нарича **период на перорално въвеждане**. Той позволява на Вашия лекар да оцени дали е подходящо да продължи с инжекции.

Схема на инжекции за ежемесечно прилагане

Кое лекарство	Кога	
	Първа инжекция	Втора и следващи инжекции, всеки месец
Vocabria	600 mg инжекция	400 mg инжекция ежемесечно
рилпивирин	900 mg инжекция	600 mg инжекция ежемесечно

Схема на инжекции за прилагане на всеки 2 месеца

Кое лекарство	Кога	
	Първа и втора инжекция с интервал 1 месец между тях	Трета и следващи инжекции: инжекции на всеки 2 месеца
Vocabria	600 mg инжекция	600 mg инжекция на всеки 2 месеца
рилпивирин	900 mg инжекция	900 mg инжекция на всеки 2 месеца

Ако пропуснете Vocabria инжекция

➔ **Свържете се незабавно с Вашия лекар**, за да си насрочите ново посещение

Важно е да спазвате планираните посещения за получаване на инжекция, за да се контролира Вашата ХИВ инфекция и да се спре влошаването на заболяването Ви. Трябва да кажете на Вашия лекар, ако обмисляте спиране на лечението.

Трябва да кажете на Вашия лекар, ако мислите, че няма да можете да получите инжекцията си Vocabria в обичайното време. Вашият лекар може да Ви препоръча вместо това да приемате таблетки Vocabria или друго лечение за ХИВ, докато отново сте в състояние да получите инжекция Vocabria.

Ако Ви е приложена повече от необходимата доза Vocabria инжекция

Лекар или медицинска сестра ще Ви прилага това лекарство, така че е малко вероятно да Ви бъде приложена твърде голяма доза. Ако се притеснявате, кажете на лекаря или медицинската сестра.

Не спирайте инжекциите Vocabria без съвет от Вашия лекар.

Продължавайте да получавате инжекциите Vocabria толкова дълго, колкото препоръчва Вашият лекар. Не спирайте, освен ако Вашият лекар не Ви посъветва. Ако спрете, Вашият лекар може да започне друго лечение за ХИВ в рамките на един месец след последната Ви инжекция Vocabria, ако сте на ежемесечни инжекции, и в рамките на два месеца след последната инжекция Vocabria, ако сте на инжекции на всеки два месеца, за да намали риска от развитие на вирусна резистентност.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Спрете употребата на Vocabria и незабавно потърсете медицинска помощ, ако забележите някой от следните симптоми:

- червеникави, ненадигнати, наподобяващи мишена или кръгли петна по тялото, често с централно разположени мехури, белене на кожата, язви в устата, гърлото, носа, по половите органи и очите. Тези сериозни кожни обриви може да бъдат предшествани от повишена температура и грипозни симптоми (синдром на Стивънс – Джонсън, токсична епидермална некролиза). Тези сериозни кожни реакции са много редки (може да засегнат до 1 на 10 000 души).

Алергични реакции

Vocabria съдържа каботегравир, който е интегразен инхибитор. Интегразните инхибитори, включително каботегравир, може да причинят сериозна алергична реакция, известна като реакция на свръхчувствителност. Тези реакции на свръхчувствителност са нечести (може да засегнат до 1 на 100 души).

Ако получите някой от следните симптоми:

- кожна реакция (*обрив, копривна треска*)
- висока температура (*треска*)
- липса на енергия (*умора*)
- подуване, понякога на лицето или устата (*ангиоедем*), причиняващо затруднено дишане
- мускулни или ставни болки.

➔ **Незабавно посетете лекар.** Вашият лекар може да реши да направи изследвания, за да провери състоянието на черния Ви дроб, бъбреците или кръвта Ви, и може да Ви каже да спрете приема на Vocabria.

Много чести нежелани реакции

Може да засегнат **повече от 1 на 10** човека:

- главоболие
- реакции на мястото на инжектиране. В клиничните проучвания повечето са били като цяло леки до умерени и са ставали по-редки с времето. Симптомите може да включват:
 - болка (която рядко може да причини временно затруднение при ходене) и дискомфорт, втвърдяване или образуване на бучка
- усещане за горещина (*пирексия*), което може да се появи през седмицата след инжектирането.

Чести нежелани реакции

Може да засегнат **до 1 на 10** човека:

- депресия
- тревожност
- необичайни сънища
- безсъние (*инсомния*)
- замаяност
- гадене
- повръщане
- болка в стомаха (*коремна болка*)
- газове (*флатуленция*)
- диария
- обрив
- мускулна болка (*миалгия*)
- умора
- усещане за слабост (*астения*)
- общо чувство за неразположение
- наддаване на тегло
- реакции на мястото на инжектиране. В клиничните проучвания повечето са били като цяло леки до умерени и са ставали по-редки с времето. Симптомите може да включват: зачервяване, сърбеж, подуване, затопляне, образуване на синини (може да включва промяна в цвета или събиране на кръв под кожата).

Нечести нежелани реакции

Може да засегнат **до 1 на 100** човека:

- опит за самоубийство и мисли за самоубийство (особено при пациенти, които по-рано са имали депресия или психични проблеми)
- алергична реакция (*свръхчувствителност*)
- копривна треска (*уртикария*)
- подуване, понякога на лицето или устата (*ангиоедем*), причиняващо затруднено дишане
- сънливост
- усещане за замаяване по време на или след инжекция. Това може да доведе до припадък.
- чернодробно увреждане (признаците може да включват пожълтяване на кожата и на бялата част на очите, загуба на апетит, сърбеж, болезненост в стомаха, светло оцветени изпражнения или необичайно тъмна урина)
- промени в чернодробните кръвни изследвания (повишаване на *трансаминазите* или повишаване на стойностите на *билирубина*)
- реакции на мястото на инжектиране. В клиничните проучвания повечето са били като цяло леки до умерени и са ставали по-редки с времето. Симптомите може да включват:

загуба на сетивност, слабо кървене, абсцес (събиране на гной) или целулит (затопяне, подуване или зачервяване).

Други нежелани реакции, които могат да се проявят в кръвните изследвания

- увеличаване нивата на липаза (вещество, което се произвежда в панкреаса).

Други възможни нежелани реакции

Хората, получаващи лечение с Vocabria и рилпивирир за ХИВ, може да получат други нежелани реакции.

Панкреатит

Ако получите силна болка в корема, тя може да е причинена от възпаление на панкреаса (панкреатит).

➔ **Кажете на Вашия лекар**, особено ако болката се разпространява и става по-силна.

Симптоми на инфекция и възпаление

Хората с напреднала ХИВ инфекция (СПИН) имат слаба имунна система и е по-вероятно да развият сериозни инфекции (*опортюнистични инфекции*). Когато те започват лечение, имунната система става по-силна, така че организъмът започва да се бори с инфекциите.

Може да се развият симптоми на инфекция и възпаление, причинени от:

- стари, скрити инфекции, които се активират отново, когато организъмът се бори с тях
- атакуване на здрави телесни тъкани от имунната система (*автоимунни заболявания*).

Симптомите на автоимунните заболявания може да се развият много месеци, след като започнете да приемате лекарство за лечение на Вашата ХИВ инфекция.

Симптомите може да включват:

- **мускулна слабост** и/или **болка в мускулите**
- **болка в ставите** или **подуване**
- **слабост**, започваща от ръцете и краката, която постепенно обхваща цялото тяло
- **сърцебиене** или **треперене**
- **хиперактивност** (прекомерно неспокойствие и движение).

Ако получите никакви симптоми на инфекция:

➔ **Незабавно кажете на Вашия лекар**. Не приемайте други лекарства за инфекцията без съвет от Вашия лекар.

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите никакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез **националната система за съобщаване**, посочена в [Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Vocabria

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху етикета и картонената опаковка след „EXP/Годен до:“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да не се замразява.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Vocabria

- Активното вещество е каботегравир.

Всеки флакон от 2 ml съдържа 400 mg каботегравир.

Другите съставки са:

Манитол (E421)

Полисорбат 20 (E432)

Макрогол (E1521)

Вода за инжекции

Как изглежда Vocabria и какво съдържа опаковката

Каботегравир инжекционна суспензия с удължено освобождаване се предоставя във флакон от кафяво стъкло с гумена запушалка. Опаковката съдържа също 1 спринцовка, 1 адаптер за флакон и 1 инжекционна игла.

Притежател на разрешението за употреба

ViiV Healthcare BV

Van Asch van Wijckstraat 55H,

3811 LP Amersfoort

Нидерландия

Производител

GlaxoSmithKline Manufacturing SpA

Strada Provinciale Asolana, 90

San Polo di Torrile

Parma, 43056

Италия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

ViiV Healthcare srl/bv

Tél/Tel: + 32 (0) 10 85 65 00

Lietuva

ViiV Healthcare BV

Tel: + 370 80000334

България

ViiV Healthcare BV

Тел.: + 359 80018205

Luxembourg/Luxemburg

ViiV Healthcare srl/bv

Belgique/Belgien

Tél/Tel: + 32 (0) 10 85 65 00

Česká republika

GlaxoSmithKline, s.r.o.

Tel: + 420 222 001 111

cz.info@gsk.com

Magyarország

ViiV Healthcare BV

Tel.: + 36 80088309

Danmark

GlaxoSmithKline Pharma A/S
Tlf.: + 45 36 35 91 00
dk-info@gsk.com

Deutschland

ViiV Healthcare GmbH
Tel.: + 49 (0)89 203 0038-10
viiv.med.info@viivhealthcare.com

Eesti

ViiV Healthcare BV
Tel: + 372 8002640

Ελλάδα

GlaxoSmithKline
Μονοπρόσωπη Α.Ε.Β.Ε.
Τηλ: + 30 210 68 82 100

España

Laboratorios ViiV Healthcare, S.L.
Tel: + 34 900 923 501
es-ci@viivhealthcare.com

France

ViiV Healthcare SAS
Tél.: + 33 (0)1 39 17 69 69
Infomed@viivhealthcare.com

Hrvatska

ViiV Healthcare BV
Tel: + 385 800787089

Ireland

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: + 353 (0)1 4955000

Ísland

Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000

Italia

ViiV Healthcare S.r.l
Tel: + 39 (0)45 7741600

Κύπρος

ViiV Healthcare BV
Τηλ: + 357 80070017

Latvija

ViiV Healthcare BV
Tel: + 371 80205045

Malta

ViiV Healthcare BV
Tel: + 356 80065004

Nederland

ViiV Healthcare BV
Tel: + 31 (0) 33 2081199

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00

Österreich

GlaxoSmithKline Pharma GmbH
Tel: + 43 (0)1 97075 0
at.info@gsk.com

Polska

GSK Services Sp. z o.o.
Tel.: + 48 (0)22 576 9000

Portugal

VIIHVIV HEALTHCARE, UNIPessoal, LDA
Tel: + 351 21 094 08 01
viiv.fi.pt@viivhealthcare.com

România

ViiV Healthcare BV
Tel: + 40 800672524

Slovenija

ViiV Healthcare BV
Tel: + 386 80688869

Slovenská republika

ViiV Healthcare BV
Tel: + 421 800500589

Suomi/Finland

GlaxoSmithKline Oy
Puh/Tel: + 358 (0)10 30 30 30

Sverige

GlaxoSmithKline AB
Tel: + 46 (0)8 638 93 00
info.produkt@gsk.com

Дата на последно преразглеждане на листовката {MM /ГГГГ}.

Други източници на информация

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <https://www.ema.europa.eu>

Посочената по-долу информация е предназначена само за медицински специалисти:

Указания за употреба на Vocabria 2 ml инжекция:

Общ преглед

Пълната доза изисква две инжекции: **VOCABRIA** и рилпивирин

2 ml каботегравир и 2 ml рилпивирин.

Каботегравир и рилпивирин са суспензии, които не се нуждаят от допълнително разреждане или реконституиране. Стъпките за подготовка и на двете лекарства са еднакви. При приготвяне на инжекционната суспензия внимателно спазвайте тези указания, за да предотвратите изтичане.

Каботегравир и рилпивирин са само за интрамускулно приложение. И двете инжекции трябва да се приложат в глутеалната област.

Забележка: Препоръчва се вентроглутеалната област. **Редът на приложение не е важен.**



Информация за съхранение

Да не се замразява.

Вашата опаковка съдържа

- 1 флакон с каботегравир
- 1 адаптер за флакон
- 1 спринцовка
- 1 инжекционна игла (0,65 mm, 38 mm [23G, 1,5 инча])

Вземете предвид телосложението на пациента и направете избор на подходяща дължина на инжекционната игла по медицинска преценка.

Флакон с каботегравир



Адаптер за флакон



Спринцовка



Инжекционна игла



Ще Ви трябват също

- Нестерилни ръкавици
- 2 тампона със спирт
- 2 марли
- Подходящ контейнер за остри предмети

Уверете се, че имате налична опаковка рилпивирин на разположение, преди да започнете.

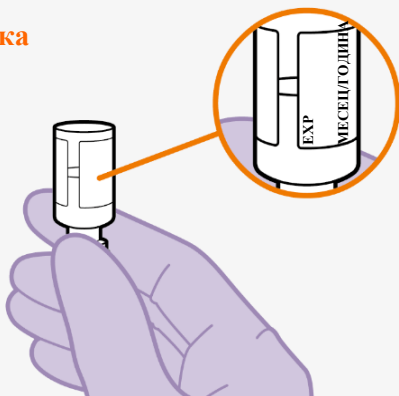
1 опаковка
+ рилпивирин 2 ml



Подготовка

1. Проверете флакона

**Проверете срока
на годност и
лекарството**



- Проверете дали не е изтекъл срокът на годност.
- Огледайте флакона. Ако има видими чужди частици, не използвайте продукта.

Забележка: Стъклото на флакона с каботегравир е с кафяв оттенък.
Не използвайте, ако е изтекъл срокът на годност.

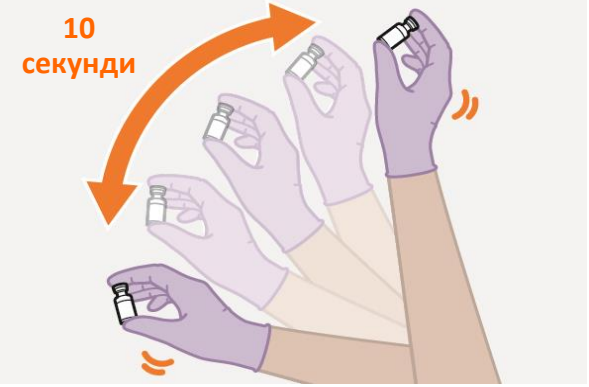
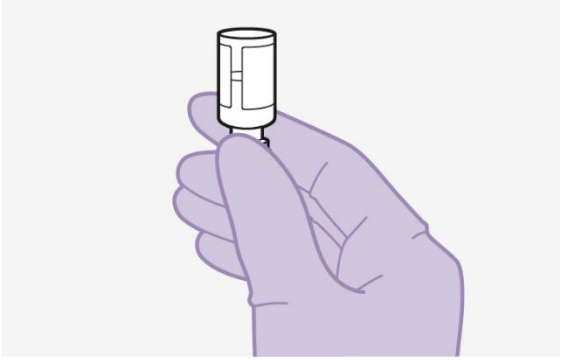
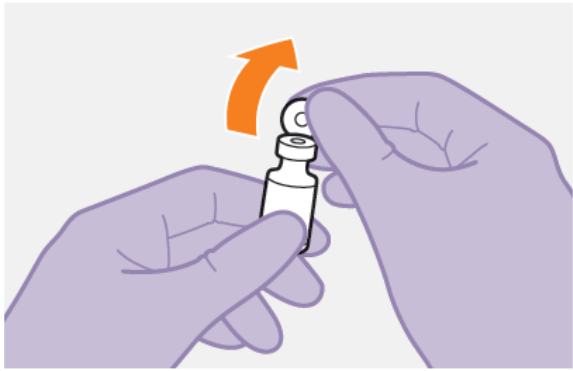
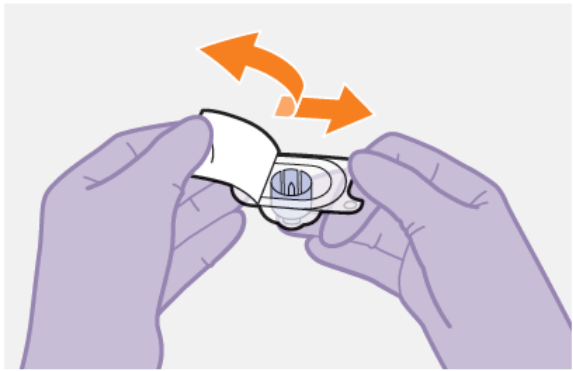
2. Изчакайте 15 минути



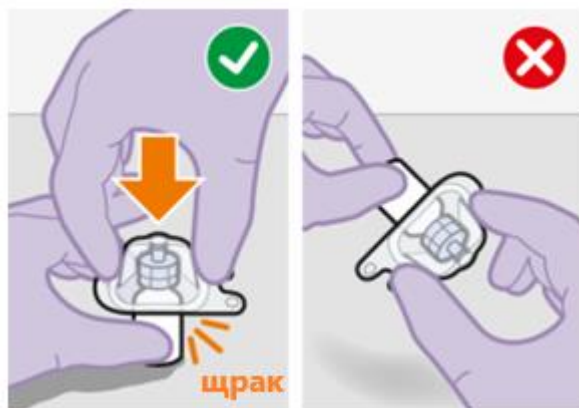
Изчакайте 15 минути



- Ако опаковката е била съхранявана в хладилник, извадете я и изчакайте поне 15 минути преди да бъде приложена инжекцията, за да позволите на лекарството да достигне стайна температура.

3. Разклатете енергично 	Хванете здраво флакона и енергично го разклатете за не по-малко от 10 секунди, както е показано.
4. Прегледайте суспензията 	- Обърнете флакона и проверете ресуспендирането. Суспензията трябва да изглежда хомогенна. Ако суспензията не е хомогенна, разклатете отново флакона. - Нормално е да се виждат малки въздушни мехурчета. Забележка: Последователността на приготвяне на флаконите няма значение.
5. Отстранете капачката на флакона 	- Отстранете капачката от флакона. - Избършете гумената запушалка с тампон със спирт. Не позволявайте нищо да докосва гумената запушалка след избърсването ѝ.
6. Отворете опаковката на адаптера за флакон 	Отлепете хартиеното покритие на опаковката на адаптера за флакон. Забележка: Не изваждайте адаптера от опаковката му за следващата стъпка. Адаптерът няма да изпадне от опаковката, когато я обърнете с дъното нагоре.

7. Прикрепете адаптера за флакона



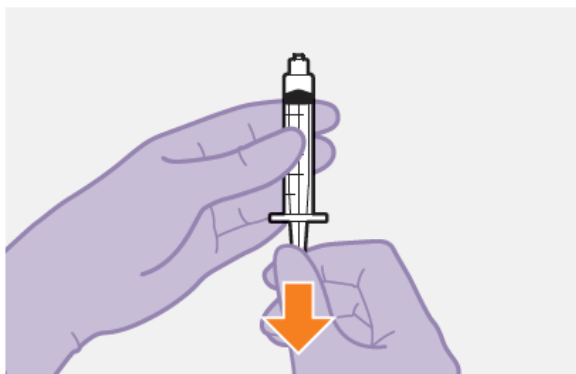
- Поставете флакона върху равна повърхност.
- Притиснете адаптера за флакон право надолу върху флакона, както е показано.
- Адаптерът за флакон трябва да щракне, когато се закрепи здраво на място.

8. Издърпайте нагоре опаковката



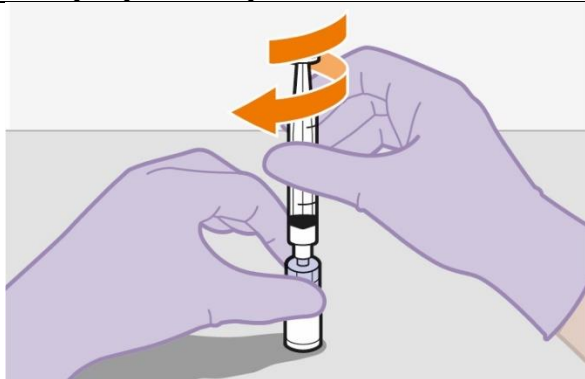
- Издърпайте нагоре опаковката на адаптера за флакон, както е показано.

9. Подготовка на спринцовката



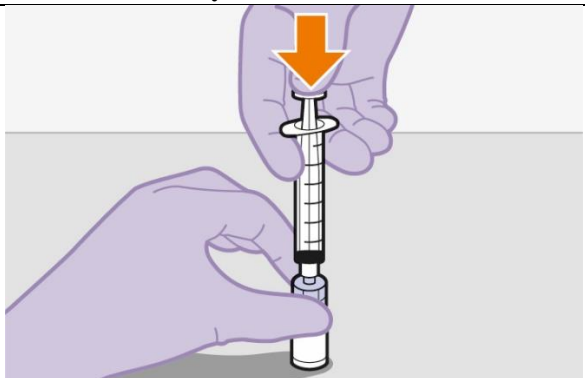
- Извадете спринцовката от опаковката ѝ.
- Изтеглете 1 ml въздух в спринцовката. Това ще улесни изтеглянето на течността по-късно.

10. Прикрепете спринцовката



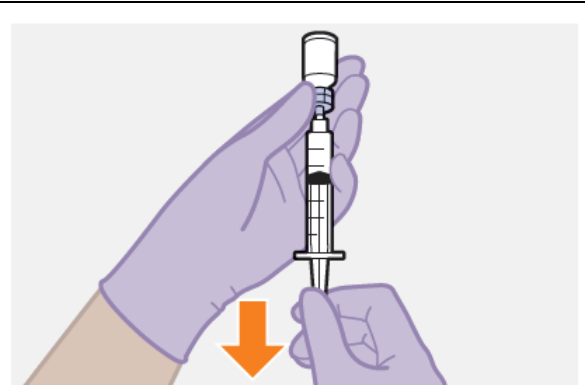
- Дръжте здраво адаптера за флакон и флакона, както е показано.
- Завинтете здраво спринцовката към адаптера за флакон.

11. Натиснете буталото



- Натиснете буталото докрай, за да вкарате въздуха във флакона.

12. Изтеглете бавно дозата



- Обърнете спринцовката и флакона и бавно изтеглете възможно най-голямо количество течност в спринцовката. Течността може да е повече от количеството на дозата.

Забележка: Дръжте спринцовката изправена нагоре, за да предотвратите изтичане.

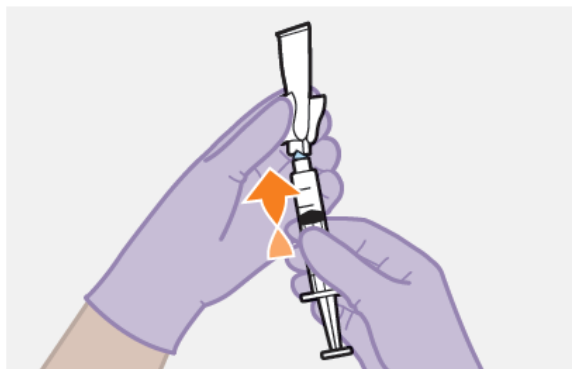
13. Отвинтете спринцовката



- Здраво дръжте буталото на спринцовката неподвижно, както е показано, за да предотвратите изтичане. Нормално е да усещате натиск надолу.
- Отвинтете спринцовката от адаптера за флакон, като държите адаптера за флакон както е показано.

Забележка: Проверете дали суспензията на каботегравир изглежда хомогенна и бяла до светлорозова на цвят.

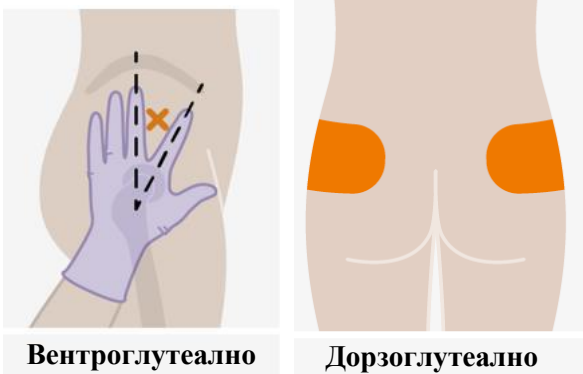
14. Прикрепете иглата



- Отлепете част от хартията на опаковката на иглата, за да откриете основата на иглата.
- Като държите спринцовката изправена нагоре, завийте здраво спринцовката върху иглата.
- Свалете опаковката на иглата от иглата.

Инжекция

15. Подготовка на мястото на инжектиране

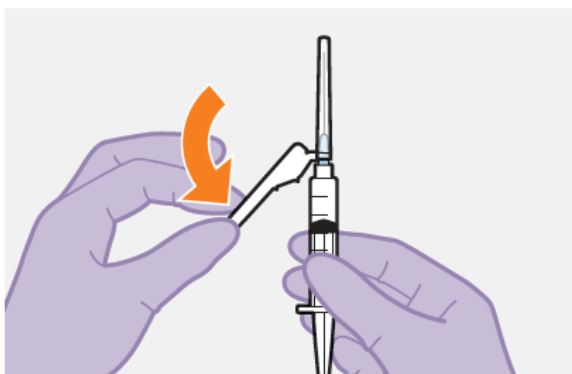


Инжекциите трябва да се прилагат в глутеалната област. Изберете някоя от следните области за инжектиране:

- Вентроглутеална (препоръчително)
- Дорзоглутеална (горният външен квадрант)

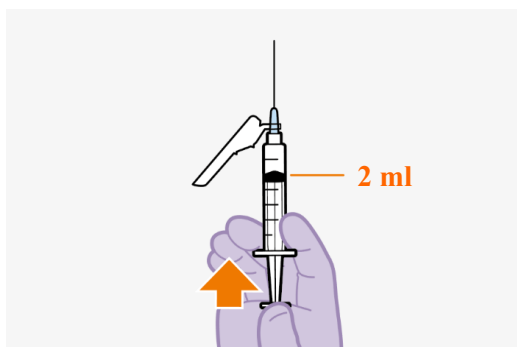
Забележка: Само за интрамускулно приложение в глутеалната област.
Да не се инжектира интравенозно.

16. Отстранете капачката



- Дръпнете встрани предпазителя на иглата.
- Изтеглете капачката на инжекционната игла.

17. Отстранете излишната течност



- Дръжте спринцовката с иглата нагоре. Натиснете буталото до дозата 2 ml, за да отстраните излишната течност и всички въздушни мехурчета.

Забележка: Почистете мястото на инжектиране с тампон със спирт. Оставете кожата да изсъхне, преди да продължите.

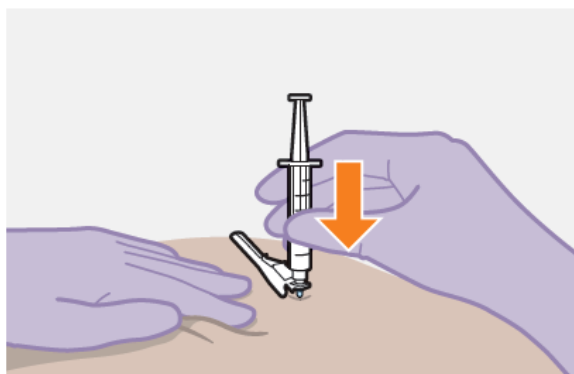
18. Опънете кожата



Използвайте техниката на инжектиране z-track, за да сведете до минимум изтичането от мястото на инжектиране.

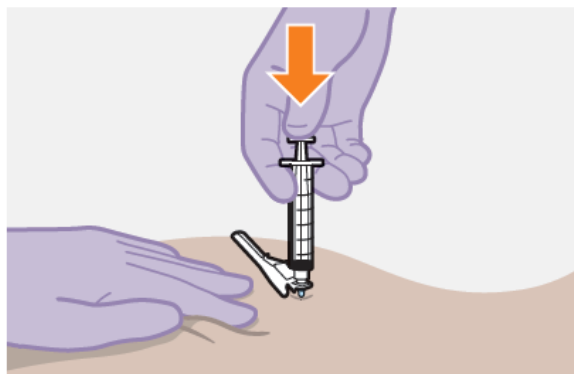
- Силно придърпайте кожата на мястото на инжектиране, като я изместите с около 2,5 cm.
- Задръжте я в това положение за инжекцията.

19. Въведете иглата



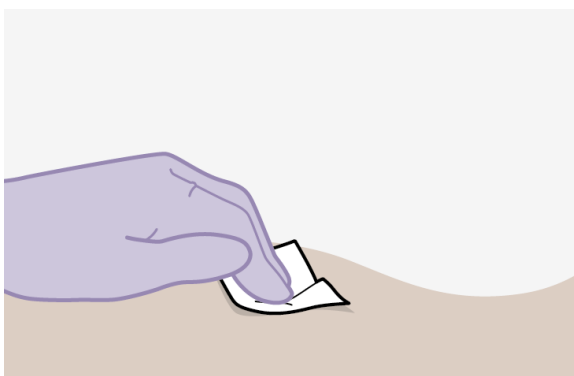
- Въведете иглата изцяло или достатъчно дълбоко, за да достигне мускула.

20. Инжектирайте дозата



- Като държите кожата опъната, бавно натиснете буталото докрай.
- Уверете се, че спринцовката е празна.
- Изтеглете иглата и веднага отпуснете опънатата кожа.

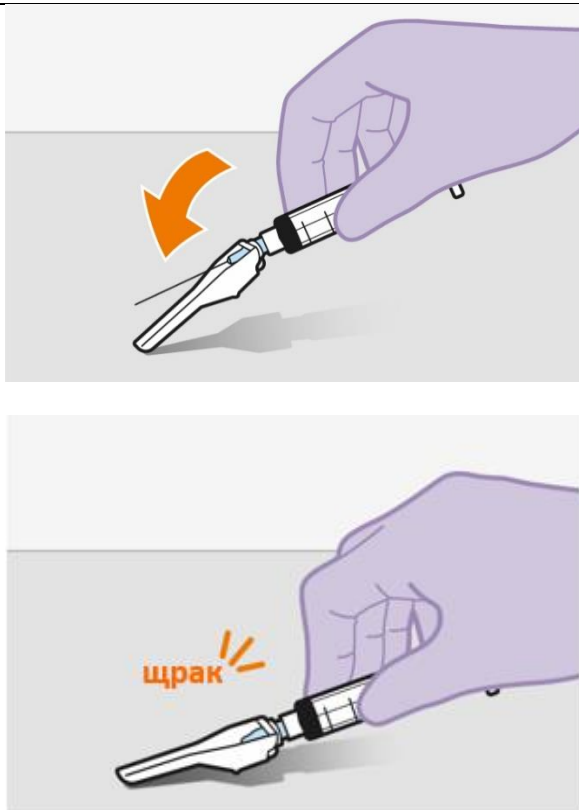
21. Проверка на мястото на инжектиране



- Притиснете мястото на инжектиране с помощта на марля.
- Може да се използва малка превръзка, ако се появи кръвене.

Не разтривайте мястото.

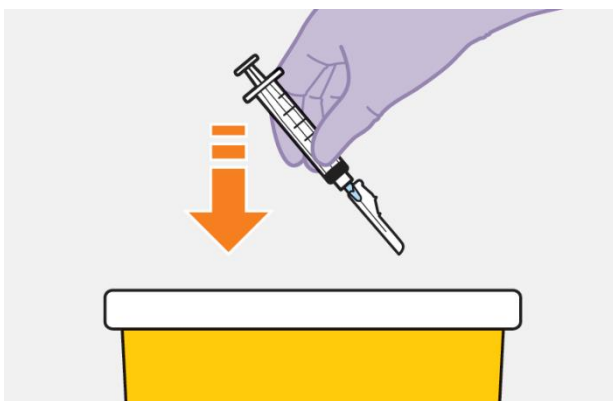
22. Обезопасете иглата



- Поставете предпазителя на иглата върху нея.
- Приложете лек натиск върху твърда повърхност, за да фиксирате предпазителя на иглата на място.
- При фиксиране на предпазителя на иглата ще се чуе щракване.

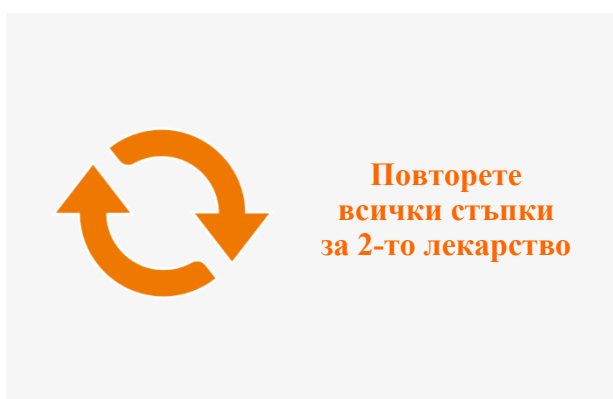
След инжекцията

23. Изхвърлете безопасно



- Изхвърлете използваните игли, спринцовки, флакони и адаптери за флакони според местните разпоредби по отношение на здравето и безопасността.

Повторете за 2-то лекарство



Ако все още не сте инжектирали двете лекарства, използвайте стъпките за подготовка и инжектиране на рилпивирин, за който има конкретни указания за употреба.

Въпроси и отговори

1. Колко дълго може да остане лекарството в спринцовката?

След като суспензията е изтеглена в спринцовката, от микробиологична гледна точка инжекцията трябва да бъде използвана незабавно.

Химична и физична стабилност по време на употреба е доказана за 2 часа при 25°C .

2. Защо трябва да се инжектира въздух във флакона?

Инжектирането на 1 ml въздух във флакона улеснява изтеглянето на дозата в спринцовката.

Без въздух известно количество течност може непреднамерено да се върне във флакона, като остане по-малко от предназначеният количество в спринцовката.

3. Има ли значение редът на инжектиране на лекарствата?

Не, редът няма значение.

4. Ако опаковката е била съхранявана в хладилник, безопасно ли е по-бързото затопляне на флакона до стайна температура?

Най-добре е флаконът да се остави да достигне стайна температура по естествен път. Може обаче да използвате топлината на ръцете си, за да ускорите затоплянето.

Не използвайте никакви други методи за затопляне.

5. Защо се препоръчва приложение във вентроглутеалната област?

Вентроглутеалният подход, в мускула *gluteus medius*, се препоръчва, защото той се намира далече от основни нерви и кръвоносни съдове. Дорзоглутеалният подход, в мускула *gluteus maximus*, е приемлив, ако се предпочита от медицинския специалист. Инжекцията не трябва да се прилага на никакво друго място.

Листовка: информация за пациента

Vocabria 600 mg инжекционна суспензия с удължено освобождаване каботегравир (cabotegravir)

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. Можете да дадете своя принос като съобщите всяка нежелана реакция, която сте получили. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте края на точка 4.

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да използвате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или медицинска сестра.
- Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Vocabria и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да Ви бъде приложена Vocabria
3. Как се прилагат инжекциите Vocabria
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Vocabria
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Vocabria и за какво се използва

Инжекцията на Vocabria съдържа активното вещество каботегравир. Каботегравир принадлежи към група антиретровирусни лекарства, наречени *интегразни инхибитори (ИИ)*.

Vocabria инжекция се използва за лечение на инфекция с ХИВ (човешки имунодефицитен вирус) при възрастни и юноши (на не по-малко от 12 години и с тегло най-малко 35 kg), които получават и друго антиретровирусно лекарство, наречено рилпивирин, и чиято инфекция с HIV-1 е под контрол.

Vocabria инжекции не лекуват ХИВ инфекцията; те поддържат количеството на вируса във Вашия организъм на ниско ниво. Това помага за поддържане на броя на CD4 клетките в кръвта Ви. CD4 клетките са вид бели кръвни клетки, които са важни за организма Ви в борбата с инфекцията.

Vocabria инжекция винаги се прилага в комбинация с друга инжекция на антиретровирусно лекарство, наречено *рилпивирин инжекция*. Вижте листовката на рилпивирин относно информацията за това лекарство.

2. Какво трябва да знаете, преди да Ви бъде приложена Vocabria

Не трябва да получавате Vocabria инжекция:

- ако някога сте получили тежък кожен обрив, белене на кожата, образуване на мехури и/или язви в устата.
- ако сте **алергични (свръхчувствителни)** към каботегравир или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).

- ако приемате някое от следните лекарства, тъй като те може да повлияят на действието на Vocabria:
 - **карбамазепин, окскарбазепин, фенитоин, фенобарбитал** (лекарства за лечение на епилепсия и предотвратяване на гърчове).
 - **рифампицин или рифапентин** (лекарства за лечение на някои бактериални инфекции, като туберкулоза).

➔ Ако смятате, че това се отнася за Вас, **кажете на Вашия лекар.**

Предупреждения и предпазни мерки

Тежка кожна реакция:

Много рядко във връзка с Vocabria са съобщавани сериозните кожни реакции синдром на Стивънс – Джонсън и токсична епидермална некролиза. Спрете употребата на Vocabria и незабавно потърсете медицинска помощ, ако забележите някой от симптомите, свързани с тези сериозни кожни реакции.

➔ Прочетете информацията в точка 4 на тази листовка („Възможни нежелани реакции“).

Алергична реакция

Vocabria съдържа каботегравир, който е интегразен инхибитор. Интегразните инхибитори, включително каботегравир, може да причинят сериозна алергична реакция, известна като *реакция на свръхчувствителност*. Трябва да познавате важните признаци и симптоми, за които да следите, докато получавате Vocabria.

➔ Прочетете информацията в точка 4 на тази листовка.

Чернодробни проблеми, включително хепатит В и/или С

Кажете на Вашия лекар, ако имате или сте имали чернодробни проблеми, включително хепатит В и/или С. Вашият лекар може да оцени тежестта на Вашето чернодробно заболяване, преди да реши дали може да Ви се прилага Vocabria.

Следете за важни симптоми

Някои хора, приемащи лекарства за инфекция с ХИВ, развиват други заболявания, които може да са сериозни.

Трябва да познавате важните признаци и симптоми, за които да следите, докато получавате Vocabria. Те включват:

- симптоми на инфекции
- симптоми на чернодробно увреждане.

➔ Прочетете информацията в точка 4 на тази листовка („Възможни нежелани реакции“).

Ако получите някакви симптоми на инфекция или чернодробно увреждане:

➔ **Незабавно кажете на Вашия лекар.** Не приемайте други лекарства за инфекцията без съвет от Вашия лекар.

Редовните посещения са важни

Важно е да **присъствате на планираните посещения** за получаване на Vocabria инжекция, за да се контролира Вашата инфекция с ХИВ и да се спре влошаването на заболяването Ви. Трябва да кажете на Вашия лекар, ако обмисляте спиране на лечението. Ако закъснеете с получаването на Vocabria инжекция или ако спрете да получавате Vocabria, ще трябва да приемате други лекарства за лечение на инфекцията с ХИВ и за намаляване на риска от развитие на вирусна резистентност.

Vocabria инжекция е дългодействащо лекарство. Ако спрете лечението, ниски нива на каботегравир (активната съставка на Vocabria) може да останат в организма Ви до 12 месеца

или повече след последната инжекция. Тези ниски нива на каботегравир няма да Ви предпазват от вируса и вирусът може да стане резистентен. Трябва да започнете различно лечение за ХИВ в рамките на един месец след последната Ви Vocabria инжекция, ако сте на ежемесечни инжекции, и в рамките на два месеца след последната Vocabria инжекция, ако сте на инжекции на всеки два месеца.

Деца и юноши

Това лекарство не трябва да се използва при деца на възраст под 12 години и юноши с телесно тегло под 35 kg, тъй като не е проучвано при тези пациенти.

Други лекарства и Vocabria инжекция

Трябва да кажете на Вашия лекар, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства, включително лекарства, отпускани без рецепта.

Vocabria не трябва да се прилага с някои други лекарства. (Вижте „Не трябва да получавате Vocabria инжекция“ по-горе в точка 2).

Някои лекарства може да повлияят на действието на Vocabria или да увеличат вероятността от поява на **нежелани реакции**. Vocabria може също да повлияе на начина на действие на някои други лекарства.

Трябва да кажете на Вашия лекар, ако приемате:

- **рифабутин** (за лечение на някои бактериални инфекции, като туберкулоза).
- ➔ **Трябва да кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако приемате това лекарство.** Вашият лекар може да прецени, че се нуждаете от допълнителни прегледи.

Бременност и кърмене

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност:

➔ **Трябва да кажете на Вашия лекар, преди да получите Vocabria инжекция.**

Бременност

- **Vocabria не се препоръчва по време на бременност.** Ако е необходимо, Вашият лекар ще вземе предвид ползата за Вас и риска за детето Ви при получаване на Vocabria инжекции, докато сте бременна. Ако планирате бременност, **трябва да кажете предварително на Вашия лекар.**
- Ако забременеете, не прекратявайте посещенията за получаване на Vocabria инжекция, без да се консултирате с Вашия лекар.

Кърмене

Не се препоръчва кърмене при жени, които са ХИВ-положителни, тъй като ХИВ инфекцията може да се предаде на бебето чрез кърмата.

Не е известно дали съставките на Vocabria инжекция могат да преминат в кърмата. Въпреки това е възможно каботегравир все още да преминава в кърмата 12 месеца след последната инжекция Vocabria.

Ако кърмите или смятате да кърмите, **трябва да обсъдите това с Вашия лекар възможно най-скоро.**

Шофиране и работа с машини

Vocabria може да причини замаяност и да има други нежелани реакции, които намаляват Вашата бдителност.

➔ **Не шофирайте и не работете с машини**, освен ако не сте сигурни, че не сте засегнати.

Важна информация за някои от съставките на Vocabria

Инжекцията Vocabria съдържа полисорбат. Това лекарство съдържа 60 mg полисорбат на доза 3 ml. Трябва да кажете на Вашия лекар, ако имате установени алергии.

3. Как се прилагат Vocabria инжекции

Vocabria ще Ви се прилага **като инжекция** или веднъж месечно, или веднъж на всеки 2 месеца, заедно с друга инжекция на лекарство, наречено рилпивирин. Вашият лекар ще Ви посъветва за схемата на прилагане.

Медицинска сестра или лекар ще Ви прилага Vocabria чрез инжекция в мускула на седалището (*интрамускулна или i.m. инжекция*).

Когато за пръв път започвате лечение с Vocabria, Вие или Вашият лекар може да решите да започнете лечението с таблетки Vocabria или да започнете направо с инжекция Vocabria:

- Ако решите да започнете лечението с таблетки, Вашият лекар ще Ви каже:
 - да приемате една таблетка Vocabria от 30 mg и една таблетка рилпивирин от 25 mg, веднъж дневно, за приблизително **един месец**
 - след това ще получавате **инжекции ежемесечно или веднъж на всеки 2 месеца**.

Този първи месец на лечение с таблетки Vocabria и рилпивирин се нарича **период на перорално въвеждане**. Той позволява на Вашия лекар да оцени дали е подходящо да продължи с инжекции.

Схема на инжекции за ежемесечно прилагане

Кое лекарство	Кога	
	Първа инжекция	Втора и следващи инжекции, всеки месец
Vocabria	600 mg инжекция	400 mg инжекция ежемесечно
рилпивирин	900 mg инжекция	600 mg инжекция ежемесечно

Схема на инжекции за прилагане на всеки 2 месеца

Кое лекарство	Кога	
	Първа и втора инжекция с интервал 1 месец между тях	Трета и следващи инжекции: инжекции на всеки 2 месеца
Vocabria	600 mg инжекция	600 mg инжекция на всеки 2 месеца
рилпивирин	900 mg инжекция	900 mg инжекция на всеки 2 месеца

Ако пропуснете Vocabria инжекция

➔ **Свържете се незабавно с Вашия лекар**, за да си насрочите ново посещение

Важно е да спазвате планираните посещения за получаване на инжекция, за да се контролира Вашата ХИВ инфекция и да се спре влошаването на заболяването Ви. Трябва да кажете на Вашия лекар, ако обмисляте спиране на лечението.

Трябва да кажете на Вашия лекар, ако мислите, че няма да можете да получите инжекцията си Vocabria в обичайното време. Вашият лекар може да Ви препоръча вместо това да приемате таблетки Vocabria или друго лечение за ХИВ, докато отново сте в състояние да получите инжекция Vocabria.

Ако Ви е приложена повече от необходимата доза Vocabria инжекция

Лекар или медицинска сестра ще Ви прилага това лекарство, така че е малко вероятно да Ви бъде приложена твърде голяма доза. Ако се притеснявате, кажете на лекаря или медицинската сестра.

Не спирайте инжекциите Vocabria без съвет от Вашия лекар.

Продължавайте да получавате инжекциите Vocabria толкова дълго, колкото препоръчва Вашият лекар. Не спирайте, освен ако Вашият лекар не Ви посъветва. Ако спрете, Вашият лекар може да започне друго лечение за ХИВ в рамките на един месец след последната Ви инжекция Vocabria, ако сте на ежемесечни инжекции, и в рамките на два месеца след последната инжекция Vocabria, ако сте на инжекции на всеки два месеца, за да намали риска от развитие на вирусна резистентност.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Спрете употребата на Vocabria и незабавно потърсете медицинска помощ, ако забележите някой от следните симптоми:

- червеникави, ненадигнати, наподобяващи мишена или кръгли петна по тялото, често с централно разположени мехури, белене на кожата, язви в устата, гърлото, носа, по половите органи и очите. Тези сериозни кожни обриви може да бъдат предшествани от повишена температура и грипозни симптоми (синдром на Стивънс – Джонсън, токсична епидермална некролиза). Тези сериозни кожни реакции са много редки (може да засегнат до **1 на 10 000** души).

Алергични реакции

Vocabria съдържа каботегравир, който е интегразен инхибитор. Интегразните инхибитори, включително каботегравир, може да причинят сериозна алергична реакция, известна като реакция на свръхчувствителност. Тези реакции на свръхчувствителност са нечести (може да засегнат до **1 на 100** души).

Ако получите някой от следните симптоми:

- кожна реакция (*обрив, копривна треска*)
- висока температура (*треска*)
- липса на енергия (*умора*)
- подуване, понякога на лицето или устата (*ангиоедем*), причиняващо затруднено дишане
- мускулни или ставни болки.

➔ **Незабавно посетете лекар.** Вашият лекар може да реши да направи изследвания, за да провери състоянието на черния Ви дроб, бъбреците или кръвта Ви, и може да Ви каже да спрете приема на Vocabriga.

Много чести нежелани реакции

Може да засегнат **повече от 1 на 10** човека:

- главоболие
- реакции на мястото на инжектиране. В клиничните проучвания повечето са били като цяло леки до умерени и са ставали по-редки с времето. Симптомите може да включват:
 - болка (която рядко може да причини временно затруднение при ходене) и дискомфорт, втвърдяване или образуване на бучка
- усещане за горещина (*пирексия*), което може да се появи през седмицата след инжектирането.

Чести нежелани реакции

Може да засегнат **до 1 на 10** човека:

- депресия
- тревожност
- необичайни сънища
- безсъние (*инсомния*)
- замаяност
- гадене
- повръщане
- болка в стомаха (*коремна болка*)
- газове (*флатуленция*)
- диария
- обрив
- мускулна болка (*миалгия*)
- умора
- усещане за слабост (*астения*)
- общо чувство за неразположение
- наддаване на тегло
- реакции на мястото на инжектиране. В клиничните проучвания повечето са били като цяло леки до умерени и са ставали по-редки с времето. Симптомите може да включват: зачервяване, сърбеж, подуване, затопляне, образуване на синини (може да включва промяна в цвета или събиране на кръв под кожата).

Нечести нежелани реакции

Може да засегнат **до 1 на 100** човека:

- опит за самоубийство и мисли за самоубийство (особено при пациенти, които по-рано са имали депресия или психични проблеми)
- алергична реакция (*свръхчувствителност*)
- копривна треска (*уртикария*)
- подуване, понякога на лицето или устата (*ангиоедем*), причиняващо затруднено дишане
- сънливост
- усещане за замаяване, по време на или след инжекция. Това може да доведе до припадък.
- чернодробно увреждане (признаците може да включват пожълтяване на кожата и на бялата част на очите, загуба на апетит, сърбеж, болезненост в стомаха, светло оцветени изпражнения или необичайно тъмна урина)
- промени в чернодробните кръвни изследвания (повишаване на стойностите на *трансаминазите* или повишаване на стойностите на *билирубина*)
- реакции на мястото на инжектиране. В клиничните проучвания повечето са били като цяло леки до умерени и са ставали по-редки с времето. Симптомите може да включват:

загуба на сетивност, слабо кървене, абсцес (събиране на гной) или целулит (затопяне, подуване или зачервяване).

Други нежелани реакции, които могат да се проявят в кръвните изследвания

- увеличаване нивата на липаза (вещество, което се произвежда в панкреаса).

Други възможни нежелани реакции

Хората, получаващи лечение с Vocabria и рилпивирир за ХИВ, може да получат други нежелани реакции.

Панкреатит

Ако получите силна болка в корема, тя може да е причинена от възпаление на панкреаса (панкреатит).

➔ **Кажете на Вашия лекар**, особено ако болката се разпространява и става по-силна.

Симптоми на инфекция и възпаление

Хората с напреднала ХИВ инфекция (СПИН) имат слаба имунна система и е по-вероятно да развият сериозни инфекции (*опортюнистични инфекции*). Когато те започват лечение, имунната система става по-силна, така че организъмът започва да се бори с инфекциите.

Може да се развият симптоми на инфекция и възпаление, причинени от:

- стари, скрити инфекции, които се активират отново, когато организъмът се бори с тях
- атакуване на здрави телесни тъкани от имунната система (*автоимунни заболявания*).

Симптомите на автоимунните заболявания може да се развият много месеци, след като започнете да приемате лекарство за лечение на Вашата ХИВ инфекция.

Симптомите може да включват:

- **мускулна слабост** и/или **болка в мускулите**
- **болка в ставите** или **подуване**
- **слабост**, започваща от ръцете и краката, която постепенно обхваща цялото тяло
- **сърцебиене** или **треперене**
- **хиперактивност** (прекомерно неспокойствие и движение).

Ако получите някакви симптоми на инфекция:

➔ **Незабавно кажете на Вашия лекар**. Не приемайте други лекарства за инфекцията без съвет от Вашия лекар.

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез **националната система за съобщаване**, посочена в [Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Vocabria

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху етикета и картонената опаковка след „EXP/Годен до:“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да не се замразява.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Vocabria

- Активното вещество е каботегравир.

Всеки флакон от 3 ml съдържа 600 mg каботегравир.

Другите съставки са:

Манитол (E421)

Полисорбат 20 (E432)

Макрогол (E1521)

Вода за инжекции

Как изглежда Vocabria и какво съдържа опаковката

Каботегравир инжекционна суспензия с удължено освобождаване се предоставя във флакон от кафяво стъкло с гумена запушалка. Опаковката съдържа също 1 спринцовка, 1 адаптер за флакон и 1 инжекционна игла.

Притежател на разрешението за употреба

ViiV Healthcare BV

Van Asch van Wijckstraat 55H,

3811 LP Amersfoort

Нидерландия

Производител

GlaxoSmithKline Manufacturing SpA

Strada Provinciale Asolana, 90

San Polo di Torrile

Parma, 43056

Италия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

ViiV Healthcare srl/bv

Tél/Tel: + 32 (0) 10 85 65 00

Lietuva

ViiV Healthcare BV

Tel: + 370 80000334

България

ViiV Healthcare BV

Тел.: + 359 80018205

Luxembourg/Luxemburg

ViiV Healthcare srl/bv

Belgique/Belgien

Tél/Tel: + 32 (0) 10 85 65 00

Česká republika

GlaxoSmithKline, s.r.o.

Tel: + 420 222 001 111

cz.info@gsk.com

Magyarország

ViiV Healthcare BV

Tel.: + 36 80088309

Danmark

GlaxoSmithKline Pharma A/S
Tlf.: + 45 36 35 91 00
dk-info@gsk.com

Deutschland

ViiV Healthcare GmbH
Tel.: + 49 (0)89 203 0038-10
viiv.med.info@viivhealthcare.com

Eesti

ViiV Healthcare BV
Tel: + 372 8002640

Ελλάδα

GlaxoSmithKline
Μονοπρόσωπη Α.Ε.Β.Ε.
Τηλ: + 30 210 68 82 100

España

Laboratorios ViiV Healthcare, S.L.
Tel: + 34 900 923 501
es-ci@viivhealthcare.com

France

ViiV Healthcare SAS
Tél.: + 33 (0)1 39 17 69 69
Infomed@viivhealthcare.com

Hrvatska

ViiV Healthcare BV
Tel: + 385 800787089

Ireland

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: + 353 (0)1 4955000

Ísland

Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000

Italia

ViiV Healthcare S.r.l
Tel: + 39 (0)45 7741600

Κύπρος

ViiV Healthcare BV
Τηλ: + 357 80070017

Latvija

ViiV Healthcare BV
Tel: + 371 80205045

Malta

ViiV Healthcare BV
Tel: + 356 80065004

Nederland

ViiV Healthcare BV
Tel: + 31 (0) 33 2081199

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00

Österreich

GlaxoSmithKline Pharma GmbH
Tel: + 43 (0)1 97075 0
at.info@gsk.com

Polska

GSK Services Sp. z o.o.
Tel.: + 48 (0)22 576 9000

Portugal

VIIHVIV HEALTHCARE, UNIPessoal, LDA
Tel: + 351 21 094 08 01
viiv.fi.pt@viivhealthcare.com

România

ViiV Healthcare BV
Tel: + 40 800672524

Slovenija

ViiV Healthcare BV
Tel: + 386 80688869

Slovenská republika

ViiV Healthcare BV
Tel: + 421 800500589

Suomi/Finland

GlaxoSmithKline Oy
Puh/Tel: + 358 (0)10 30 30 30

Sverige

GlaxoSmithKline AB
Tel: + 46 (0)8 638 93 00
info.produkt@gsk.com

Дата на последно преразглеждане на листовката {MM /ГГГГ}

Други източници на информация

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <https://www.ema.europa.eu>

Посочената по-долу информация е предназначена само за медицински специалисти:

Указания за употреба на Vocabria 3 ml инжекция:

Общ преглед

Пълната доза изисква две инжекции: **VOCABRIA** и рилпивирин

3 ml каботегравир и 3 ml рилпивирин.

Каботегравир и рилпивирин са суспензии, които не се нуждаят от допълнително разреждане или реконституиране. Стъпките за подготовка и на двете лекарства са еднакви. При приготвяне на инжекционната суспензия внимателно спазвайте тези указания, за да предотвратите изтичане.

Каботегравир и рилпивирин са само за интрамускулно приложение. И двете инжекции трябва да се приложат в глутелната област.

Забележка: Препоръчва се вентроглютеалната област. **Редът на приложение не е важен.**



Информация за съхранение

Да не се замразява.

Вашата опаковка съдържа

- 1 флакон с каботегравир
- 1 адаптер за флакон
- 1 спринцовка
- 1 инжекционна игла (0,65 mm, 38 mm [23G, 1,5 инча])

Вземете предвид телосложението на пациента и направете избор на подходяща дължина на инжекционната игла по медицинска преценка.

Флакон с каботегравир



Капачка на флакона
(Гумена запушалка
под капачката)

Адаптер за флакон



Спринцовка



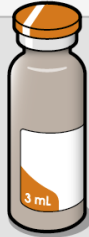
Бутало

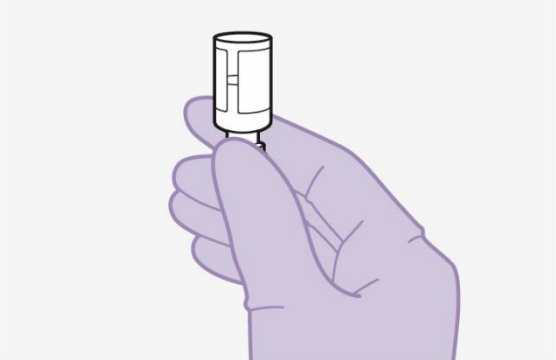
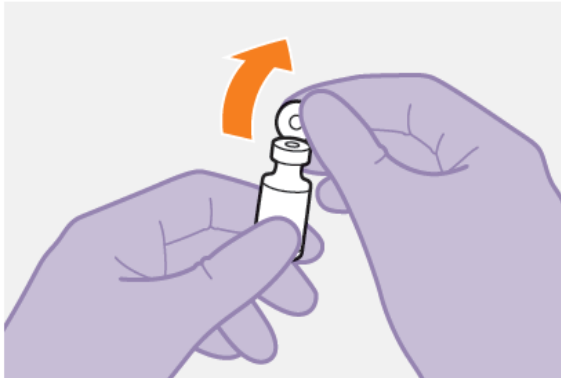
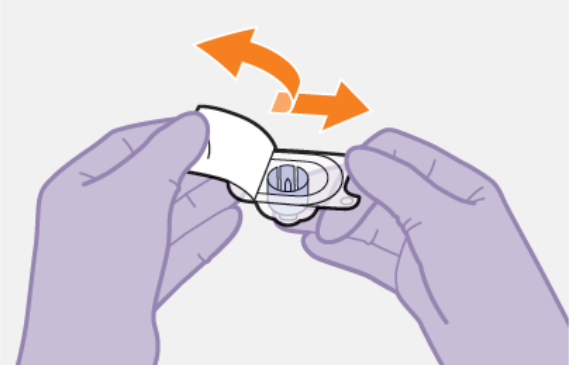
Инжекционна игла

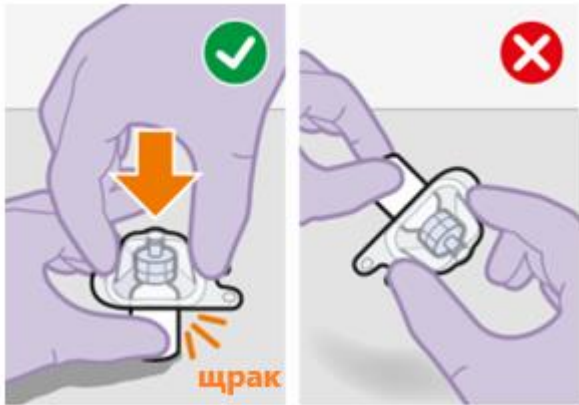
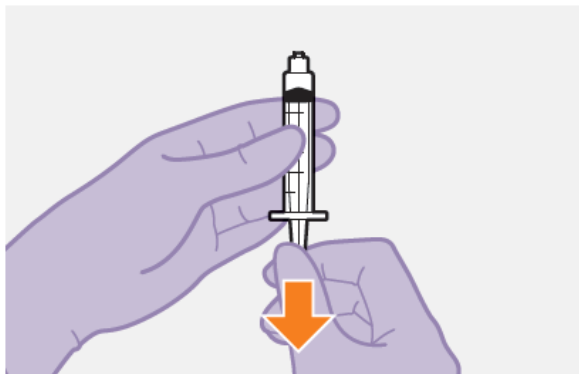


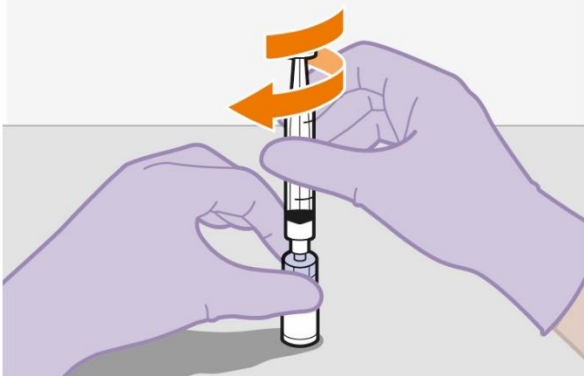
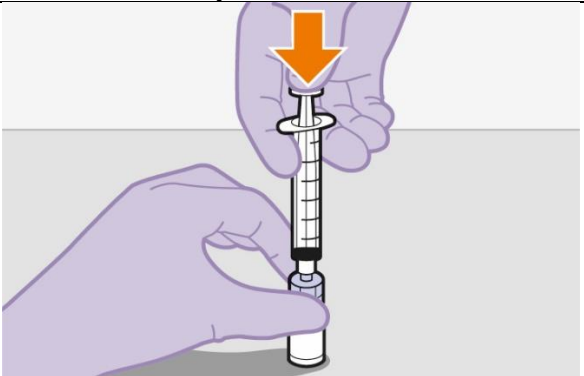
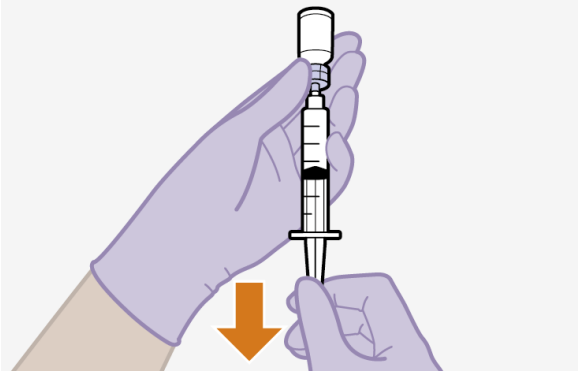
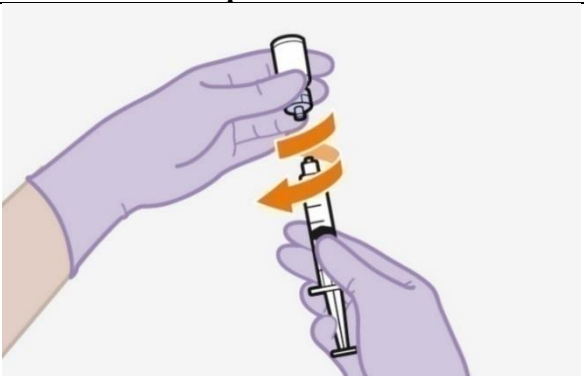
Предпазител на иглата

Капачка на
иглата

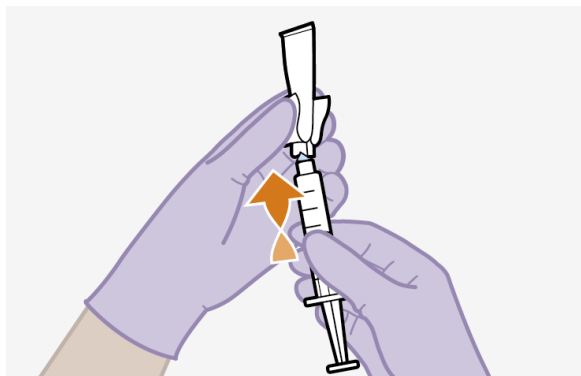
Ще Ви трябват също • Нестерилни ръкавици • 2 тампона със спирт • 2 марли • Подходящ контейнер за остри предмети Уверете се, че имате налична опаковка рилпивирин на разположение, преди да започнете. 1 опаковка + рилпивирин 3 ml 	
Подготовка	
1. Проверете флакона	
Проверете срока на годност и лекарството 	• Проверете дали не е изтекъл срокът на годност. • Огледайте флакона. Ако има видими чужди частици, не използвайте продукта. Забележка: Стъклото на флакона с каботегравир е с кафяв оттенък. Не използвайте, ако е изтекъл срокът на годност.
2. Изчакайте 15 минути	
 Изчакайте 15 минути 	• Ако опаковката е била съхранявана в хладилник, извадете я и изчакайте поне 15 минути преди да бъде приложена инжекцията, за да позволите на лекарството да достигне стайна температура.

3. Разклатете енергично 	Хванете здраво флакона и енергично го разклатете за не по-малко от 10 секунди, както е показано.
4. Прегледайте суспензията 	- Обърнете флакона и проверете ресуспендирането. Суспензията трябва да изглежда хомогенна. Ако суспензията не е хомогенна, разклатете отново флакона. - Нормално е да се виждат малки въздушни мехурчета. Забележка: Последователността на приготвяне на флаконите няма значение.
5. Отстранете капачката на флакона 	- Отстранете капачката от флакона. - Избършете гумената запушалка с тампон със спирт. Не позволявайте нищо да докосва гумената запушалка след избърсването ѝ.
6. Отворете опаковката на адаптера за флакон 	Отлепете хартиеното покритие на опаковката на адаптера за флакон. Забележка: Не изваждайте адаптера от опаковката му за следващата стъпка. Адаптерът няма да изпадне от опаковката, когато я обърнете с дъното нагоре.

7. Прикрепете адаптера за флакона 	• Поставете флакона върху равна повърхност. • Притиснете адаптера за флакон право надолу върху флакона, както е показано. • Адаптерът за флакон трябва да щракне, когато се закрепи здраво на място.
8. Издърпайте нагоре опаковката 	• Издърпайте нагоре опаковката на адаптера за флакон, както е показано.
9. Подготовка на спринцовката 	• Извадете спринцовката от опаковката ѝ. • Изтеглете 1 ml въздух в спринцовката. Това ще улесни изтеглянето на течността по-късно.

10. Прикрепете спринцовката 	• Дръжте здраво адаптера за флакон и флакона, както е показано. • Завинтете здраво спринцовката към адаптера за флакон.
11. Натиснете буталото 	• Натиснете буталото докрай, за да вкарате въздуха във флакона
12. Изтеглете бавно доза 	• Обърнете спринцовката и флакона и бавно изтеглете възможно най-голямо количество течност в спринцовката. Течността може да е повече от количеството на дозата. Забележка: Дръжте спринцовката изправена нагоре, за да предотвратите изтичане.
13. Отвинтете спринцовката 	• Здраво дръжте буталото на спринцовката неподвижно, както е показано, за да предотвратите изтичане. Нормално е да усещате натиск надолу. • Отвинтете спринцовката от адаптера за флакон, като държите адаптера за флакон както е показано. Забележка: Проверете дали суспензията на каботегравир изглежда хомогенна и бяла до светлорозова на цвят.

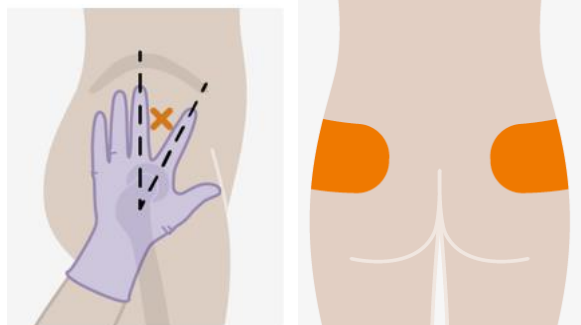
14. Прикрепете иглата



- Отлепете част от хартията на опаковката на иглата, за да откриете основата на иглата.
- Като държите спринцовката изправена нагоре, завийте здраво спринцовката върху иглата.
- Свалете опаковката на иглата от иглата.

Инжекция

15. Подготовка на мястото на инжектиране



Вентроглутеално

Дорзоглутеално

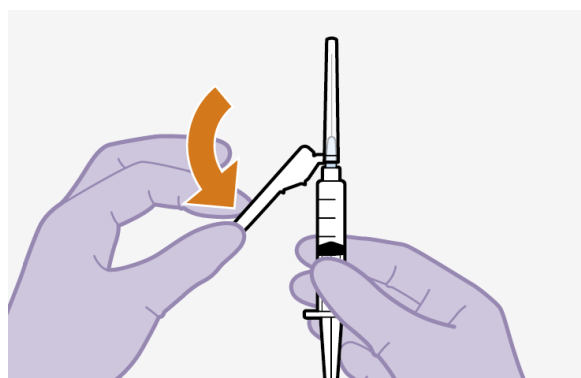
Инжекциите трябва да се прилагат в глутеалната област.

Изберете някоя от следните области за инжектиране:

- Вентроглутеална (препоръчително)
- Дорзоглутеална (горният външен квадрант)

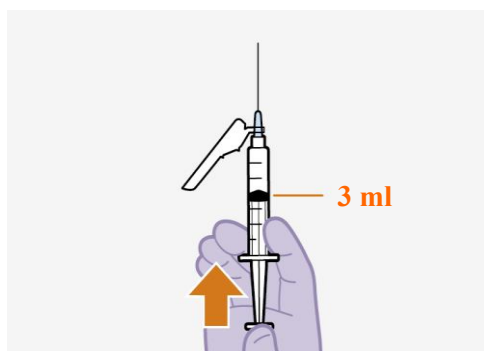
Забележка: Само за интрамускулно приложение в глутеалната област.
Да не се инжектира интравенозно.

16. Отстранете капачката



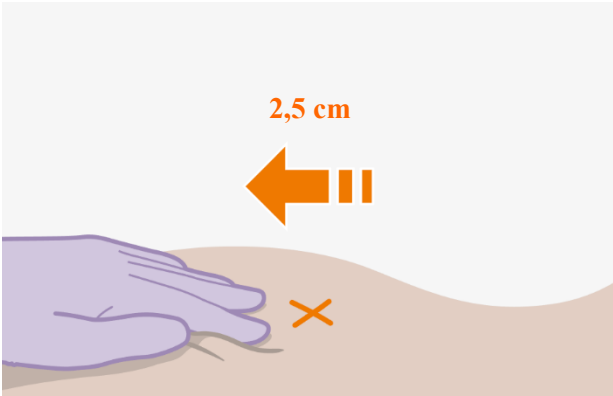
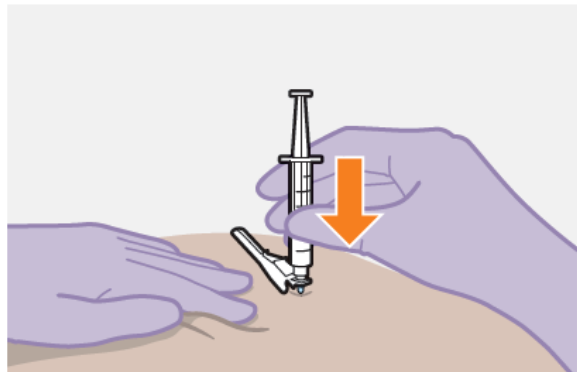
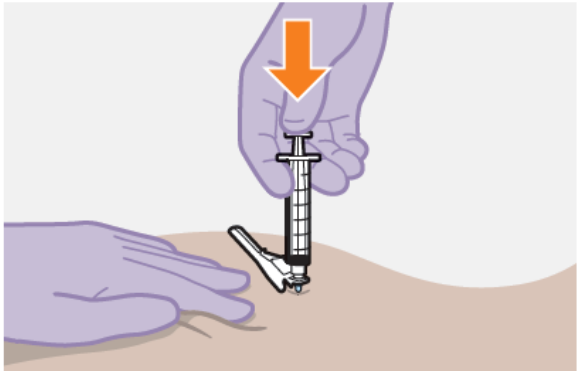
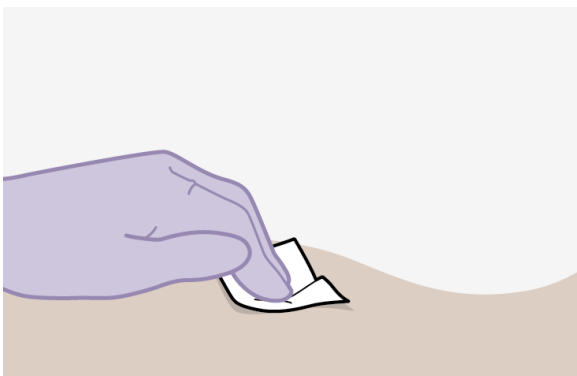
- Дръпнете встрани предпазителя на иглата.
- Изтеглете капачката на инжекционната игла.

17. Отстранете излишната течност

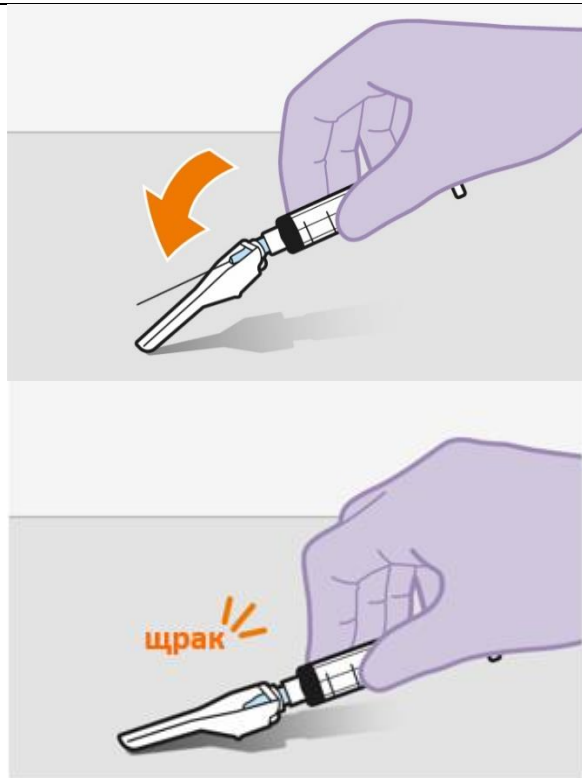


- Дръжте спринцовката с иглата нагоре. Натиснете буталото до дозата 3 ml, за да отстраните излишната течност и всички въздушни мехурчета.

Забележка: Почистете мястото на инжектиране с тампон със спирт. Оставете кожата да изсъхне, преди да продължите.

18. Опънете кожата 	Използвайте техниката на инжектиране z-track, за да сведете до минимум изтичането от мястото на инжектиране. • Силно придърпайте кожата на мястото на инжектиране, като я изместите с около 2,5 cm. • Задръжте я в това положение за инжекцията.
19. Въведете иглата 	• Въведете иглата изцяло или достатъчно дълбоко, за да достигне мускула.
20. Инжектирайте дозата 	• Като държите кожата опъната, бавно натиснете буталото докрай. • Уверете се, че спринцовката е празна. • Изтеглете иглата и веднага отпуснете опънатата кожа.
21. Проверка на мястото на инжектиране 	• Притиснете мястото на инжектиране с помощта на марля. • Може да се използва малка превръзка, ако се появи кръвене. Не разтривайте мястото.

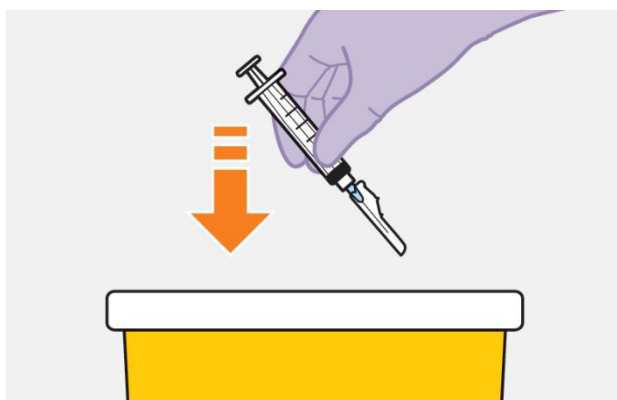
22. Обезопасете иглата



- Поставете предпазителя на иглата върху нея.
- Приложете лек натиск върху твърда повърхност, за да фиксирате предпазителя на иглата на място.
- При фиксиране на предпазителя на иглата ще се чуе щракване.

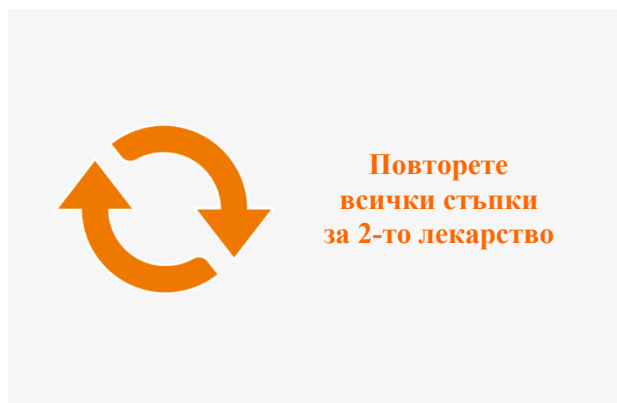
След инжекцията

23. Изхвърлете безопасно



- Изхвърлете използваните игли, спринцовки, флакони и адаптери за флакони според местните разпоредби по отношение на здравето и безопасността.

Повторете за 2^{-то} лекарство



Ако все още не сте инжектирали двете лекарства, използвайте стъпките за подготовка и инжектиране на рилпивирин, за който има конкретни указания за употреба.

Въпроси и отговори

1. Колко дълго може да стои лекарството в спринцовката?

След като суспензията е изтеглена в спринцовката, от микробиологична гледна точка инжекцията трябва да бъде използвана незабавно.

Химична и физична стабилност по време на употреба е доказана за 2 часа при 25°C.

2. Защо трябва да се инжектира въздух във флакона?

Инжектирането на 1 ml въздух във флакона улеснява изтеглянето на дозата в спринцовката.

Без въздух известно количество течност може непреднамерено да се върне във флакона, като остане по-малко от предназначеният количество в спринцовката.

3. Има ли значение редът на инжектиране на лекарствата?

Не, редът няма значение.

4. Ако опаковката е била съхранявана в хладилник, безопасно ли е по-бързото затопляне на флакона до стайна температура?

Най-добре е флаконът да се остави да достигне стайна температура по естествен път. Може обаче да използвате топлината на ръцете си, за да ускорите затоплянето.

Не използвайте никакви други методи за затопляне.

5. Защо се препоръчва приложение във вентроглутеалната област?

Вентроглутеалният подход, в мускула *gluteus medius*, се препоръчва, защото той се намира далече от основни нерви и кръвоносни съдове. Дорзоглутеалният подход, в мускула *gluteus maximus*, е приемлив, ако се предпочита от медицинския специалист. Инжекцията не трябва да се прилага на никакво друго място.

Листовка: информация за пациента

Vocabria 30 mg филмирани таблетки каботегравир (cabotegravir)

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. Можете да дадете своя принос като съобщите всяка нежелана реакция, която сте получили. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте края на точка 4.

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представляват Vocabria таблетки и за какво се използват
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Vocabria таблетки
3. Как да приемате Vocabria таблетки
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Vocabria таблетки
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Vocabria и за какво се използва

Vocabria таблетки съдържат активното вещество каботегравир. Каботегравир принадлежи към група антиретровирусни лекарства, наречени *интегразни инхибитори (ИИ)*.

Vocabria таблетки се използват за лечение на ХИВ инфекция (човешки имунодефицитен вирус) при възрастни и юноши (на не по-малко от 12 години и с тегло най-малко 35 kg), които приемат и друго антиретровирусно лекарство, наречено рилпивирин, и чиято инфекция с HIV-1 е под контрол.

Vocabria таблетки не лекуват ХИВ инфекцията; те поддържат количеството на вируса във Вашия организъм на ниско ниво. Това помага за поддържане броя на CD4+ клетките в кръвта Ви. CD4+ клетките са вид бели кръвни клетки, които са важни за организма Ви в борбата с инфекцията.

Вашият лекар ще Ви препоръча да приемате Vocabria таблетки, преди да Ви бъде приложена за пръв път Vocabria инжекция.

Ако сте на схема на лечение с Vocabria инжекция, но не сте в състояние да я получите, Вашият лекар може също да Ви препоръча да приемете вместо нея Vocabria таблетки, докато отново може да получите инжекцията.

Vocabria таблетки винаги се прилагат в комбинация с друго антиретровирусно лекарство, наречено *рилпивирин таблетки*, за лечение на ХИВ инфекция. Таблетките Vocabria и рилпивирин ще заменят Вашите настоящи антиретровирусни лекарства. Вижте листовката на рилпивирин относно информация за това лекарство.

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Vocabria

Не приемайте Vocabria таблетки:

- ако някога сте получили тежък кожен обрив, белене на кожата, образуване на мехури и/или язви в устата.
- ако сте **алергични (свръхчувствителни)** към каботегравир или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).
- ако приемате някое от следните лекарства, тъй като те може да повлияят на действието на Vocabria:
 - **карбамазепин, окскарбазепин, фенитоин, фенobarбитал** (лекарства за лечение на епилепсия и предотвратяване на гърчове)
 - **рифампицин или рифапентин** (лекарства за лечение на някои бактериални инфекции, като туберкулоза).

➔ Ако смятате, че това се отнася за Вас, **кажете на Вашия лекар.**

Предупреждения и предпазни мерки

Тежка кожна реакция:

Много рядко във връзка с Vocabria са съобщавани сериозните кожни реакции синдром на Стивънс – Джонсън и токсична епидермална некролиза. Спрете приема на Vocabria и незабавно потърсете медицинска помощ, ако забележите някой от симптомите, свързани с тези сериозни кожни реакции.

➔ **Прочетете информацията** в точка 4 на тази листовка („Възможни нежелани реакции“).

Алергична реакция

Vocabria съдържа каботегравир, който е интегразен инхибитор. Интегразните инхибитори, включително каботегравир, може да причинят сериозна алергична реакция, известна като реакция на свръхчувствителност. Трябва да познавате важните признаци и симптоми, за които да следите, докато приемате Vocabria.

➔ **Прочетете информацията** в точка 4 на тази листовка.

Чернодробни проблеми, включително хепатит В и/или С

Кажете на Вашия лекар, ако имате или сте имали чернодробни проблеми, включително хепатит В и/или С. Вашият лекар може да оцени тежестта на Вашето чернодробно заболяване, преди да реши дали може да приемате Vocabria.

Следете за важни симптоми

Някои хора, приемащи лекарства за ХИВ инфекция, развиват други заболявания, които може да са сериозни. Трябва да познавате важните признаци и симптоми, за които да следите, докато приемате Vocabria. Те включват:

- симптоми на инфекции
- симптоми на чернодробно увреждане.

➔ **Прочетете информацията** в точка 4 на тази листовка („Възможни нежелани реакции“).

Ако получите някакви симптоми на инфекция или чернодробно увреждане:

➔ **Незабавно кажете на Вашия лекар.** Не приемайте други лекарства за инфекцията без съвет от Вашия лекар.

Деца и юноши

Това лекарство не е за употреба при деца на възраст под 12 години и юноши с телесно тегло под 35 kg, тъй като не е проучвано при тези пациенти.

Други лекарства и Vocabria таблетки

Трябва да кажете на Вашия лекар, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства, включително лекарства отпускани без рецепта.

Vocabria не трябва да се приема с някои други лекарства (вижте „Не приемайте Vocabria таблетки“ по-горе в точка 2):

Някои лекарства може да повлияят на действието на Vocabria или да увеличат вероятността от поява на **нежелани реакции**. Vocabria може също да повлияе на действието на някои други лекарства.

Трябва да кажете на Вашия лекар, ако приемате някое от лекарствата от следния списък:

- **Лекарства, наречени антиациди, за лечение на лошо храносмилане и киселини в стомаха.** Антиацидите може да попречат на усвояването на лекарството във Vocabria таблетки от организма Ви.
Не приемайте тези лекарства 2 часа преди или поне 4 часа след приема Vocabria.
 - **рифабутин** (за лечение на някои бактериални инфекции, като туберкулоза).
- ➔ **Трябва да кажете на Вашия лекар или фармацевт**, ако приемате някои от тях. Вашият лекар може да реши, че се нуждаете от допълнителни прегледи.

Бременност и кърмене

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност:

➔ **Трябва да кажете на Вашия лекар**, преди да приемете Vocabria.

Бременност

- **Vocabria не се препоръчва по време на бременност.** Ако е необходимо, Вашият лекар ще вземе предвид ползата за Вас и риска за детето Ви при прием на Vocabria, докато сте бременна. Ако планирате бременност, **трябва да кажете предварително на Вашия лекар.**
- Ако забременеете, не спирайте приема на Vocabria, без да се консултирате с Вашия лекар.

Кърмене

Не се препоръчва кърмене при жени, които са ХИВ-положителни, тъй като ХИВ инфекцията може да се предаде на бебето чрез кърмата.

Не е известно дали съставките на Vocabria таблетки могат да преминат в кърмата.

Ако кърмите или смятате да кърмите, **трябва да обсъдите това с Вашия лекар възможно най-скоро.**

Шофиране и работа с машини

Vocabria може да причини замаяност и да има други нежелани реакции, които намаляват Вашата бдителност.

➔ **Не шофирайте и не работете с машини**, освен ако не сте сигурни, че не сте засегнати.

Важна информация за някои от съставките на Vocabria

Ако Вашият лекар Ви е казал, че имате непоносимост към някои захари, свържете се с него, преди да приемете този лекарствен продукт.

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на таблетка, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

3. Как да приемате Vocabria

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Vocabria таблетки винаги трябва да се приемат с друго лекарство за ХИВ (рилпивиринов таблетки). Трябва също внимателно да спазвате инструкциите за рилпивиринов. Листовката се доставя в картонената кутия на рилпивиринов.

Схема на прилагане за Vocabria таблетки последвана от ежемесечни инжекции

Кое лекарство	Кога		
	през месец 1 (поне 28 дни)	В месец 2 след един месец на таблетки	От месец 3 нататък
Vocabria	30 mg таблетка веднъж дневно	600 mg инжекция	400 mg инжекция ежемесечно
рилпивиринов	25 mg таблетка веднъж дневно	900 mg инжекция	600 mg инжекция ежемесечно

Схема на прилагане за Vocabria таблетки последвана от инжекции на всеки 2 месеца

Кое лекарство	Кога		
	Месец 1 (поне 28 дни)	В месец 2 и месец 3 след един месец на таблетки	От месец 5 нататък
Vocabria	30 mg таблетка веднъж дневно	600 mg инжекция	600 mg инжекция на всеки 2 месеца
рилпивиринов	25 mg таблетка веднъж дневно	900 mg инжекция	900 mg инжекция на всеки 2 месеца

Когато за пръв път започвате лечение с Vocabria, Вие или Вашият лекар може да решите да започнете лечението с таблетки Vocabria или да започнете направо с инжекция Vocabria:

Ако решите да започнете лечението с таблетки, Вашият лекар ще Ви каже:

- да приемате една таблетка Vocabria от 30 mg и една таблетка рилпивиринов от 25 mg, веднъж дневно, за приблизително **един месец**.
- след това ще получавате **ежемесечни инжекции или инжекции на всеки 2 месеца**.

Първият месец на лечение с таблетки Vocabria и рилпивиринов се нарича **период на перорално въвеждане**. Той позволява на Вашия лекар да оцени дали е подходящо да продължи с инжекции.

Как да приемате таблетките

Vocabria таблетки трябва да се гълтат с малко количество вода.

Vocabria може да се приема със или без храна. Въпреки това, когато Vocabria се приема по същото време, когато и рилпивиринов, и двете таблетки трябва да се приемат с храна.

Ако не можете да получите Вашата инжекция Vocabria

Ако не сте в състояние да получите инжекцията си Vocabria, Вашият лекар може да Ви препоръча вместо нея да приемате таблетки Vocabria или друго лечение за ХИВ, докато отново можете да получите инжекцията.

Антиацидни лекарства

Антиацидите за лечение на **лошо храносмилане и киселини в стомаха** могат да попречат на Vocabria таблетки да се усвои от организма Ви и да намалят техния ефект.

Не приемайте антиациди 2 часа преди да приемете Vocabria таблетка или поне 4 часа след приема ѝ. Говорете с Вашия лекар за допълнителен съвет относно приема на понижаващи киселинността (антиацидни) лекарства заедно с Vocabria таблетки.

Ако сте приели повече от необходимата доза Vocabria

Ако сте приели твърде много таблетки Vocabria, **свържете се с Вашия лекар или фармацевт за съвет**. Ако е възможно, покажете им бутилката с Vocabria таблетки.

Ако сте пропуснали да приемете Vocabria

Ако сте забелязали това в рамките на 12 часа от времето, когато обикновено приемате Vocabria, приемете пропуснатата таблетка възможно най-скоро. Ако сте забелязали това след 12 часа, пропуснете дозата и приемете следващата доза както обикновено.

➔ **Не вземайте двойна доза**, за да компенсирате пропуснатата таблетка.

Ако повърнете по-малко от 4 часа след прием на Vocabria, приемете друга таблетка. Ако повърнете след повече от 4 часа след прием на Vocabria, не трябва да приемате друга таблетка до следващата редовна планирана доза.

Не спирайте приема на Vocabria без съвет от Вашия лекар

Приемайте Vocabria толкова дълго, колкото препоръчва Вашият лекар. Не спирайте, освен ако Вашият лекар не Ви посъветва.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Спрете приема на Vocabria и незабавно потърсете медицинска помощ, ако забележите някой от следните симптоми:

- червеникави, ненадигнати, наподобяващи мишена или кръгли петна по тялото, често с централно разположени мехури, белене на кожата, язви в устата, гърлото, носа, по половите органи и очите. Тези сериозни кожни обриви може да бъдат предшествани от повишена температура и грипopodobни симптоми (синдром на Стивънс – Джонсън, токсична епидермална некролиза). Тези сериозни кожни реакции са много редки (може да засегнат до 1 на 10 000 души).

Алергични реакции

Vocabria съдържа каботегравир, който е интегразен инхибитор. Интегразните инхибитори, включително каботегравир, може да причинят сериозна алергична реакция, известна като реакция на свръхчувствителност. Тези реакции на свръхчувствителност са нечести (може да засегнат до 1 на 100 души).

Ако получите някой от следните симптоми:

- кожна реакция (*обрив, копривна треска*)
- висока температура (*треска*)
- липса на енергия (*умора*)

- подуване, понякога на лицето или устата (*ангиоедем*), причиняващо затруднено дишане
- мускулни или ставни болки.

➔ **Незабавно посетете лекар.** Вашият лекар може да реши да направи изследвания, за да провери състоянието на черния Ви дроб, бъбреците или кръвта Ви, и може да Ви каже да спрете приема на Vocabria.

Много чести нежелани реакции

Може да засегнат **повече от 1 на 10** човека:

- главоболие
- усещане за горещина (*пирексия*).

Чести нежелани реакции

Може да засегнат **до 1 на 10** човека:

- депресия
- тревожност
- необичайни сънища
- безсъние (*инсомния*)
- замаяност
- гадене
- повръщане
- болка в стомаха (*коремна болка*)
- газове (*флатуленция*)
- диария
- обрив
- мускулна болка (*миалгия*)
- умора
- усещане за слабост (*астения*)
- общо чувство за неразположение
- наддаване на тегло.

Нечести нежелани реакции

Може да засегнат **до 1 на 100** човека:

- опит за самоубийство и мисли за самоубийство (особено при пациенти, които по-рано са имали депресия или психични проблеми)
- алергична реакция (*свръхчувствителност*)
- копривна треска (*уртикария*)
- подуване, понякога на лицето или устата (*ангиоедем*), причиняващо затруднено дишане
- сънливост
- чернодробно увреждане (признаците може да включват пожълтяване на кожата и на бялата част на очите, загуба на апетит, сърбеж, болезненост в стомаха, светло оцветени изпражнения или необичайно тъмна урина)
- промени в чернодробните кръвни изследвания (повишаване на стойностите на *трансаминазите* или повишаване на стойностите на *билирубина*).

Други нежелани реакции, които могат да се проявят в кръвните изследвания

- увеличаване нивата на липаза (вещество, което се произвежда в панкреаса).

Други възможни нежелани реакции

Хората, приемащи лечение с Vocabria и рилпивириин за ХИВ, може да получат други нежелани реакции.

Панкреатит

Ако получите силна болка в корема, тя може да е причинена от възпаление на панкреаса (панкреатит).

➔ **Кажете на Вашия лекар**, особено ако болката се разпространява и става по-силна.

Симптоми на инфекция и възпаление

Хората с напреднала ХИВ инфекция (СПИН) имат слаба имунна система и е по-вероятно да развият сериозни инфекции (*опортюнистични инфекции*). Когато те започват лечение, имунната система става по-силна, така че организъмът започва да се бори с инфекциите.

Може да се развият симптоми на инфекция и възпаление, причинени от:

- стари, скрити инфекции, които се активират отново, когато организъмът се бори с тях
- атакуване на здрави телесни тъкани от имунната система (*автоимунни заболявания*).

Симптомите на автоимунни заболявания може да се развият много месеци, след като започнете да приемате лекарство за лечение на Вашата ХИВ инфекция.

Симптомите може да включват:

- **мускулна слабост** и/или **болка в мускулите**
- **болка в ставите** или **подуване**
- **слабост**, започваща от ръцете и краката, която постепенно обхваща цялото тяло
- **сърцебиене** или **треперене**
- **хиперактивност** (прекомерно неспокойствие и движение).

Ако получите някакви симптоми на инфекция и възпаление или ако забележите някои от горните симптоми:

➔ **Незабавно кажете на Вашия лекар**. Не приемайте други лекарства за инфекцията без съвет от Вашия лекар.

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез **националната система за съобщаване, посочена в Приложение V**. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Vocabria

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената кутия и бутилката след „Годен до:“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Това лекарство не изисква специални температурни условия на съхранение.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Vocabria

Активното вещество е каботегравир. Всяка таблетка съдържа 30 mg каботегравир.

Другите съставки са:

Ядро на таблетката

Лактоза монохидрат
Микрокристална целулоза (E460)
Хипромелоза (E464)
Натриев нишестен гликолат
Магнезиев стеарат

Таблетна обвивка

Хипромелоза (E464)
Титанов диоксид (E171)
Макрогол (E1521)

Как изглежда Vocabria и какво съдържа опаковката

Vocabria филмирани таблетки са бели, овални, филмирани таблетки, с вдлъбнато релефно означение „SV CTV“ от едната страна.

Филмираните таблетки се доставят в бутилки, затворени със защитена от деца запушалка.

Всяка бутилка съдържа 30 филмирани таблетки.

Притежател на разрешението за употреба

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

Производител

Glaxo Wellcome, S.A.
Avda. Extremadura, 3
Aranda De Duero
Burgos 09400
Испания

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

ViiV Healthcare srl/bv
Tél/Tel: + 32 (0) 10 85 65 00

Lietuva

ViiV Healthcare BV
Tel: + 370 80000334

България

ViiV Healthcare BV
Тел.: + 359 80018205

Luxembourg/Luxemburg

ViiV Healthcare srl/bv
Belgique/Belgien
Tél/Tel: + 32 (0) 10 85 65 00

Česká republika

GlaxoSmithKline, s.r.o.
Tel: + 420 222 001 111
cz.info@gsk.com

Magyarország

ViiV Healthcare BV
Tel.: + 36 80088309

Danmark

GlaxoSmithKline Pharma A/S
Tlf.: + 45 36 35 91 00
dk-info@gsk.com

Deutschland

ViiV Healthcare GmbH
Tel.: + 49 (0)89 203 0038-10
viiv.med.info@viivhealthcare.com

Eesti

ViiV Healthcare BV
Tel: + 372 8002640

Ελλάδα

GlaxoSmithKline
Μονοπρόσωπη Α.Ε.Β.Ε.
Τηλ: + 30 210 68 82 100

España

Laboratorios ViiV Healthcare, S.L.
Tel: + 34 900 923 501
es-ci@viivhealthcare.com

France

ViiV Healthcare SAS
Tél.: + 33 (0)1 39 17 69 69
Infomed@viivhealthcare.com

Hrvatska

ViiV Healthcare BV
Tel: + 385 800787089

Ireland

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: + 353 (0)1 4955000

Ísland

Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000

Italia

ViiV Healthcare S.r.l
Tel: + 39 (0)45 7741600

Κύπρος

ViiV Healthcare BV
Τηλ: + 357 80070017

Latvija

ViiV Healthcare BV
Tel: + 371 80205045

Malta

ViiV Healthcare BV
Tel: + 356 80065004

Nederland

ViiV Healthcare BV
Tel: + 31 (0) 33 2081199

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00

Österreich

GlaxoSmithKline Pharma GmbH
Tel: + 43 (0)1 97075 0
at.info@gsk.com

Polska

GSK Services Sp. z o.o.
Tel.: + 48 (0)22 576 9000

Portugal

VIIVHIV HEALTHCARE, UNIPessoal, LDA
Tel: + 351 21 094 08 01
viiv.fi.pt@viivhealthcare.com

România

ViiV Healthcare BV
Tel: + 40 800672524

Slovenija

ViiV Healthcare BV
Tel: + 386 80688869

Slovenská republika

ViiV Healthcare BV
Tel: + 421 800500589

Suomi/Finland

GlaxoSmithKline Oy
Puh/Tel: + 358 (0)10 30 30 30

Sverige

GlaxoSmithKline AB
Tel: + 46 (0)8 638 93 00
info.produkt@gsk.com

Дата на последно преразглеждане на листовката {MM /ГГГГ}

Други източници на информация

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <https://www.ema.europa.eu>