

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Βλ. παράγραφο 4.8 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΙΟΝΤΟΣ

400 mg

Vocabria 400 mg ενέσιμο εναιώρημα παρατεταμένης αποδέσμευσης

600 mg

Vocabria 600 mg ενέσιμο εναιώρημα παρατεταμένης αποδέσμευσης

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

400 mg

Κάθε φιαλίδιο περιέχει 400 mg καμποτεγκραβίρης σε 2 mL.

600 mg

Κάθε φιαλίδιο περιέχει 600 mg καμποτεγκραβίρης σε 2 mL.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

Εκδόχο με γνωστή δράση

400 mg

Κάθε φιαλίδιο περιέχει 40 mg πολυσορβικό 20 (E432) σε 2 mL.

600 mg

Κάθε φιαλίδιο περιέχει 60 mg πολυσορβικό 20 (E432) σε 3 mL.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Ενέσιμο εναιώρημα παρατεταμένης αποδέσμευσης.
Λευκό έως ανοικτό ροζ εναιώρημα.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Η ένεση Vocabria ενδείκνυται, σε συνδυασμό με ένεση ριλπιβιρίνης, στην αντιμετώπιση της λοίμωξης από τον Ιό της Ανθρώπινης Ανοσοανεπάρκειας Τύπου 1 (HIV-1) σε ενήλικες και εφήβους (τουλάχιστον 12 ετών και βάρους τουλάχιστον 35 kg), οι οποίοι είναι ιολογικά κατεσταλμένοι (HIV-1 RNA <50 αντίγραφα/mL) υπό σταθερό αντιρετροϊκό σχήμα χωρίς ενδείξεις ιολογικής αντοχής επί του παρόντος ή στο παρελθόν και χωρίς προηγούμενη ιολογική αποτυχία σε παράγοντες της

κατηγορίας των μη νουκλεοσιδικών αναστολέων της ανάστροφης μεταγραφάσης (NNRTI) και αναστολέων ιντεγκράσης (INI) (βλ. παραγράφους 4.2, 4.4 και 5.1).

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Το Vocabria θα πρέπει να συνταγογραφείται από ιατρούς με εμπειρία στην αντιμετώπιση της λοίμωξης από τον HIV.

Κάθε ένεση θα πρέπει να χορηγείται από επαγγελματία υγείας.

Η ένεση Vocabria ενδείκνυται για την αντιμετώπιση του HIV-1 σε συνδυασμό με ένεση ριλπιβιρίνης, επομένως θα πρέπει να ανατρέξετε στις πληροφορίες συνταγογράφησης της ένεσης της ριλπιβιρίνης για τη συνιστώμενη δοσολογία.

Πριν από την έναρξη της ένεσης του Vocabria, οι επαγγελματίες υγείας θα πρέπει να έχουν επιλέξει προσεκτικά ασθενείς που είναι σύμφωνοι με το απαιτούμενο πρόγραμμα ενέσεων και να συμβουλευθούν τους ασθενείς σχετικά με τη σημαντικότητα της τήρησης των προγραμματισμένων επισκέψεων χορήγησης των δόσεων έτσι ώστε να διατηρηθεί η ιολογική καταστολή και να μειωθεί ο κίνδυνος ιολογικής υποτροπής και πιθανής ανάπτυξης αντοχής σχετιζόμενης με την παράλειψη δόσεων.

Μετά τη διακοπή της ένεσης Vocabria και της ένεσης ριλπιβιρίνης, είναι απαραίτητο να υιοθετηθεί ένα εναλλακτικό, πλήρως κατασταλτικό αντιρετροϊκό σχήμα το αργότερο μέχρι ένα μήνα μετά την τελευταία ένεση του Vocabria όταν χορηγείται κάθε μήνα και το αργότερο μέχρι δύο μήνες μετά την τελευταία ένεση του Vocabria όταν χορηγείται κάθε 2 μήνες (βλ. παράγραφο 4.4).

Ο επαγγελματίας υγείας και ο ασθενής μπορούν να αποφασίσουν τη χρήση δισκίων καμποτεγκραβίρης ως από του στόματος εισαγωγή πριν από την έναρξη της ενέσιμης καμποτεγκραβίρης για να εκτιμηθεί η ανοχή στη καμποτεγκραβίρη (βλ. Πίνακα 1) ή μπορούν να προχωρήσουν απευθείας σε ενέσεις καμποτεγκραβίρης (βλ. Πίνακα 2 για μηνιαίες και Πίνακα 3 για κάθε 2 μήνες δοσολογικές συστάσεις).

Δοσολογία

Ενήλικες και έφηβοι (τουλάχιστον 12 ετών και βάρους τουλάχιστον 35 kg)

Εισαγωγική φάση με χορήγηση από του στόματος

Όταν χρησιμοποιείται στην εισαγωγική φάση με χορήγηση από του στόματος θα πρέπει να λαμβάνονται από του στόματος καμποτεγκραβίρη μαζί με ριλπιβιρίνη, για περίπου ένα μήνα (τουλάχιστον 28 ημέρες), προκειμένου να αξιολογηθεί η ανεκτικότητα στην καμποτεγκραβίρη και τη ριλπιβιρίνη (βλ. παράγραφο 4.4). Θα πρέπει να λαμβάνεται ένα δισκίο καμποτεγκραβίρης των 30 mg μαζί με ένα δισκίο ριλπιβιρίνης των 25 mg, μία φορά την ημέρα. Κατά τη συγχορήγηση με ριλπιβιρίνη, τα δισκία καμποτεγκραβίρης θα πρέπει να λαμβάνονται μαζί με ένα γέυμα (βλ. πληροφορίες συνταγογράφησης των δισκίων καμποτεγκραβίρης).

Πίνακας 1 Δοσολογικό σχήμα κατά την εισαγωγική φάση με χορήγηση από του στόματος

	ΕΙΣΑΓΩΓΙΚΗ ΦΑΣΗ ΜΕ ΧΟΡΗΓΗΣΗ ΑΠΟ ΤΟΥ ΣΤΟΜΑΤΟΣ
Φαρμακευτικό προϊόν	Για ένα μήνα (τουλάχιστον 28 ημέρες), ακολουθούμενη από ένεση έναρξης της θεραπείας
Καμποτεγκραβίρη	30 mg μία φορά την ημέρα
ΡΙΛΠΙΒΙΡΙΝΗ	25 mg μία φορά την ημέρα

^a βλ. Πίνακα 2 για μηνιαίο δοσολογικό σχήμα ενέσιμου και Πίνακα 3 για κάθε 2μηνο δοσολογικό σχήμα.

Χορήγηση δόσεων κάθε μήνα

Ένεση έναρξης της θεραπείας (δόση 600 mg που αντιστοιχούν σε 3 mL)

Την τελευταία ημέρα χορήγησης της τρέχουσας αντιρετροϊκής θεραπείας ή της εισαγωγικής από του στόματος θεραπείας, η συνιστώμενη αρχική δόση της ένεσης Vocabria είναι μία ενδομυϊκή ένεση των 600 mg. Οι ενέσεις του Vocabria και της ριλπιβιρίνης θα πρέπει να χορηγούνται σε ξεχωριστές θέσεις στον γλουτό στην ίδια επίσκεψη.

Ένεση συνέχισης της θεραπείας (400 mg που αντιστοιχούν σε δόση 2 mL)

Μετά την ένεση έναρξης της θεραπείας, η δόση του Vocabria για τη συνέχιση της θεραπείας σε ενήλικες είναι μία ενδομυϊκή ένεση των 400 mg κάθε μήνα. Οι ενέσεις του Vocabria και της ριλπιβιρίνης θα πρέπει να χορηγούνται σε ξεχωριστές θέσεις στον γλουτό στην ίδια επίσκεψη. Οι ενέσεις μπορούν να χορηγηθούν στους ασθενείς έως και 7 ημέρες πριν ή μετά την ημερομηνία της μηνιαίας προγραμματισμένης χορήγησης της ένεσης των 400 mg.

Πίνακας 2 Συνιστώμενο μηνιαίο πρόγραμμα ενδομυϊκής χορήγησης

	ΕΝΕΣΗ ΕΝΑΡΞΗΣ ΤΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ	ΕΝΕΣΗ ΣΥΝΕΧΙΣΗΣ ΤΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ
Φαρμακευτικό προϊόν	Ξεκινήστε την ένεση την τελευταία ημέρα είτε της τρέχουσας θεραπείας ART ή της εισαγωγικής φάσης με χορήγηση από του στόματος (εάν χρησιμοποιείται).	Ένα μήνα μετά την έναρξη της ένεσης και ακολούθως μηνιαία
Vocabria	600 mg	400 mg
ΡΙΛΠΙΒΙΡΙΝΗ	900 mg	600 mg

Χορήγηση δόσης κάθε 2 μήνες

Ενέσεις έναρξης της θεραπείας – μήνα παρά μήνα (δόση 600 mg)

Την τελευταία ημέρα της τρέχουσας αντιρετροϊκής θεραπείας ή της εισαγωγικής θεραπείας με από στόματος χορήγηση, η συνιστώμενη αρχική δόση της ένεσης Vocabria είναι μία ενδομυϊκή ένεση των 600 mg.

Ένα μήνα αργότερα, θα πρέπει να χορηγηθεί μία δεύτερη ενδομυϊκή ένεση Vocabria των 600 mg . Η δεύτερη ένεση έναρξης της θεραπείας των 600 mg μπορεί να χορηγηθεί στους ασθενείς έως και 7 ημέρες πριν ή μετά από την ημερομηνία της προγραμματισμένης χορήγησης της δόσης.

Οι ενέσεις του Vocabria και της ριλπιβιρίνης θα πρέπει να χορηγούνται σε ξεχωριστές θέσεις στους γλουτούς στην ίδια επίσκεψη.

Ενέσεις συνέχισης της θεραπείας – κάθε 2 μήνες (δόση 600 mg)

Μετά τις ενέσεις έναρξης της θεραπείας, η συνιστώμενη δόση της ένεσης Vocabria για τη συνέχιση της θεραπείας είναι μία ενδομυϊκή ένεση των 600 mg κάθε 2 μήνες. Οι ενέσεις του Vocabria και της ριλπιβιρίνης θα πρέπει να χορηγούνται σε ξεχωριστές θέσεις στους γλουτούς στην ίδια επίσκεψη. Οι ενέσεις μπορούν να χορηγηθούν στους ασθενείς έως και 7 ημέρες πριν ή μετά την ημερομηνία της προγραμματισμένης χορήγησης της ένεσης των 600 mg κάθε 2 μήνες.

Πίνακας 3 Συνιστώμενο διμηνιαίο πρόγραμμα ενδομυϊκής χορήγησης

	ΕΝΕΣΕΙΣ ΕΝΑΡΞΗΣ ΤΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ	ΕΝΕΣΕΙΣ ΣΥΝΕΧΙΣΗΣ ΤΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ
Φαρμακευτικό προϊόν	Ξεκινήστε την ένεση την τελευταία ημέρα είτε της τρέχουσας θεραπείας ART ή της εισαγωγικής φάσης με χορήγηση από του στόματος (εάν χρησιμοποιείται). Ένα μήνα αργότερα, θα πρέπει να χορηγηθεί μια δεύτερη ένεση έναρξης.	Δύο μήνες μετά την τελευταία έναρξη της ένεσης και ακολούθως κάθε 2 μήνες
Vocabria	600 mg	600 mg
Ριλπιβιρίνη	900 mg	900 mg

Δοσολογικές συστάσεις κατά τη μετάβαση από μηνιαία σε διμηνιαία χορήγηση ενέσεων

Οι ασθενείς που μεταβαίνουν από μηνιαίο πρόγραμμα ενέσεων συνέχισης της θεραπείας σε διμηνιαίο πρόγραμμα ενέσεων συνέχισης της θεραπείας, θα πρέπει να λάβουν μία ενδομυϊκή ένεση καμποτεγκραβίρης των 600 mg ένα μήνα μετά την τελευταία ενέσιμη δόση συνέχισης της θεραπείας των 400 mg και στη συνέχεια 600 mg κάθε 2 μήνες.

Δοσολογικές συστάσεις κατά τη μετάβαση από διμηνιαία σε μηνιαία χορήγηση ενέσεων

Οι ασθενείς που μεταβαίνουν από πρόγραμμα χορήγησης ενέσεων συνέχισης της θεραπείας κάθε 2 μήνες σε χορήγηση κάθε μήνα, θα πρέπει να λάβουν μία ενδομυϊκή ένεση καμποτεγκραβίρης των 400 mg δύο μήνες μετά την τελευταία ενέσιμη δόση συνέχισης της θεραπείας των 600 mg και στη συνέχεια 400 mg κάθε μήνα.

Παραλειφθείσες δόσεις

Οι ασθενείς που παραλείπουν μία προγραμματισμένη επίσκεψη χορήγησης ένεσης θα πρέπει να επαναξιολογούνται κλινικώς για να διασφαλιστεί ότι εξακολουθεί να είναι κατάλληλη η επανέναρξη της θεραπείας. Ανατρέξτε στον Πίνακες 4 και 5 για συστάσεις χορήγησης της δόσης μετά από μία παραλειφθείσα ένεση.

Παράλειψη της μηνιαίας ένεσης

Εάν ένας ασθενής σκοπεύει να παραλείψει μία προγραμματισμένη επίσκεψη χορήγησης της ένεσης για διάστημα μεγαλύτερο των 7 ημερών, μπορεί να χρησιμοποιηθεί από στόματος θεραπεία (ένα δισκίο καμποτεγκραβίρης των 30 mg και ένα δισκίο ριλπιβιρίνης των 25 mg μία φορά την ημέρα) για την αντικατάσταση έως και 2 συνεχόμενων μηνιαίων επισκέψεων χορήγησης της ένεσης. Υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα σχετικά με τη γεφύρωση της από του στόματος χορήγησης με άλλη πλήρως κατασταλτική αντιρετροϊκή θεραπεία (ART) (κυρίως με βάση το INI), βλέπε παράγραφο 5.1. Για διάρκεια από του στόματος θεραπείας μεγαλύτερη από δύο μήνες, συνιστάται ένα εναλλακτικό σχήμα από στόματος.

Η πρώτη δόση της από του στόματος θεραπείας θα πρέπει να ληφθεί ένα μήνα (+/- 7 ημέρες) μετά τις τελευταίες ενέσιμες δόσεις του Vocabria και της ριλπιβιρίνης. Η χορήγηση με ένεση θα πρέπει να ξεκινήσει ξανά την ημέρα κατά την οποία ολοκληρώνεται η από στόματος χορήγηση, όπως συνιστάται στον Πίνακα 4.

Πίνακας 4 Δοσολογικές συστάσεις για τις ενέσεις Vocabria μετά την παράλειψη ενέσεων ή την από στόματος θεραπεία για ασθενείς που λαμβάνουν ενέσεις κάθε μήνα

Χρόνος από την τελευταία ένεση	Σύσταση
≤ 2 μήνες:	Συνεχίστε με το πρόγραμμα μηνιαίας χορήγησης ενέσεων των 400 mg το συντομότερο δυνατό.
>2 μήνες:	Ξεκινήστε ξανά τη θεραπεία του ασθενούς με τη δόση των 600 mg και μετά συνεχίστε να ακολουθείτε το πρόγραμμα μηνιαίας χορήγησης ενέσεων των 400 mg.

Παράλειψη της διμηνιαίας ένεσης

Εάν ένας ασθενής σκοπεύει να παραλείψει μία προγραμματισμένη επίσκεψη χορήγησης της ένεσης του Vocabria για διάστημα μεγαλύτερο των 7 ημερών, μπορεί να χρησιμοποιηθεί από στόματος θεραπεία (ένα δισκίο καμποτεγκραβίρης των 30 mg και ένα δισκίο ριλπιβιρίνης των 25 mg, μία φορά την ημέρα) για την αντικατάσταση μίας διμηνιαίας επίσκεψης χορήγησης της ένεσης. Υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα σχετικά με τη γεφύρωση της από του στόματος χορήγησης με άλλη πλήρως κατασταλτική αντιρετροϊκή θεραπεία (ART) (κυρίως με βάση το INI), βλέπε παράγραφο 5.1. Για διάρκεια από στόματος θεραπείας μεγαλύτερη από δύο μήνες, συνιστάται ένα εναλλακτικό σχήμα από στόματος.

Η πρώτη δόση της από στόματος θεραπείας θα πρέπει να ληφθεί δύο μήνες (+/- 7 ημέρες) μετά τις τελευταίες ενέσιμες δόσεις της καμποτεγκραβίρης και της ριλπιβιρίνης. Η χορήγηση με ένεση θα πρέπει να ξεκινήσει ξανά την ημέρα κατά την οποία ολοκληρώνεται η από στόματος χορήγηση, όπως συνιστάται στον Πίνακα 5.

Πίνακας 5 Δοσολογικές συστάσεις για την ένεση Vocabria μετά την παράλειψη ενέσεων ή την από στόματος θεραπεία για ασθενείς που λαμβάνουν ενέσεις κάθε 2 μήνες

Παραλειφθείσα επίσκεψη χορήγησης ένεσης	Χρόνος από την τελευταία ένεση	Σύσταση (όλες οι ενέσεις είναι 3 mL)
Ένεση 2	≤ 2 μήνες	Ξεκινήστε ξανά τη θεραπεία με την ένεση των 600 mg το συντομότερο δυνατό και στη συνέχεια συνεχίστε το πρόγραμμα των διμηνιαίων ενέσεων.
	>2 μήνες	Ξεκινήστε ξανά τη θεραπεία του ασθενούς με τη δόση των 600 mg και ακολούθως χορηγήστε μία δεύτερη ένεση έναρξης της θεραπείας των

		600 mg έναν μήνα αργότερα. Στη συνέχεια ακολουθήστε το πρόγραμμα των διμηνιαίων ενέσεων.
Ένεση 3 ή μεταγενέστερη	≤ 3 μήνες	Ξεκινήστε ξανά τη θεραπεία με την ένεση των 600 mg το συντομότερο δυνατό και στη συνέχεια συνεχίστε το πρόγραμμα των διμηνιαίων ενέσεων.
	>3 μήνες	Ξεκινήστε ξανά τη θεραπεία του ασθενούς με τη δόση των 600 mg και ακολούθως χορηγήστε μία δεύτερη ένεση έναρξης της θεραπείας των 600 mg έναν μήνα αργότερα. Στη συνέχεια ακολουθήστε το πρόγραμμα των διμηνιαίων ενέσεων.

Ηλικιωμένοι

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ηλικιωμένους ασθενείς. Τα διαθέσιμα δεδομένα από τη χρήση της καμποτεγκραβίρης σε ασθενείς ηλικίας 65 ετών και άνω είναι περιορισμένα (βλ. παράγραφο 5.2).

Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ήπια (κάθαρση κρεατινίνης ≥ 60 έως < 90 mL/min), μέτρια (κάθαρση κρεατινίνης ≥ 30 έως < 60 mL/min) ή σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης ≥ 15 έως < 30 mL/min που δεν υποβάλλονται σε αιμοδιύλιση [βλ. παράγραφο 5.2]). Η καμποτεγκραβίρη δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με νεφρική νόσο τελικού σταδίου υπό θεραπεία υποκατάστασης της νεφρικής λειτουργίας. Καθώς η καμποτεγκραβίρη συνδέεται με πρωτεΐνες σε ποσοστό μεγαλύτερο από 99%, η αιμοδιύλιση δεν αναμένεται να μεταβάλει την έκθεση στην καμποτεγκραβίρη. Εάν χορηγείται σε ασθενή υπό θεραπεία υποκατάστασης της νεφρικής λειτουργίας, η καμποτεγκραβίρη θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή.

Ηπατική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ήπια ή μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (κατηγορίας A ή B κατά Child-Pugh). Η καμποτεγκραβίρη δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (βαθμολογία C κατά Child-Pugh [βλ. παράγραφο 5.2]). Εάν χορηγείται σε ασθενή με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία, η καμποτεγκραβίρη θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Vocabria σε παιδιά ηλικίας κάτω των 12 ετών και εφήβους βάρους κάτω των 35 kg δεν έχουν τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

Τρόπος χορήγησης

Για ενδομυϊκή χρήση. Απαιτείται προσοχή για την αποφυγή ακούσιας χορήγησης σε αιμοφόρο αγγείο.

. Για οδηγίες σχετικά με τη χορήγηση, βλ. «Οδηγίες χρήσης» στο φύλλο οδηγιών χρήσης. Αυτές οι οδηγίες πρέπει να ακολουθούνται προσεκτικά κατά την προετοιμασία του ενέσιμου εναιωρήματος για να αποφεύγετε τη διαρροή.

Η ένεση του Vocabria θα πρέπει πάντα να συγχωρηγείται με ένεση ριλιβιρίνης. Η σειρά των ενέσεων δεν έχει σημασία.

Κατά τη χορήγηση της ένεσης του Vocabria, οι επαγγελματίες υγείας θα πρέπει να λαμβάνουν υπόψη τον Δείκτη Μάζας Σώματος (ΔΜΣ) του ασθενούς, προκειμένου να εξασφαλιστεί ότι το μήκος της βελόνας είναι επαρκές για να φτάσει στον γλουτιαίο μυ.

Κρατήστε το φιαλίδιο σταθερά και ανακινήστε το δυνατά για 10 ολόκληρα δευτερόλεπτα. Αναστρέψτε το φιαλίδιο και ελέγξτε την επανεναιώρηση. Το εναιώρημα θα πρέπει να είναι ομοιόμορφο. Εάν το εναιώρημα δεν είναι ομοιόμορφο, ανακινήστε ξανά το φιαλίδιο. Είναι φυσιολογικό να παρατηρήσετε μικρές φυσαλίδες αέρα.

Οι ενέσεις πρέπει να χορηγούνται στον μέσο γλουτιαίο (συνιστάται) ή τον μείζονα γλουτιαίο μυ.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

Ταυτόχρονη χρήση με ριφαμπικίνη, ριφαπεντίνη, καρβαμαζεπίνη, οξκαρβαζεπίνη, φαινυτοΐνη ή φαινοβαρβιτάλη (βλ. παράγραφο 4.5).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Κίνδυνος αντοχής μετά τη διακοπή της θεραπείας

Για να ελαχιστοποιηθεί ο κίνδυνος εμφάνισης αντοχής στον ιό, είναι σημαντικό να υιοθετηθεί ένα εναλλακτικό, πλήρως κατασταλτικό αντιρετροϊκό σχήμα όχι αργότερα από ένα μήνα μετά την τελική ένεση του Vocabria όταν χορηγείται μηνιαίως και όχι αργότερα από δύο μήνες μετά την τελική ένεση του Vocabria όταν χορηγείται κάθε 2 μήνες.

Εάν υπάρχει υποψία ιολογικής αποτυχίας, θα πρέπει να υιοθετείται ένα εναλλακτικό σχήμα το συντομότερο δυνατό.

Μακροχρόνιες ιδιότητες της ένεσης Vocabria

Υπολειμματικές συγκεντρώσεις καμποτεγκραβίρης ενδέχεται να παραμείνουν στη συστηματική κυκλοφορία των ασθενών για παρατεταμένες χρονικές περιόδους (έως 12 μήνες ή περισσότερο), συνεπώς οι ιατροί θα πρέπει να λαμβάνουν υπόψη τα χαρακτηριστικά παρατεταμένης αποδέσμευσης της ένεσης Vocabria κατά τη διακοπή του φαρμακευτικού προϊόντος (βλ. παραγράφους 4.5, 4.7 και 4.9).

Βασικοί παράγοντες που σχετίζονται με ιολογική αποτυχία:

Πριν από την έναρξη της αγωγής, θα πρέπει να ληφθεί υπόψη ότι πολυμεταβλητές αναλύσεις υποδεικνύουν ότι ένας συνδυασμός τουλάχιστον 2 από τους ακόλουθους βασικούς παράγοντες μπορεί να σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο ιολογικής αποτυχίας: αρχειοθετημένες μεταλλάξεις αντίστασης στη ριλπιβιρίνη, HIV-1 υπότυπος A6/A1, ή ΔΜΣ $\geq 30 \text{ kg/m}^2$. Τα διαθέσιμα δεδομένα υποδηλώνουν ότι η ιολογική αποτυχία εμφανίζεται πιο συχνά όταν αυτοί οι ασθενείς λαμβάνουν θεραπεία σύμφωνα με το δοσολογικό σχήμα κάθε 2 μήνες σε σύγκριση με το μηνιαίο δοσολογικό σχήμα. Σε ασθενείς με ατελές ή αβέβαιο ιστορικό θεραπείας, χωρίς αναλύσεις αντοχής πριν από τη θεραπεία, απαιτείται προσοχή για παρουσία είτε ΔΜΣ $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ είτε υποτύπου HIV-1 A6/A1 (βλ. παράγραφο 5.1).

Σοβαρές δερματικές ανεπιθύμητες ενέργειες (SCARs)

Οι σοβαρές δερματικές ανεπιθύμητες ενέργειες, σύνδρομο Stevens-Johnson (SJS) και τοξική επιδερμική νεκρόλυση (TEN), που μπορεί να είναι απειλητικές για τη ζωή ή θανατηφόρες, έχουν αναφερθεί πολύ σπάνια σε σχέση με τη χορήγηση καμποτεγκραβίρης.

Κατά τη στιγμή της συνταγογράφησης, οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται για τα σημεία και τα συμπτώματα και να παρακολουθούνται στενά για δερματικές αντιδράσεις. Εάν εμφανιστούν σημεία και συμπτώματα που υποδηλώνουν αυτές τις αντιδράσεις, η καμποτεγκραβίρη θα πρέπει να διακοπεί άμεσα και να εξεταστεί μια εναλλακτική μορφή PrEP (κατά περίπτωση). Εάν ο ασθενής έχει

αναπτύξει σοβαρή αντίδραση όπως SJS ή TEN με τη χρήση καμποτεγκραβίρης, η θεραπεία με καμποτεγκραβίρη δεν πρέπει να ξαναρχίσει σε αυτόν τον ασθενή οποιαδήποτε στιγμή.

Αντιδράσεις υπερευαισθησίας

Αντιδράσεις υπερευαισθησίας έχουν αναφερθεί σε σχέση με αναστολείς της ιντεγκράσης συμπεριλαμβανομένης της καμποτεγκραβίρης. Αυτές οι αντιδράσεις χαρακτηρίζονται από εξάνθημα, γενικά ευρήματα και, ορισμένες φορές, δυσλειτουργία οργάνων, συμπεριλαμβανομένης της ηπατικής βλάβης. Το Vocabria και τα άλλα ύποπτα φαρμακευτικά προϊόντα θα πρέπει να διακοπούν σε περίπτωση που εμφανιστούν σημεία ή συμπτώματα υπερευαισθησίας (συμπεριλαμβάνονται, ενδεικτικά, σοβαρό εξάνθημα, ή εξάνθημα που συνοδεύεται από πυρετό, αίσθημα γενικής κακουχίας, κόπωση, μυϊκό άλγος ή αρθραλγία, φλύκταινες, στοματικές βλάβες, επιπεφυκίτιδα, οίδημα προσώπου, ηπατίτιδα, ηωσινοφιλία ή αγγειοοίδημα). Η κλινική κατάσταση, συμπεριλαμβανομένων των ηπατικών αμινοτρανσφερασών, θα πρέπει να παρακολουθείται και να ξεκινάει κατάλληλη θεραπεία (βλ. παραγράφους 4.2 Μακροχρόνιες ιδιότητες της ένεσης Vocabria, 4.8 και 5.1).

Ηπατοτοξικότητα

Ηπατοτοξικότητα έχει αναφερθεί σε περιορισμένο αριθμό ασθενών που έλαβαν Vocabria με ή χωρίς γνωστή προϋπάρχουσα ηπατική νόσο (βλ. παράγραφο 4.8). Η εισαγωγική θεραπεία με καμποτεγκραβίρη από του στόματος χρησιμοποιήθηκε σε κλινικές μελέτες για να βοηθήσει στον εντοπισμό ασθενών που ενδέχεται να διατρέχουν κίνδυνο εμφάνισης ηπατοτοξικότητας. Συνιστάται παρακολούθηση των ηπατικών βιοχημικών δεικτών, ενώ η θεραπεία με Vocabria θα πρέπει να διακόπτεται σε περίπτωση πιθανολογούμενης ηπατοτοξικότητας (βλ. Μακροχρόνιες ιδιότητες της ένεσης Vocabria).

Συλλοίμωξη από HBV/HCV

Ασθενείς με συλλοίμωξη ηπατίτιδας B αποκλείστηκαν από τις μελέτες του Vocabria. Δεν συνιστάται η έναρξη του Vocabria σε ασθενείς με συλλοίμωξη ηπατίτιδας B. Οι ιατροί θα πρέπει να ανατρέχουν στις τρέχουσες κατευθυντήριες οδηγίες θεραπείας για την αντιμετώπιση της λοίμωξης από τον HIV σε ασθενείς με συλλοίμωξη από τον ιό της ηπατίτιδας B. Διατίθενται περιορισμένα δεδομένα για ασθενείς με συλλοίμωξη ηπατίτιδας C. Συνιστάται παρακολούθηση της ηπατικής λειτουργίας σε ασθενείς με συλλοίμωξη ηπατίτιδας C.

Αλληλεπιδράσεις με φαρμακευτικά προϊόντα

Απαιτείται προσοχή κατά τη συνταγογράφηση της ένεσης Vocabria με φαρμακευτικά προϊόντα που ενδέχεται να μειώσουν την έκθεση σε αυτήν (βλ. παράγραφο 4.5).

Δεν συνιστάται η ταυτόχρονη χρήση της ένεσης Vocabria με ριφαμπουτίνη (βλ. παράγραφο 4.5).

Σύνδρομο ανοσολογικής επανενεργοποίησης

Σε ασθενείς με λοίμωξη από HIV και σοβαρή ανοσοανεπάρκεια κατά την έναρξη συνδυασμένης αντιρετροϊκής θεραπείας (CART), ενδέχεται να εκδηλωθεί φλεγμονώδης αντίδραση σε ασυμπτωματικά ή υπολειμματικά ευκαιριακά παθογόνα και να προκαλέσει σοβαρές κλινικές παθήσεις ή επιδείνωση των συμπτωμάτων. Κατά κανόνα, τέτοιες αντιδράσεις έχουν παρατηρηθεί εντός των πρώτων λίγων εβδομάδων ή μηνών μετά την έναρξη της CART. Σχετικά παραδείγματα είναι η αμφιβληστροειδοπάθεια από κυτταρομεγαλοϊό, οι γενικευμένες και/ή οι εστιακές μυκοβακτηριακές λοιμώξεις και η πνευμονία από *Pneumocystis jirovecii*. Οποιαδήποτε συμπτώματα φλεγμονής θα πρέπει να αξιολογούνται και να ξεκινά θεραπεία όταν απαιτείται. Επίσης έχουν αναφερθεί αυτοάνοσες διαταραχές (όπως νόσος Graves και αυτοάνοση ηπατίτιδα) στο πλαίσιο της ανοσολογικής επανενεργοποίησης. Ωστόσο, ο αναφερόμενος χρόνος έως την εμφάνισή

τους ποικίλλει περισσότερο και αυτά τα συμβάντα μπορούν να εμφανιστούν πολλούς μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας.

Ευκαιριακές λοιμώξεις

Οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται ότι το Vocabria ή οποιαδήποτε άλλη αντιρετροϊκή θεραπεία δεν θεραπεύει τη λοίμωξη από τον HIV και ότι εξακολουθεί να υπάρχει το ενδεχόμενο να αναπτύξουν ευκαιριακές λοιμώξεις και άλλες επιπλοκές της λοίμωξης από τον HIV. Ως εκ τούτου, οι ασθενείς θα πρέπει να παραμένουν υπό στενή κλινική παρακολούθηση από ιατρούς με εμπειρία στην αντιμετώπιση αυτών των νόσων που σχετίζονται με τον HIV.

Έκδοχα

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει πολυσορβικό 20 (βλ. παράγραφο 2), το οποίο μπορεί να προκαλέσει αλλεργικές αντιδράσεις.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Η ένεση Vocabria, σε συνδυασμό με ένεση ριλπιβιρίνης, ενδείκνυται για την αντιμετώπιση του HIV-1, επομένως θα πρέπει να ανατρέχετε και στις πληροφορίες συνταγογράφησης της ένεσης της ριλπιβιρίνης για τις σχετικές αλληλεπιδράσεις.

Επίδραση άλλων φαρμακευτικών προϊόντων στη φαρμακοκινητική της καμποτεγκραβίρης

Η καμποτεγκραβίρη μεταβολίζεται κυρίως από τη γλυκουρονοσυλ-τρανσφεράση της διφωσφορικής ουριδίνης (UGT) 1A1 και σε μικρότερο βαθμό από την UGT1A9. Τα φαρμακευτικά προϊόντα που είναι ισχυροί επαγωγείς της UGT1A1 ή της UGT1A9 αναμένεται να μειώσουν τις συγκεντρώσεις της καμποτεγκραβίρης στο πλάσμα, οδηγώντας σε έλλειψη αποτελεσματικότητας (βλ. παράγραφο 4.3 και πίνακα 6 παρακάτω). Σε ασθενείς με μειωμένη μεταβολική ικανότητα της UGT1A1, η οποία αντιπροσωπεύει τη μέγιστη κλινική αναστολή της UGT1A1, η μέση AUC, C_{max} και C_{tau} της από του στόματος χορηγούμενης καμποτεγκραβίρης αυξήθηκε έως και 1,5 φορές. Η επίδραση ενός αναστολέα UGT1A1 μπορεί να είναι ελαφρώς πιο έντονη, ωστόσο, λαμβανομένων υπόψη των περιθωρίων ασφαλείας της καμποτεγκραβίρης, αυτή η αύξηση δεν αναμένεται να είναι κλινικά σημαντική. Επομένως, δεν συνιστώνται προσαρμογές της δόσης του Vocabria παρουσία αναστολέων της UGT1A1 (π.χ. αταζαναβίρη, ερλοτινίμη, σοραφενίμη).

Η καμποτεγκραβίρη είναι ένα υπόστρωμα της P-γλυκοπρωτεΐνης (P-gp) και της πρωτεΐνης αντίστασης στον καρκίνο του μαστού (BCRP), ωστόσο λόγω της υψηλής διαπερατότητάς της, δεν αναμένεται μεταβολή στην απορρόφηση όταν συγχρηγείται με αναστολείς της P-gp ή της BCRP.

Επίδραση της καμποτεγκραβίρης στη φαρμακοκινητική άλλων φαρμακευτικών προϊόντων

In vivo, η καμποτεγκραβίρη δεν είχε επίδραση στη μιδαζολάμη, έναν ιχνηθέτη του κυτοχρώματος P450 (CYP) 3A4. *In vitro*, η καμποτεγκραβίρη δεν επήγαγε τα CYP1A2, CYP2B6 ή CYP3A4.

In vitro, η καμποτεγκραβίρη ανέστειλε τους μεταφορείς οργανικών ανιόντων (OAT) 1 ($IC_{50}=0,81 \mu M$) και OAT3 ($IC_{50}=0,41 \mu M$). Συνεπώς συνιστάται προσοχή κατά τη συγχρηγή με φάρμακα με στενό θεραπευτικό δείκτη που είναι υποστρώματα των OAT1/3 (π.χ., μεθοτρεξάτη).

Οι ενέσεις Vocabria και ριλπιβιρίνης προορίζονται για χρήση ως ολοκληρωμένο θεραπευτικό σχήμα για την αντιμετώπιση της λοίμωξης από τον HIV-1 και δεν θα πρέπει να χορηγούνται μαζί με άλλα αντιρετροϊκά φαρμακευτικά προϊόντα για την αντιμετώπιση του HIV. Οι παρακάτω πληροφορίες σχετικά με τις φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις με άλλα αντιρετροϊκά φαρμακευτικά προϊόντα παρέχονται για την περίπτωση που διακόπτονται οι ενέσεις του Vocabria και της ριλπιβιρίνης και είναι απαραίτητη η έναρξη εναλλακτικής αντι-ϊικής θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.4). Με βάση το *in vitro* και το κλινικό προφίλ φαρμακευτικής αλληλεπίδρασης, η καμποτεγκραβίρη δεν αναμένεται να μεταβάλλει τις συγκεντρώσεις άλλων αντιρετροϊκών φαρμάκων, συμπεριλαμβανομένων των

αναστολέων πρωτεάσης, των νουκλεοσιδικών αναστολέων της ανάστροφης μεταγραφάσης, των μη νουκλεοσιδικών αναστολέων της ανάστροφης μεταγραφάσης, των αναστολέων της ιντεγκράσης, των αναστολέων εισόδου ή του ibalizumab.

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες φαρμακευτικής αλληλεπίδρασης με την ένεση καμποτεγκραβίρης. Τα δεδομένα για τη φαρμακευτική αλληλεπίδραση που παρέχονται στον Πίνακα 6 έχουν ληφθεί από μελέτες με από του στόματος χορηγούμενη καμποτεγκραβίρη (η αύξηση υποδεικνύεται με το «↑», η ελάττωση υποδεικνύεται με το «↓», η μηδενική μεταβολή υποδεικνύεται με το «↔», η περιοχή κάτω από την καμπύλη συγκέντρωσης-χρόνου δηλώνεται ως «AUC», η μέγιστη παρατηρούμενη συγκέντρωση δηλώνεται ως «C_{max}» και η συγκέντρωση στο τέλος του δοσολογικού μεσοδιαστήματος δηλώνεται ως «C_t»).

Πίνακας 6 Φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις

Φαρμακευτικά προϊόντα ανά θεραπευτική κατηγορία	Αλληλεπίδραση Γεωμετρική μέση μεταβολή (%)	Συστάσεις όσον αφορά τη συγχορήγηση
<i>Αντι-ιικά φαρμακευτικά προϊόντα κατά του HIV-1</i>		
Μη νουκλεοσιδικός αναστολέας της ανάστροφης μεταγραφάσης: Ετραβιρίνη	Καμποτεγκραβίρη ↔ AUC ↑ 1% C _{max} ↑ 4% C _t ↔ 0%	Η ετραβιρίνη δεν μετέβαλε σημαντικά τη συγκέντρωση της καμποτεγκραβίρης στο πλάσμα. Δεν χρειάζεται προσαρμογή της δόσης του Vocabria κατά την έναρξη των ενέσεων μετά τη χρήση ετραβιρίνης.
Μη νουκλεοσιδικός αναστολέας της ανάστροφης μεταγραφάσης: Ριλπιβιρίνη	Καμποτεγκραβίρη ↔ AUC ↑ 12% C _{max} ↑ 5% C _t ↑ 14% Ριλπιβιρίνη ↔ AUC ↓ 1% C _{max} ↓ 4% C _t ↓ 8%	Η ριλπιβιρίνη δεν μετέβαλε σημαντικά τη συγκέντρωση της καμποτεγκραβίρης στο πλάσμα. Δεν χρειάζεται προσαρμογή της δόσης της ένεσης του Vocabria κατά τη συγχορήγηση με ριλπιβιρίνη.
<i>Αντιεπιληπτικοί παράγοντες</i>		
Καρβαμαζεπίνη Οξικαρβαζεπίνη Φαινυτοΐνη Φαινοβαρβιτάλη	Καμποτεγκραβίρη ↓	Οι επαγωγείς των μεταβολικών ενζύμων ενδέχεται να μειώσουν σημαντικά τη συγκέντρωση της καμποτεγκραβίρης στο πλάσμα. Η ταυτόχρονη χρήση αντενδείκνυται (βλ. παράγραφο 4.3)
<i>Αντιμυκοβακτηριακοί παράγοντες</i>		
ΡΙφαμπικίνη	Καμποτεγκραβίρη ↓ AUC ↓ 59% C _{max} ↓ 6%	Η ριφαμπικίνη μείωσε σημαντικά τη συγκέντρωση της καμποτεγκραβίρης στο πλάσμα, γεγονός που είναι πιθανό να οδηγήσει σε απώλεια θεραπευτικής επίδρασης. Δεν έχουν θεσπιστεί δοσολογικές συστάσεις για τη συγχορήγηση του Vocabria με ριφαμπικίνη

		και η συγχωρήγηση του Vocabria με ριφαμπικίνη αντενδείκνυται (βλ. παράγραφο 4.3).
Ριφαπεντίνη	Καμποτεγκραβίρη ↓	Η ριφαπεντίνη ενδέχεται να μειώσει σημαντικά τις συγκεντρώσεις της καμποτεγκραβίρης στο πλάσμα. Η ταυτόχρονη χρήση αντενδείκνυται (βλ. παράγραφο 4.3)
Ριφαμπουτίνη	Καμποτεγκραβίρη ↓ AUC ↓ 21% C _{max} ↓ 17% Cτ ↓ 26%	Η ριφαμπουτίνη ενδέχεται να μειώσει τη συγκέντρωση της καμποτεγκραβίρης στο πλάσμα. Η ταυτόχρονη χρήση θα πρέπει να αποφεύγεται.
<i>Από στόματος λαμβανόμενα αντισυλληπτικά</i>		
Αιθινυλοιστραδιόλη (EE) και λεβονοργεστρέλη (LNG)	EE ↔ AUC ↑ 2% C _{max} ↓ 8% Cτ ↔ 0% LNG ↔ AUC ↑ 12% C _{max} ↑ 5% Cτ ↑ 7%	Η καμποτεγκραβίρη δεν μετέβαλε τις συγκεντρώσεις της αιθινυλοιστραδιόλης και της λεβονοργεστρέλης στο πλάσμα σε κλινικά σημαντικό βαθμό. Δεν χρειάζεται προσαρμογή της δόσης των από του στόματος λαμβανόμενων αντισυλληπτικών κατά τη συγχωρήγηση με το Vocabria.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Είναι περιορισμένα τα κλινικά δεδομένα σχετικά με τη χρήση της καμποτεγκραβίρης σε έγκυο γυναίκα. Η επίδραση του Vocabria στην εγκυμοσύνη στον άνθρωπο είναι άγνωστη.

Η καμποτεγκραβίρη δεν ήταν τερατογόνος όταν μελετήθηκε σε κυοφορούντες αρουραίους και κουνέλια αλλά, σε έκθεση μεγαλύτερη από εκείνη της θεραπευτικής δόσης παρατηρήθηκε τοξικότητα στην αναπαραγωγική ικανότητα στα ζώα (βλ. παράγραφο 5.3). Η αντίστοιχη σημασία για την εγκυμοσύνη στον άνθρωπο δεν είναι γνωστή.

Η ένεση Vocabria δεν συνιστάται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης εκτός εάν το αναμενόμενο όφελος δικαιολογεί τον δυνητικό κίνδυνο για το έμβρυο.

Η καμποτεγκραβίρη έχει ανιχνευθεί στη συστηματική κυκλοφορία για διάστημα 12 μηνών ή μεγαλύτερο μετά την ένεση (βλ. παράγραφο 4.4).

Θηλασμός

Αναμένεται ότι η καμποτεγκραβίρη θα απεκκρίνεται στο μητρικό γάλα με βάση δεδομένα σε ζώα, αν και αυτό δεν έχει επιβεβαιωθεί στους ανθρώπους. Η καμποτεγκραβίρη ενδέχεται να ανιχνεύεται στο ανθρώπινο γάλα για διάστημα έως και 12 μηνών ή μεγαλύτερο μετά την τελευταία ένεση της καμποτεγκραβίρης.

Συνιστάται οι γυναίκες που ζούν με τον ιό HIV να μην θηλάζουν τα βρέφη τους προκειμένου να αποφευχθεί η μετάδοση του ιού HIV.

Γονιμότητα

Δεν υπάρχουν δεδομένα σχετικά με τις επιδράσεις της καμποτεγκραβίρης στην ανδρική ή τη γυναικεία γονιμότητα. Μελέτες σε ζώα δεν υποδεικνύουν επίδραση της καμποτεγκραβίρης στην ανδρική ή τη γυναικεία γονιμότητα (βλ. παράγραφο 5.3).

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται ότι έχει αναφερθεί ζάλη, κόπωση και υπνηλία κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ενέσεις Vocabria. Όταν εξετάζεται η ικανότητα οδήγησης ή χειρισμού μηχανημάτων του ασθενούς θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη η κλινική κατάσταση του ασθενούς και το προφίλ ανεπιθύμητων ενεργειών της ένεσης Vocabria.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Σύνοψη του προφίλ ασφάλειας

Οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες (AE) ήταν αντιδράσεις στην θέση ένεσης, κεφαλαλγία και πυρεξία⁵.

Οι SCARs SJS και TEN έχουν αναφερθεί σε σχέση με τη χορήγηση καμποτεγκραβίρης (βλ. παράγραφο 4.4).

Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που προσδιορίστηκαν για την καμποτεγκραβίρη ή τη ριλπιβιρίνη καταγράφονται στον Πίνακα 6 ανά κατηγορία συστήματος οργάνων και συχνότητας. Οι συχνότητες ορίζονται ως εξής: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1\,000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10\,000$ έως $< 1/1\,000$) και πολύ σπάνιες ($< 1/10\,000$).

Πίνακας 7 Περίληψη των ανεπιθύμητων ενεργειών σε πίνακα¹

Κατηγορία συστήματος οργάνων (SOC) σύμφωνα με το MedDRA	Κατηγορία συχνότητας	ΑΕς για το σχήμα Vocabria + ριλπιβιρίνη
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	Όχι συχνές	Υπερευαισθησία*
Ψυχιατρικές διαταραχές	Συχνές	Κατάθλιψη Άγχος Ανώμαλα όνειρα Αϋπνία
	Όχι συχνές	Απόπειρα αυτοκτονίας; Ιδεασμός αυτοκτονίας (ιδιαίτερα σε ασθενείς με προϋπάρχον ιστορικό ψυχιατρικής νόσου)
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Πολύ συχνές	Κεφαλαλγία
	Συχνές	Ζάλη
	Όχι συχνές	Υπνηλία Αγγειοβαγοτονικές αντιδράσεις (ως αντίδραση στις ενέσεις)
Γαστρεντερικές διαταραχές	Συχνές	Ναυτία Έμετος Κοιλιακό άλγος ² Μετεωρισμός Διάρροια
Ηπατοχολικές διαταραχές	Όχι συχνές	Ηπατοτοξικότητα

Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Συχνές	Εξάνθημα ³
	Όχι συχνές	Κνίδωση* Αγγειοοίδημα*
	Πολύ συχνές	Σύνδρομο Stevens-Johnson*, τοξική επιδερμική νεκρόλυση*
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	Συχνές	Μυαλγία
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις στη θέση χορήγησης	Πολύ συχνές	Αντιδράσεις της θέσης ένεσης (άλγος ⁴ και δυσφορία, οξύδιο, σκλήρυνση) Πυρεξία ⁵
	Συχνές	Αντιδράσεις της θέσης ένεσης (οίδημα, ερύθημα, κνησμός, μώλωπας, εμφάνιση θερμότητας, αιμάτωμα) Κόπωση Εξασθένιση Αίσθημα κακουχίας
	Όχι συχνές	Αντιδράσεις στην θέση της ένεσης (κυτταρίτιδα, απόστημα, αναισθησία, αιμορραγία, δυσχρωματισμός)
Παρακλινικές εξετάσεις	Συχνές	Σωματικό βάρος αυξημένο
	Όχι συχνές	Τρανσαμινάσες αυξημένες Χολερυθρίνη αίματος αυξημένη

¹ Η συχνότητα των αναγνωρισμένων ΑΕ βασίζεται σε όλες τις αναφερόμενες εμφανίσεις των συμβάντων και δεν περιορίζεται σε αυτές που θεωρούνται τουλάχιστον πιθανώς σχετικές από τον ερευνητή.

² Το κοιλιακό άλγος περιλαμβάνει τους ακόλουθους ομαδοποιημένους προτιμώμενους όρους κατά MedDRA: κοιλιακό άλγος, άλγος άνω κοιλιακής χώρας.

³ Το εξάνθημα περιλαμβάνει τους ακόλουθους ομαδοποιημένους προτιμώμενους όρους κατά MedDRA: εξάνθημα, ερυθηματώδες εξάνθημα, γενικευμένο εξάνθημα, κηλιδώδες εξάνθημα, κηλιδοβλατιδώδες εξάνθημα, ιλαροειδές εξάνθημα, βλατιδώδες εξάνθημα, κνησμώδες εξάνθημα.

⁴ Σπάνια μπορεί να προκαλέσει προσωρινή διαταραχή βάρδισης.

⁵ Η πυρεξία περιλαμβάνει τους ακόλουθους ομαδοποιημένους προτιμώμενους όρους κατά MedDRA: αίσθηση θερμού, αυξημένη θερμοκρασία σώματος. Η πλειονότητα των συμβάντων πυρεξίας αναφέρθηκαν εντός μίας εβδομάδας από τις ενέσεις.

* Παρακαλείσθε να ανατρέξετε στην παράγραφο 4.4

Το συνολικό προφίλ ασφάλειας στην Εβδομάδα 96 και την Εβδομάδα 124 στη μελέτη FLAIR ήταν σύμφωνο με αυτό που παρατηρήθηκε την Εβδομάδα 48, χωρίς να εντοπιστούν νέα ευρήματα ασφάλειας. Στη φάση επέκτασης της μελέτης FLAIR, η έναρξη του σχήματος ένεσης Vocabria και ριλιπιβιρίνης απευθείας με ένεση δεν εντόπισε νέες ανησυχίες σχετικά με την ασφάλεια που σχετίζονται με την παράλειψη της εισαγωγικής φάσης χορήγησης από του στόματος (βλ. παράγραφο 5.1).

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Τοπικές αντιδράσεις της θέσης ένεσης (ISR)

Έως και 1% των ατόμων διέκοψαν τη θεραπεία με Vocabria συν ριλιπιβιρίνη λόγω ISR. Κατά το δοσολογικό σχήμα της μηνιαίας χορήγησης των ενέσεων, έως 84% των ατόμων ανέφεραν αντιδράσεις στην θέση της ένεσης. Από τις 30.393 ενέσεις, αναφέρθηκαν 6.815 ISR. Κατά το δοσολογικό σχήμα της ανά 2 μήνες χορήγησης των δόσεων, έως 76% των ατόμων ανέφεραν αντιδράσεις στην θέση της ένεσης. Από τις 8.470 ενέσεις, αναφέρθηκαν 2.507 ISR.

Η βαρύτητα των τοπικών αντιδράσεων ήταν γενικά ήπια (Βαθμού 1, 70%-75% των ατόμων) ή μέτρια (Βαθμού 2, 27%-36% των ατόμων). Το 3-4% των ατόμων εμφάνισαν σοβαρές (Βαθμού 3) ISRs. Η διάμεση διάρκεια των συνολικών συμβάντων ISRs ήταν 3 ημέρες. Το ποσοστό των ατόμων που ανέφεραν ISRs μειώθηκε με την πάροδο του χρόνου.

Σωματικό βάρος αυξημένο

Στο χρονικό σημείο της Εβδομάδας 48, οι συμμετέχοντες στις μελέτες FLAIR και ATLAS, οι οποίοι έλαβαν Vocabria συν ριλπιβιρίνη, παρουσίασαν διάμεση αύξηση του σωματικού βάρους κατά 1,5 kg. Οι συμμετέχοντες που συνέχισαν την τρέχουσα αντιρετροϊκή θεραπεία τους (CAR) παρουσίασαν διάμεση αύξηση του σωματικού βάρους κατά 1kg (συγκεντρωτική ανάλυση). Στις επιμέρους μελέτες FLAIR και ATLAS, η διάμεση αύξηση του σωματικού βάρους στα σκέλη θεραπείας με Vocabria συν ριλπιβιρίνη ήταν 1,3 kg και 1,8 kg, αντίστοιχα, συγκριτικά με 1,5 kg και 0,3 kg στα σκέλη του CAR.

Στο χρονικό σημείο της εβδομάδας 48, η διάμεση αύξηση του σωματικού βάρους στη μελέτη ATLAS-2M σε αμφοτέρω τα σκέλη της μηνιαίας και διμηνιαίας χορήγησης του συνδυασμού Vocabria συν ριλπιβιρίνη ήταν 1,0 kg.

Μεταβολές στις βιοχημικές εργαστηριακές παραμέτρους

Παρατηρήθηκαν μικρές, μη προοδευτικές αυξήσεις στην ολική χολερυθρίνη (χωρίς κλινικό ίκτερο) με τη θεραπεία με Vocabria συν ριλπιβιρίνη. Αυτές οι μεταβολές δεν θεωρούνται κλινικά σημαντικές καθώς αντικατοπτρίζουν πιθανώς τον ανταγωνισμό ανάμεσα στην καμποτεγκραβίρη και τη μη συζευγμένη χολερυθρίνη σε ένα κοινό μονοπάτι κάθαρσης (UGT1A1).

Παρατηρήθηκαν αυξημένες τιμές τρανσαμινασών (ALT/AST) σε άτομα που λάμβαναν Vocabria συν ριλπιβιρίνη κατά τη διάρκεια των κλινικών μελετών. Αυτές οι αυξήσεις αποδόθηκαν κυρίως σε οξεία ιογενή ηπατίτιδα. Λίγοι συμμετέχοντες που έλαβαν θεραπεία από του στόματος εμφάνισαν αυξήσεις των τρανσαμινασών, οι οποίες αποδόθηκαν σε πιθανολογούμενη ηπατοτοξικότητα σχετιζόμενη με το φάρμακο. Αυτές οι μεταβολές ήταν αναστρέψιμες με τη διακοπή της θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.4).

Αυξημένες λιπάσες παρατηρήθηκαν κατά τη διάρκεια κλινικών δοκιμών με Vocabria συν ριλπιβιρίνη. Οι αυξήσεις λιπάσης βαθμού 3 και 4 σημειώθηκαν σε υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης με Vocabria συν ριλπιβιρίνη σε σύγκριση με την τρέχουσα θεραπεία (CAR). Αυτές οι αυξήσεις ήταν γενικά ασυμπτωματικές και δεν οδήγησαν σε διακοπή του Vocabria και της ριλπιβιρίνης. Στη μελέτη ATLAS-2M έχει αναφερθεί ένα περιστατικό θανατηφόρου παγκρεατίτιδας με αύξηση λιπάσης Βαθμού 4 και παράγοντες σύγχυσης (συμπεριλαμβανομένου του ιστορικού παγκρεατίτιδας), για το οποίο δεν μπορεί να αποκλειστεί η αιτιότητα στο σχήμα ένεσης.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Με βάση δεδομένα από την ανάλυση της εβδομάδας 16 (Κοόρτη 1C, n=30) και της εβδομάδας 24 ((Κοόρτη 2, n=144) της μελέτης MOCHA (IMPACT 2017, δεν εντοπίστηκαν νέες ανησυχίες για την ασφάλεια σε εφήβους (ηλικίας τουλάχιστον 12 ετών και βάρους 35 kg ή περισσότερο) όταν συγκρίθηκαν με το καθιερωμένο προφίλ ασφαλείας στους ενήλικες.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Δεν υπάρχει ειδική θεραπεία για την υπερδοσολογία με Vocabria. Αν συμβεί υπερδοσολογία, ο ασθενής θα πρέπει να αντιμετωπιστεί υποστηρικτικά με κατάλληλη παρακολούθηση αναλόγως των αναγκών.

Η καμποτεγκραβίρη είναι γνωστό ότι συνδέεται σε υψηλό βαθμό με πρωτεΐνες στο πλάσμα. Ως εκ τούτου, η αιμοδιύλιση δεν είναι πιθανό να βοηθήσει στην απομάκρυνση του φαρμακευτικού προϊόντος από τον οργανισμό. Κατά την αντιμετώπιση της υπερδοσολογίας με ένεση Vocabria θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η παρατεταμένη έκθεση στο φάρμακο μετά από μία ένεση.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντι-ιικό για συστηματική χρήση, αναστολείς ιντεγκράσης, κωδικός ATC: J05AJ04.

Μηχανισμός δράσης

Η καμποτεγκραβίρη αναστέλλει την ιντεγκράση του HIV μέσω σύνδεσης στην ενεργό θέση της ιντεγκράσης και παρεμπόδισης του σταδίου μεταφοράς του κλώνου κατά την ενσωμάτωση του ρετροϊκού δεσοξυριβονουκλεϊκού οξέος (DNA) που είναι απαραίτητο για τον κύκλο αντιγραφής του HIV.

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Αντι-ιική δράση σε καλλιέργεια κυττάρων

Η καμποτεγκραβίρη παρουσίασε αντι-ιική δράση έναντι εργαστηριακών στελεχών του HIV-1 φυσικού τύπου με μέση συγκέντρωση καμποτεγκραβίρης απαραίτητη για τη μείωση των τιμών της ιικής αντιγραφής κατά 50% (EC_{50}) της τάξεως των 0,22 nM στα μονοκύτταρα περιφερικής κυκλοφορίας (PBMC), 0,74 nM στα 293T κύτταρα και 0,57 nM στα MT-4 κύτταρα. Η καμποτεγκραβίρη επέδειξε αντι-ιική δράση σε καλλιέργεια κυττάρων έναντι ενός πάνελ 24 κλινικά απομονωμένων στελεχών HIV-1 (τρία από κάθε έναν από τους υποτύπους A, B, C, D, E, F και G της ομάδας M και 3 της ομάδας O) με τιμές EC_{50} που κυμαίνονται από 0,02 nM έως 1,06 nM για τον HIV-1. Οι τιμές EC_{50} της καμποτεγκραβίρης έναντι τριών κλινικά απομονωμένων στελεχών του HIV-2 κυμαίνονταν από 0,10 nM έως 0,14 nM. Δεν διατίθενται κλινικά δεδομένα για ασθενείς με HIV-2.

Αντι-ιική δράση σε συνδυασμό με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα

Κανένα φάρμακο με εγγενή δράση κατά του HIV δεν ήταν ανταγωνιστικό έναντι της αντιρετροϊκής δράσης της καμποτεγκραβίρης (διενεργήθηκαν *in vitro* αξιολογήσεις σε συνδυασμό με ριλπιβιρίνη, λαμβουδίνη, τενοφοβίρη και εμτρισιταβίνη).

Αντοχή in vitro

Απομόνωση από HIV-1 φυσικού τύπου και δράση έναντι ανθεκτικών στελεχών: Κατά τη διέλευση του στελέχους ΠΒΒ διάρκειας 112 ημερών δεν παρατηρήθηκαν ιοί με αύξηση της EC_{50} της καμποτεγκραβίρης >10 φορές. Μετά τη διέλευση HIV-1 φυσικού τύπου (με πολυμορφισμό T124A) παρουσία καμποτεγκραβίρης, προέκυψαν οι ακόλουθες μεταλλάξεις της ιντεγκράσης (IN): Q146L (εύρος πολλαπλάσιου [ΕΠ] της μεταβολής 1,3-4,6), S153Y (ΕΠ της μεταβολής 2,8-8,4) και I162M (ΕΠ = 2,8). Όπως αναφέρθηκε παραπάνω, η ανίχνευση του T124A αποτελεί επιλογή μίας προϋπάρχουσας παραλλαγής μειοψηφίας που δεν παρουσιάζει διαφορετική ευαισθησία στην καμποτεγκραβίρη. Καμία υποκατάσταση αμινοξέων στην περιοχή της ιντεγκράσης δεν επιλέχτηκε κατά τη διέλευση του κλώνου NL-432 του HIV-1 φυσικού τύπου παρουσία 6,4 nM καμποτεγκραβίρης έως την Ημέρα 56.

Μεταξύ των πολλαπλών μεταλλαγμένων στελεχών, το υψηλότερο ΕΠ παρατηρήθηκε με τα στελέχη που περιέχουν τη μετάλλαξη Q148K ή Q148R. Οι E138K/Q148H που οδήγησαν σε μείωση της ευαισθησίας στην καμποτεγκραβίρη κατά 0,92 φορές, αλλά οι E138K/Q148R οδήγησαν σε μείωση της ευαισθησίας κατά 12 φορές και οι E138K/Q148K οδήγησαν σε μείωση της ευαισθησίας στην καμποτεγκραβίρη κατά 81 φορές. Οι G140C/Q148R και G140S/Q148R οδήγησαν σε μείωση της ευαισθησίας στην καμποτεγκραβίρη κατά 22 και 12 φορές, αντίστοιχα. Παρότι η N155H δεν μετέβαλε την ευαισθησία στην καμποτεγκραβίρη, οι N155H/Q148R οδήγησαν σε μείωση της ευαισθησίας στην καμποτεγκραβίρη κατά 61 φορές. Άλλα πολλαπλά μεταλλαγμένα στελέχη που οδήγησαν σε FC μεταξύ 5 και 10, είναι τα εξής: T66K/L74M (FC=6,3), G140S/Q148K (FC=5,6), G140S/Q148H (FC=6,1) και E92Q/N155H (FC=5,3).

Αντοχή in vivo

Ο αριθμός των ατόμων που πληρούσαν τα κριτήρια Επιβεβαιωμένης Ιολογικής Αποτυχίας (CVF) ήταν μικρός στη συγκεντρωτική ανάλυση των μελετών FLAIR και ATLAS. Στη συγκεντρωτική ανάλυση, υπήρχαν 7 περιπτώσεις CVF υπό θεραπεία με καμποτεγκραβίρη συν ριλπιβιρίνη (7/591, 1,2%) και 7 περιπτώσεις CVF υπό το τρέχον αντιρετροϊκό σχήμα (7/591, 1,2%). Οι τρεις περιπτώσεις CVF υπό θεραπεία με καμποτεγκραβίρη συν ριλπιβιρίνη στη μελέτη FLAIR με δεδομένα αντοχής είχαν Υπότυπο A1. Επιπλέον, 2 από τις 3 περιπτώσεις CVF είχαν εμφανιζόμενη κατά τη θεραπεία μετάλλαξη υποκατάστασης Q148R σχετιζόμενη με αντοχή στους αναστολείς ιντεγκράσης, ενώ μία από τις τρεις είχε G140R με μειωμένη φαινοτυπική ευαισθησία στην καμποτεγκραβίρη. Και οι 3 περιπτώσεις CVF είχαν μία μετάλλαξη υποκατάστασης σχετιζόμενη με αντοχή στη ριλπιβιρίνη: K101E, E138E/A/K/T ή E138K, και δύο από τις τρεις επέδειξαν μειωμένη φαινοτυπική ευαισθησία στη ριλπιβιρίνη. Οι 3 περιπτώσεις CVF στη μελέτη ATLAS είχαν υπότυπο A, A1 και AG. Μία από τις τρεις περιπτώσεις CVF έφερε την σχετιζόμενη με την αντοχή σε INI υποκατάσταση N155H κατά την αποτυχία με μειωμένη φαινοτυπική ευαισθησία στην καμποτεγκραβίρη. Και οι τρεις περιπτώσεις CVF είχαν μία υποκατάσταση σχετιζόμενη με αντοχή στη ριλπιβιρίνη κατά την αποτυχία: E138A, E138E/K ή E138K, και επέδειξαν μειωμένη φαινοτυπική ευαισθησία στη ριλπιβιρίνη. Σε δύο από αυτές τις τρεις περιπτώσεις CVF, οι σχετιζόμενες με αντοχή στη ριλπιβιρίνη υποκαταστάσεις που παρατηρήθηκαν κατά την αποτυχία παρατηρήθηκαν επίσης και σε υλικό PBMC HIV-1 DNA στην έναρξη της μελέτης. Η έβδομη περίπτωση CVF (FLAIR) δεν έλαβε ποτέ ενέσιμη θεραπεία.

Οι μεταλλάξεις υποκατάστασης οι οποίες σχετίστηκαν με αντοχή στη μακράς δράσης ένεση καμποτεγκραβίρης και παρατηρήθηκαν στη συγκεντρωτική ανάλυση των μελετών ATLAS και FLAIR ήταν οι G140R (n=1), Q148R (n=2) και N155H (n=1).

Στη μελέτη ATLAS-2M, 10 άτομα πληρούσαν τα κριτήρια για CVF μέχρι την Εβδομάδα 48: 8 άτομα (1,5%) στο σκέλος Q8W και 2 άτομα (0,4%) στο σκέλος Q4W. Οκτώ άτομα πληρούσαν τα κριτήρια CVF κατά το χρονικό σημείο της Εβδομάδας 24 ή πριν από αυτό.

Κατά την έναρξη της μελέτης στο σκέλος Q8W, 5 άτομα είχαν τις σχετιζόμενες με αντοχή στη ριλπιβιρίνη μεταλλάξεις Y181Y/C + H221H/Y, Y188Y/F/H/L, Y188L, E138A ή E138E/A και 1 άτομο είχε τη μετάλλαξη αντοχής στην καμποτεγκραβίρη G140G/R (επιπρόσθετα στην προαναφερθείσα σχετιζόμενη με αντοχή στη ριλπιβιρίνη μετάλλαξη Y188Y/F/H/L). Κατά το χρονικό σημείο της υποπτευόμενης ιολογικής αποτυχίας (SVF) στο σκέλος Q8W, 6 άτομα είχαν σχετιζόμενες με αντοχή στη ριλπιβιρίνη μεταλλάξεις με 2 άτομα με προσθήκη K101E και 1 άτομο με προσθήκη E138E/K από την έναρξη της μελέτης έως το χρονικό σημείο SVF. Το ΕΠ για τη ριλπιβιρίνη ήταν άνω του βιολογικού ορίου για 7 άτομα και κυμαινόταν από 2,4 έως 15. Πέντε από τα 6 άτομα με μετάλλαξη υποκατάστασης σχετιζόμενη με αντοχή στη ριλπιβιρίνη είχαν επίσης τις μεταλλάξεις υποκατάστασης σχετιζόμενες με αντοχή στους αναστολείς μεταφοράς κλώνων ιντεγκράσης (INSTI) N155H (n=2), Q148R, Q148Q/R+N155N/H (n=2). Η σχετιζόμενη με αντοχή μετάλλαξη υποκατάστασης στους INSTI L74I παρατηρήθηκε σε 4/7 άτομα. Η γονοτυπική και φαινοτυπική δοκιμασία ιντεγκράσης δεν ήταν επιτυχής για ένα άτομο, ενώ για ένα άλλο άτομο δεν ήταν διαθέσιμος ο φαινότυπος καμποτεγκραβίρης. Οι FC για τα άτομα στο σκέλος Q8W κυμαίνονταν από 0,6 έως 9,1 για την καμποτεγκραβίρη, 0,8 έως 2,2 για τη ντολουτεγκραβίρη και 0,8 έως 1,7 για τη μπιτεγκραβίρη.

Στο σκέλος Q4W, κανένα άτομο δεν είχε μεταλλάξεις υποκατάστασης σχετιζόμενες με αντοχή στη ριλπιβιρίνη ή σε INSTI στην έναρξη της μελέτης. Ένα άτομο είχε την NNRTI μετάλλαξη υποκατάστασης G190Q σε συνδυασμό με τον NNRTI πολυμορφισμό V189I. Στο χρονικό σημείο SVF, ένα άτομο είχε τις σχετιζόμενες με αντοχή στη ριλπιβιρίνη μεταλλάξεις K101E + M230L υπό θεραπεία και το άλλο διατήρησε τις NNRTI υποκαταστάσεις G190Q + V189I με προσθήκη της V179V/I. Και τα δύο άτομα εμφάνισαν μειωμένη φαινοτυπική ευαισθησία στη ριλπιβιρίνη. Και τα δύο άτομα είχαν επίσης σχετιζόμενες με αντοχή σε INSTI μεταλλάξεις, είτε Q148R + E138E/K είτε N155N/H στο SVF και 1 άτομο είχε μειωμένη ευαισθησία στην καμποτεγκραβίρη. Κανένα άτομο δεν είχε την μετάλλαξη υποκατάστασης L74I στις INIs. Οι FC για τα άτομα στο σκέλος Q4W ήταν 1,8 και 4,6 για την καμποτεγκραβίρη, 1,0 και 1,4 για τη ντολουτεγκραβίρη και 1,1 και 1,5 για τη μπικτεγκραβίρη.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Ενήλικες

Η αποτελεσματικότητα της καμποτεγκραβίρης μαζί με την ριλπιβιρίνη έχει αξιολογηθεί σε δύο Φάσης III, τυχαιοποιημένες, πολυκεντρικές, ελεγχόμενες με δραστικό παράγοντα, παράλληλων σκελών, ανοικτές μελέτες μη κατωτερότητας, τις FLAIR (μελέτη 201584) και ATLAS (μελέτη 201585). Η κύρια ανάλυση διεξήχθη αφού όλοι οι ασθενείς ολοκλήρωσαν την επίσκεψη της Εβδομάδας 48 ή διέκοψαν πρόωρα τη συμμετοχή στη μελέτη.

Ιολογικά κατεσταλμένοι ασθενείς (υπό προηγούμενο σχήμα εμπεριέχοντας τη ντολουτεγκραβίρη για 20 εβδομάδες)

Στη μελέτη FLAIR, 629 πρωτοθεραπευόμενοι με αντιρετροϊκή θεραπεία (ART) συμμετέχοντες με λοίμωξη από τον HIV-1 έλαβαν σχήμα που περιείχε INSTI ντολουτεγκραβίρη για 20 εβδομάδες (ντολουτεγκραβίρη/αβακαβίρη/λαμιβουδίνη ή ντολουτεγκραβίρη συν 2 άλλους νουκλεοσιδικούς αναστολείς της αναστροφής μεταγραφάσης εάν οι ασθενείς ήταν θετικοί στο HLA-B*5701). Στη συνέχεια οι συμμετέχοντες που ήταν ιολογικά κατεσταλμένοι (HIV-1 RNA <50 αντίγραφα ανά mL, n=566) τυχαιοποιήθηκαν (1:1) σε λήψη σχήματος με καμποτεγκραβίρη συν ριλπιβιρίνη ή σε συνέχιση του τρέχοντος αντιρετροϊκού σχήματος (CAR). Οι συμμετέχοντες που τυχαιοποιήθηκαν σε λήψη σχήματος με καμποτεγκραβίρη συν ριλπιβιρίνη, ξεκίνησαν τη θεραπεία με εισαγωγική φάση από στόματος χορήγησης ενός δισκίου καμποτεγκραβίρης των 30 mg και ενός δισκίου ριλπιβιρίνης των 25 mg, ημερησίως, για τουλάχιστον 4 εβδομάδες, και ακολούθησε θεραπεία με ένεση καμποτεγκραβίρης (μήνας 1: ένεση 600 mg, από το μήνα 2 και μετά: ένεση 400 mg) και ένεση ριλπιβιρίνης (μήνας 1: ένεση 900 mg, από το μήνα 2 και μετά: ένεση 600 mg) κάθε μήνα για επιπλέον 44 εβδομάδες. Αυτή η μελέτη επεκτάθηκε στις 96 εβδομάδες.

Ιολογικά κατεσταλμένοι ασθενείς (σταθεροί υπό προηγούμενη ARV θεραπεία για τουλάχιστον 6 μήνες)

Στη μελέτη ATLAS, 616 ιολογικά κατεσταλμένοι (επί τουλάχιστον 6 μήνες) συμμετέχοντες (HIV-1 RNA <50 αντίγραφα ανά mL) με λοίμωξη από τον HIV-1 που είχαν λάβει προηγουμένως ART, τυχαιοποιήθηκαν (1:1) σε λήψη σχήματος με καμποτεγκραβίρη συν ριλπιβιρίνη ή σε συνέχιση του CAR. Οι συμμετέχοντες που τυχαιοποιήθηκαν σε λήψη σχήματος με καμποτεγκραβίρη συν ριλπιβιρίνη, ξεκίνησαν τη θεραπεία με εισαγωγική φάση από στόματος χορήγησης ενός δισκίου καμποτεγκραβίρης των 30 mg και ενός δισκίου ριλπιβιρίνης των 25 mg, ημερησίως, για τουλάχιστον 4 εβδομάδες, και ακολούθησε θεραπεία με ένεση καμποτεγκραβίρης (μήνας 1: ένεση 600 mg, από το μήνα 2 και μετά: ένεση 400 mg) και ένεση ριλπιβιρίνης (μήνας 1: ένεση 900 mg, από το μήνα 2 και μετά: ένεση 600 mg) κάθε μήνα για επιπλέον 44 εβδομάδες. Στη μελέτη ATLAS, το 50%, 17% και 33% των συμμετεχόντων λάμβαναν ένα τρίτο αρχικό φάρμακο από τις κατηγορίες των NNRTI, PI ή INI (αντίστοιχα) πριν από την τυχαιοποίηση και αυτό ήταν παρόμοιο μεταξύ των σκελών θεραπείας.

Συγκεντρωτικά δεδομένα

Στην έναρξη, στη συγκεντρωτική ανάλυση, στο σκέλος της καμποτεγκραβίρης συν ριλπιβιρίνη, η διάμεση ηλικία των συμμετεχόντων ήταν 38 έτη, το 27% ήταν γυναίκες, το 27% ήταν μη λευκοί, το 1% ήταν ≥65 ετών και το 7% είχαν αριθμό CD4+ κυττάρων κάτω από 350 κύτταρα ανά mm³. Αυτά τα χαρακτηριστικά ήταν παρόμοια μεταξύ των σκελών θεραπείας.

Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο και των δύο μελετών ήταν το ποσοστό των συμμετεχόντων με HIV-1 RNA στο πλάσμα ≥ 50 αντίγραφα/mL την εβδομάδα 48 (αλγόριθμος Snapshot για τον πληθυσμό ITT-E).

Σε μία συγκεντρωτική ανάλυση των δύο βασικών μελετών, ο συνδυασμός καμποτεγκραβίρης και ριλπιβιρίνης ήταν μη κατώτερος της τρέχουσας θεραπείας (CAR) όσον αφορά το ποσοστό των συμμετεχόντων με HIV-1 RNA στο πλάσμα ≥ 50 c/mL (1,9% και 1,7% αντίστοιχα) την Εβδομάδα 48. Η προσαρμοσμένη θεραπευτική διαφορά ανάμεσα στο συνδυασμό καμποτεγκραβίρης και ριλπιβιρίνης και της CAR (0,2, 95% CI: -1,4, 1,7) για τη συγκεντρωτική ανάλυση πληρούσε το κριτήριο μη κατωτερότητας (ανώτερο όριο του 95% CI μικρότερο από 4%).

Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο και άλλες εκβάσεις την εβδομάδα 48, συμπεριλαμβανομένων εκβάσεων βάσει κύριων παραγόντων αναφοράς, για τις μελέτες FLAIR και ATLAS, παρουσιάζονται στους Πίνακες 8 και 9.

Πίνακας 8 **Ιολογικές εκβάσεις της τυχαιοποιημένης θεραπείας στις μελέτες FLAIR και ATLAS στις 48 εβδομάδες (ανάλυση Snapshot)**

	FLAIR		ATLAS		Συγκεντρωτικά δεδομένα	
	καμποτεγκρ αβίρη + RPV N=283	CAR N=283	καμποτεγκρ ραβίρη + RPV N=308	CAR N=308	καμποτεγκρ ραβίρη +RPV N=591	CAR N=591
HIV-1 RNA$\geq$50 αντίγ ραφα/mL† (%)	6 (2,1)	7 (2,5)	5 (1,6)	3 (1,0)	11 (1,9)	10 (1,7)
Θεραπευτική διαφορά, % (95% CI)*	-0,4 (-2,8,2,1)		0,7 (-1,2, 2,5)		0,2 (-1,4, 1,7)	
HIV-1 RNA <50 αντίγραφα /mL (%)	265 (93,6)	264 (93,3)	285 (92,5)	294 (95,5)	550 (93,1)	558 (94,4)
Θεραπευτική διαφορά, % (95% CI)*	0,4 (-3,7, 4,5)		-3,0 (-6,7, 0,7)		-1,4 (-4,1, 1,4)	
Χωρίς ιολογικά δεδομένα στο χρονικό παράθυρο της Εβδομάδας 48 (%)	12 (4,2)	12 (4,2)	18 (5,8)	11 (3,6)	30 (5,1)	23 (3,9)
<u>Αίτια:</u>						
Διακοπή της συμμετοχής στη μελέτη/του φαρμάκου της μελέτης λόγω ανεπιθύμητου συμβάντος ή θανάτου (%)	8 (2,8)	2 (0,7)	11 (3,6)	5 (1,6)	19 (3,2)	7 (1,2)
Διακοπή της συμμετοχής στη μελέτη/του φαρμάκου της μελέτης για άλλους λόγους (%)	4 (1,4)	10 (3,5)	7 (2,3)	6 (1,9)	11 (1,9)	16 (2,7)
Ελλιπή δεδομένα στο χρονικό παράθυρο αλλά ο ασθενής παραμένει στη μελέτη (%)	0	0	0	0	0	0

* Προσαρμοσμένη ως προς τους παράγοντες διαστρωμάτωσης στην έναρξη.

† Περιλαμβάνονται συμμετέχοντες που διέκοψαν τη θεραπεία λόγω έλλειψης αποτελεσματικότητας, διέκοψαν τη θεραπεία ενώ δεν ήταν σε καταστολή.

N = Αριθμός συμμετεχόντων σε κάθε ομάδα θεραπείας, CI = διάστημα εμπιστοσύνης, CAR = τρέχον αντιρετροϊκό σχήμα.

Πίνακας 9 **Ποσοστό συμμετεχόντων με HIV-1 RNA στο πλάσμα $\geq$ 50 αντίγραφα/mL την Εβδομάδα 48 σύμφωνα με τους κύριους παράγοντες αναφοράς (εκβάσεις Snapshot)**

Παράγοντες αναφοράς		Συγκεντρωτικά δεδομένα από τις μελέτες FLAIR και ATLAS	
		καμποτεγκραβίρη+RPV N=591 n/N (%)	CAR N=591 n/N (%)
Αρχικές τιμές CD4+ (κύτταρα/mm ³)	<350 ≥350 έως <500 ≥500	0/42 5/120 (4,2) 6/429 (1,4)	2/54 (3,7) 0/117 8 / 420 (1,9)
Φύλο	Άνδρες Γυναίκες	6/429 (1,4) 5/162 (3,1)	9/423 (2,1) 1/168 (0,6)
Φυλή	Λευκοί Μαύροι Αφρικανοί/Αμερικανοί Ασιάτες/άλλο	9/430 (2,1) 2/109 (1,8) 0/52	7/408 (1,7) 3/133 (2,3) 0/48
ΔΜΣ	<30 kg/m ² ≥30 kg/m ²	6/491 (1,2) 5/100 (5,0)	8/488 (1,6) 2/103 (1,9)
Ηλικία (έτη)	<50 ≥50	9/492 (1,8) 2/99 (2,0)	8/466 (1,7) 2/125 (1,6)
Αρχική αντι-ϊική θεραπεία κατά την τυχαιοποίηση	PI INI NNRTI	1/51 (2,0) 6/385 (1,6) 4/155 (2,6)	0/54 9/382 (2,4) 1/155 (0,6)

ΔΜΣ= δείκτης μάζας σώματος

PI= αναστολέας πρωτεάσης

INI= αναστολέας ιντεγκράσης

NNRTI= μη νουκλεοσιδικός αναστολέας της ανάστροφης μεταγραφάσης

Στις μελέτες FLAIR και ATLAS, οι θεραπευτικές διαφορές με βάση τα χαρακτηριστικά των συμμετεχόντων (αριθμός CD4+ κυττάρων, φύλο, φυλή, ΔΜΣ, ηλικία, κατηγορία τρίτου φαρμάκου στην έναρξη) ήταν συγκρίσιμες.

Εβδομάδα 96 FLAIR

Στη μελέτη FLAIR στις 96 Εβδομάδες, τα αποτελέσματα εξακολουθούσαν να είναι σε συμφωνία με τα αποτελέσματα των 48 Εβδομάδων. Το ποσοστό των συμμετεχόντων που είχαν HIV-1 RNA στο πλάσμα ≥ 50 c/mL στα σκέλη θεραπείας με καμποτεγκραβίρη συν ριλπιβιρίνη (n=283) και CAR (n=283) ήταν 3,2% και 3,2%, αντίστοιχα (προσαρμοσμένη θεραπευτική διαφορά ανάμεσα στο συνδυασμό καμποτεγκραβίρης συν ριλπιβιρίνη και το CAR [0,0, 95% CI: -2,9, 2,9]). Το ποσοστό των συμμετεχόντων που είχαν HIV-1 RNA στο πλάσμα <50 c/mL στα σκέλη θεραπείας με καμποτεγκραβίρη συν ριλπιβιρίνη και CAR ήταν 87% και 89%, αντίστοιχα (προσαρμοσμένη θεραπευτική διαφορά ανάμεσα στο συνδυασμό καμποτεγκραβίρης συν ριλπιβιρίνη και το CAR [-2,8, 95% CI: -8,2, 2,5]).

Εβδομάδα 124 FLAIR Απευθείας στην ένεση έναντι εισαγωγικής φάσης με χορήγηση από του στόματος.

Στη μελέτη FLAIR, πραγματοποιήθηκε αξιολόγηση της ασφάλειας και της αποτελεσματικότητας την Εβδομάδα 124 για ασθενείς που επέλεξαν να αλλάξουν (την Εβδομάδα 100) από αβακαβίρη/ντολουτεγκραβίρη/λαμιβουδίνη σε καμποτεγκραβίρη συν ριλπιβιρίνη στη φάση επέκτασης. Στα άτομα δόθηκε η δυνατότητα εναλλαγής με ή χωρίς εισαγωγική φάση χορήγησης από του στόματος, δημιουργώντας μια ομάδα με εισαγωγική φάση από του στόματος (OLI) (n=121) και μια ομάδα απευθείας στην ένεση (DTI) (n=111).

Την Εβδομάδα 124, η αναλογία των ατόμων με HIV-1 RNA ≥ 50 αντίγραφα/mL ήταν 0,8% και 0,9% για τις ομάδες με εισαγωγική φάση από του στόματος και απευθείας στην ένεση αντίστοιχα. Τα

ποσοστά της ιολογικής καταστολής (HIV-1 RNA <50 c/mL) ήταν παρόμοια και στις δύο ομάδες OLI (93,4%) και DTI (99,1%).

Χορήγηση δόσης κάθε 2 μήνες

Ιολογικά κατεσταλμένοι ασθενείς (σταθεροί υπό προηγούμενη ARV θεραπεία για τουλάχιστον 6 μήνες)

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της ένεσης καμποτεγκραβίρης χορηγούμενης κάθε 2 μήνες έχουν αξιολογηθεί σε μία Φάσης IIIb, τυχαιοποιημένη, πολυκεντρική, παράλληλων σκελών, ανοικτή μελέτη μη κατωτερότητας, την ATLAS-2M (207966). Η κύρια ανάλυση διεξήχθη αφότου όλοι οι ασθενείς ολοκλήρωσαν την επίσκεψη της Εβδομάδας 48 ή διέκοψαν οριστικά τη συμμετοχή στη μελέτη.

Στη μελέτη ATLAS-2M, 1.045 ιολογικά κατεσταλμένοι συμμετέχοντες με λοίμωξη από HIV-1, οι οποίοι είχαν λάβει προηγουμένως ART, τυχαιοποιήθηκαν (1:1) σε λήψη σχήματος ενέσεων καμποτεγκραβίρης και ριλπιβιρίνης, χορηγούμενο κάθε 2 μήνες ή κάθε 1 μήνα. Οι συμμετέχοντες που δεν λάμβαναν αρχικά θεραπεία με καμποτεγκραβίρη/ριλπιβιρίνη, έλαβαν εισαγωγική θεραπεία από του στόματος που περιελάμβανε ένα δισκίο καμποτεγκραβίρης των 30 mg συν ένα δισκίο ριλπιβιρίνης των 25 mg, ημερησίως, επί τουλάχιστον 4 εβδομάδες. Οι συμμετέχοντες που τυχαιοποιήθηκαν σε μηνιαίες ενέσεις καμποτεγκραβίρης (μήνας 1: ένεση 600 mg, από τον μήνα 2 και μετά: ένεση 400 mg) και ενέσεις ριλπιβιρίνης (μήνας 1: ένεση 900 mg, από τον μήνα 2 και μετά: ένεση 600 mg), έλαβαν θεραπεία για 44 εβδομάδες επιπλέον. Οι συμμετέχοντες που τυχαιοποιήθηκαν σε ενέσεις καμποτεγκραβίρης κάθε 2 μήνες (ένεση 600 mg τους μήνες 1, 2, 4 και κάθε 2 μήνες μετέπειτα) και ενέσεις ριλπιβιρίνης (ένεση 900 mg τους μήνες 1, 2, 4 και κάθε 2 μήνες μετέπειτα) για 44 εβδομάδες επιπλέον. Πριν από την τυχαιοποίηση, το 63%, 13% και 24% των συμμετεχόντων έλαβαν καμποτεγκραβίρη συν ριλπιβιρίνη για 0 εβδομάδες, 1 έως 24 εβδομάδες και >24 εβδομάδες, αντιστοίχως.

Στην έναρξη, η διάμεση ηλικία των συμμετεχόντων ήταν 42 έτη, το 27% ήταν γυναίκες, το 27% ήταν μη λευκοί, το 4% ήταν ≥65 ετών και το 6% είχαν αριθμό CD4+ κυττάρων μικρότερο από 350 κύτταρα ανά mm³. Αυτά τα χαρακτηριστικά ήταν παρόμοια μεταξύ των σκελών θεραπείας.

Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο της μελέτης ATLAS-2M ήταν το ποσοστό των συμμετεχόντων με HIV-1 RNA στο πλάσμα ≥50 c/mL την Εβδομάδα 48 (αλγόριθμος Snapshot για τον πληθυσμό ITT-E).

Στη μελέτη ATLAS-2M, ο συνδυασμός καμποτεγκραβίρης συν ριλπιβιρίνη που χορηγήθηκε κάθε 2 μήνες ήταν μη κατώτερος από τον συνδυασμό καμποτεγκραβίρης συν ριλπιβιρίνη που χορηγήθηκε κάθε μήνα όσον αφορά το ποσοστό των συμμετεχόντων με HIV-1 RNA στο πλάσμα ≥ 50 c/mL (1,7% και 1,0%, αντίστοιχα) την Εβδομάδα 48. Η προσαρμοσμένη θεραπευτική διαφορά ανάμεσα στη χορήγηση του συνδυασμού καμποτεγκραβίρης συν ριλπιβιρίνη κάθε 2 μήνες και κάθε μήνα (0,8, 95% CI: -0,6, 2,2) πληρούσε το κριτήριο μη κατωτερότητας (ανώτερο όριο του 95% CI μικρότερο από 4%).

Πίνακας 10 Ιολογικές εκβάσεις της τυχαιοποιημένης θεραπείας στη μελέτη ATLAS-2M στις 48 Εβδομάδες (ανάλυση Snapshot)

	Χορήγηση δόσης κάθε 2 μήνες (Q8W)	Χορήγηση δόσης κάθε μήνα (Q4W)
	N=522 (%)	N=523 (%)
HIV-1 RNA ≥ 50 αντίγραφα/mL [†] (%)	9 (1,7)	5 (1,0)
Θεραπευτική διαφορά, % (95% CI)*	0,8 (-0,6, 2,2)	
HIV-1 RNA <50 αντίγραφα/mL (%)	492 (94,3)	489 (93,5)
Θεραπευτική διαφορά, % (95% CI)*	0,8 (-2,1, 3,7)	
Χωρίς ιολογικά δεδομένα στο χρονικό παράθυρο της εβδομάδας 48	21 (4,0)	29 (5,5)
Αίτια:		
Διακοπή της συμμετοχής στη μελέτη λόγω ΑΕ ή θανάτου (%)	9 (1,7)	13 (2,5)
Διακοπή της συμμετοχής στη μελέτη για άλλους λόγους ^α (%)	12 (2,3)	16 (3,1)
Συμμετείχαν στη μελέτη, αλλά με ελλιπή δεδομένα κατά το χρονικό παράθυρο (%)	0	0

* Προσαρμοσμένη ως προς τους παράγοντες διαστρωμάτωσης στην έναρξη.

[†] Περιλαμβάνονται συμμετέχοντες που διέκοψαν τη θεραπεία λόγω έλλειψης αποτελεσματικότητας, διέκοψαν τη θεραπεία ενώ δεν ήταν σε καταστολή.

N = Αριθμός συμμετεχόντων σε κάθε ομάδα θεραπείας, CI = διάστημα εμπιστοσύνης, CAR = τρέχον αντιρετροϊκό σχήμα.

Πίνακας 11 Ποσοστό συμμετεχόντων με HIV-1 RNA στο πλάσμα ≥ 50 αντίγραφα/mL την Εβδομάδα 48 σύμφωνα με τους κύριους παράγοντες αναφοράς (εκβάσεις Snapshot)

Παράγοντες αναφοράς		Αριθμός συμμετεχόντων με HIV-1 RNA ≥ 50 c/mL/ Σύνολο αξιολογηθέντων συμμετεχόντων (%)	
		Χορήγηση δόσης κάθε 2 μήνες (Q8W)	Χορήγηση δόσης κάθε μήνα (Q4W)
Αριθμός CD4+ κυττάρων στην έναρξη (κύτταρα/mm ³)	<350	1/ 35 (2,9)	1/ 27 (3,7)
	350 έως <500	1/ 96 (1,0)	0/ 89
	≥ 500	7/391 (1,8)	4/407 (1,0)
Φύλο	Άνδρες	4/385 (1,0)	5/380 (1,3)
	Γυναίκες	5/137 (3,5)	0/143
Φυλή	Λευκοί	5/370 (1,4)	5/393 (1,3)
	Μη λευκοί	4/152 (2,6)	0/130
	Μαύροι/Αφροαμερικανοί	4/101 (4,0)	0/ 90
	Μη μαύροι/Αφροαμερικανοί	5/421 (1,2)	5/421 (1,2)

Παράγοντες αναφοράς		Αριθμός συμμετεχόντων με HIV-1 RNA ≥ 50 c/mL/ Σύνολο αξιολογηθέντων συμμετεχόντων (%)	
		Χορήγηση δόσης κάθε 2 μήνες (Q8W)	Χορήγηση δόσης κάθε μήνα (Q4W)
ΔΜΣ	<30 kg/m ²	3/409 (0,7)	3/425 (0,7)
	≥ 30 kg/m ²	6/113 (5,3)	2/98 (2,0)
Ηλικία (έτη)	<35	4/137 (2,9)	1/145 (0,7)
	35 έως <50	3/242 (1,2)	2/239 (0,8)
	≥ 50	2/143 (1,4)	2/139 (1,4)
Προηγούμενη έκθεση σε CAB/RPV	Καμία	5/327 (1,5)	5/327 (1,5)
	1-24 εβδομάδες	3/69 (4,3)	0/68
	>24 εβδομάδες	1/126 (0,8)	0/128

ΔΜΣ= δείκτης μάζας σώματος

Στη μελέτη ATLAS-2M, οι θεραπευτικές διαφορές στο πρωτεύον καταληκτικό σημείο αναφορικά με τα χαρακτηριστικά στην έναρξη (αριθμός CD4+ λεμφοκυττάρων, φύλο, φυλή, ΔΜΣ, ηλικία και προηγούμενη έκθεση σε καμποτεγκραβίρη/ριλπιβιρίνη) δεν ήταν κλινικά σημαντικές.

Τα αποτελέσματα για την αποτελεσματικότητα την Εβδομάδα 96 είναι συμβατά με τα αποτελέσματα του πρωτεύοντος καταληκτικού σημείου την Εβδομάδα 48. Οι ενέσεις καμποτεγκραβίρης και ριλπιβιρίνης που χορηγούνται κάθε 2 μήνες δεν είναι κατώτερες από το σχήμα καμποτεγκραβίρης και ριλπιβιρίνης που χορηγείται κάθε μήνα. Το ποσοστό των ατόμων που είχαν HIV-1 RNA πλάσματος ≥ 50 c/mL την Εβδομάδα 96 στην καμποτεγκραβίρη και ριλπιβιρίνη κάθε 2 μήνες (n=522) και καμποτεγκραβίρη και ριλπιβιρίνη σε μηνιαία δόση (n=523) ήταν 2,1% και 1,1% αντίστοιχα (προσαρμοσμένη διαφορά θεραπείας μεταξύ καμποτεγκραβίρης και ριλπιβιρίνης κάθε 2 μήνες και μηνιαίας δόσης [1,0; 95% CI: -0,6, 2,5]). Το ποσοστό των ατόμων που είχαν HIV-1 RNA πλάσματος <50 c/mL την Εβδομάδα 96 στη δόση καμποτεγκραβίρης και ριλπιβιρίνη κάθε 2 μήνες και στη μηνιαία δόση καμποτεγκραβίρης και ριλπιβιρίνη ήταν 91% και 90,2% αντίστοιχα (προσαρμοσμένη διαφορά θεραπείας μεταξύ καμποτεγκραβίρης και ριλπιβιρίνης σε δόση κάθε 2 μήνες και σε μηνιαία δοσολογία [0,8, 95% CI: -2,8, 4,3]).

Τα αποτελέσματα για την αποτελεσματικότητα την Εβδομάδα 152 είναι συμβατά με τα αποτελέσματα του πρωτεύοντος καταληκτικού σημείου την Εβδομάδα 48 και την Εβδομάδα 96. Οι ενέσεις καμποτεγκραβίρης και ριλπιβιρίνης που χορηγούνται κάθε 2 μήνες δεν είναι κατώτερες από το σχήμα καμποτεγκραβίρης και ριλπιβιρίνης που χορηγείται κάθε μήνα. Σε μια ανάλυση ITT, το ποσοστό των ατόμων που είχαν HIV-1 RNA πλάσματος ≥ 50 c/mL την Εβδομάδα 152 σε δόση καμποτεγκραβίρης και ριλπιβιρίνης κάθε 2 μήνες (n=522) και καμποτεγκραβίρης και ριλπιβιρίνης μηνιαία δόση (n=523) ήταν 2,7% και 1,0% αντίστοιχα (προσαρμοσμένη διαφορά θεραπείας μεταξύ καμποτεγκραβίρης και ριλπιβιρίνης κάθε 2 μήνες δόσης και μηνιαίας δόσης [1,7; 95% CI: 0,1, 3,3]). Σε μια ανάλυση ITT, το ποσοστό των ατόμων που είχαν HIV-1 RNA πλάσματος <50 c/mL την Εβδομάδα 152 σε καμποτεγκραβίρη και ριλπιβιρίνη κάθε 2 μήνες και σε μηνιαία δόση καμποτεγκραβίρη και ριλπιβιρίνη ήταν 87% και 86% αντίστοιχα (προσαρμοσμένη διαφορά θεραπείας μεταξύ καμποτεγκραβίρης και ριλπιβιρίνης σε δόση κάθε 2 μήνες και σε μηνιαία δοσολογία [1,5; 95% CI: -2,6, 5,6]).

Post-hoc αναλύσεις

Οι πολυπαραγοντικές αναλύσεις των συγκεντρωτικών δεδομένων των μελετών φάσης 3 (ATLAS έως τις 96 εβδομάδες, FLAIR έως τις 124 εβδομάδες και ATLAS-2M έως τις 152 εβδομάδες),

εξέτασαν την επίδραση διαφόρων παραγόντων κινδύνου για CVF. Η ανάλυση παραγόντων (BFA) κατά την έναρξη εξέτασε τα ιικά χαρακτηριστικά και τα χαρακτηριστικά των συμμετεχόντων στην έναρξη, και το δοσολογικό σχήμα, και η πολυμεταβλητή ανάλυση (MVA) περιελάμβανε τους παράγοντες κατά την έναρξη και ενσωμάτωσε τις προβλεπόμενες συγκεντρώσεις των φαρμάκων στο πλάσμα μετά την έναρξη της μελέτης στην CVF χρησιμοποιώντας αναδρομικό μοντέλο με διαδικασία επιλογής της μεταβλητής. Μετά από ένα σύνολο 4291 ανθρωπο-έτη, το μη προσαρμοσμένο ποσοστό εμφάνισης CVF ήταν 0,54 ανά 100 ανθρωπο-έτη. Αναφέρθηκαν 23 CVF (1,4% από 1651 άτομα σε αυτές τις μελέτες).

Το BFA έδειξε μεταλλάξεις αντοχής στη ριλπιβιρίνη (αναλογία συχνότητας εμφάνισης IRR=21,65, $p<0,0001$), υπότυπος HIV-1 A6/A1 (IRR=12,87, $p<0,0001$) και δείκτη μάζας σώματος (IRR=1,09 ανά 1 μονάδα αύξησης, $p=0,04$; IRR=3,97 από ≥ 30 kg/m², $p=0,01$) συσχετίστηκε με CVF. Άλλες μεταβλητές, όπως η χορήγηση Q4W ή Q8W, το γυναικείο φύλο ή μεταλλάξεις αντοχής CAB/INSTI δεν συσχετίζονταν σημαντικά με CVF. Ωστόσο, ο συνδυασμός τουλάχιστον 2 από τους ακόλουθους παράγοντες αναφοράς συσχετίστηκε με αυξημένο κίνδυνο CVF: μεταλλάξεις που σχετίζονται με αντοχή στη ριλπιβιρίνη, υπότυπος HIV-1 A6/A1 ή ο ΔΜΣ ≥ 30 Kg/m² (βλ. Πίνακα 12).

Πίνακας 12 Ιολογικές εκβάσεις με βάση την παρουσία βασικών παραγόντων αναφοράς: μεταλλάξεις με αντοχή στη ριλπιβιρίνη, υπότυπος A6/A1¹ και ΔΜΣ ≥ 30 kg/m²

Παράγοντες αναφοράς (αριθμός)	Ιολογική καταστολή (%) ²	Επιβεβαιωμένη ιολογική αποτυχία (%) 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
ΣΥΝΟΛΟ (95% Διάστημα Εμπιστοσύνης)	1231/1431 (86/0) 84,1%, 87,8%)	23/1431 (1,6) ⁶ 1,0%, 2,4%)

¹ Ταξινόμηση του υποτύπου A1 ή A6 του HIV-1 με βάση το πάνελ της Εθνικής Βιβλιοθήκης του Los Alamos από τη βάση δεδομένων αλληλουχίας HIV (Ιούνιος 2020)

² Με βάση την τιμή RNA <50 αντίγραφα/mL σύμφωνα με τον αλγόριθμο Snapshot του FDA την Εβδομάδα 48 για την ATLAS, την Εβδομάδα 124 για την FLAIR, την Εβδομάδα 152 για την ATLAS-2M.

³ Ορίζεται ως δύο συνεχόμενες μετρήσεις με HIV RNA ≥ 200 αντίγραφα/mL.

⁴ Θετική προγνωστική αξία (PPV) $<2\%$, αρνητική προγνωστική αξία (NPV) 98,5%, ευαισθησία 34,8%, ειδικότητα 71,9%

⁵ PPV 19,3%, NPV 99,1%, ευαισθησία 47,8%, ειδικότητα 96,7%

⁶ Σύνολο δεδομένων ανάλυσης με όλες τις συμμεταβλητές που δεν λείπουν για βασικούς παράγοντες (σε σύνολο 1651 ατόμων)

Σε ασθενείς με τουλάχιστον δύο από αυτούς τους παράγοντες κινδύνου, το ποσοστό των ατόμων που είχαν CVF ήταν υψηλότερο από αυτό που παρατηρήθηκε σε ασθενείς με κανέναν ή έναν παράγοντα κινδύνου, με CVF να εντοπίστηκε σε 6/24 ασθενείς [25,0%, 95%CI (9,8% , 46,7%)] που έλαβαν θεραπεία με το δοσολογικό σχήμα κάθε 2 μήνες και σε 5/33 ασθενείς [15,2%, 95% CI (5,1%, 31,9%)] που έλαβαν θεραπεία με το μηνιαίο δοσολογικό σχήμα.

Γεφύρωση από του στόματος χορήγησης με άλλες ART

Σε μια αναδρομική ανάλυση συγκεντρωτικών δεδομένων από 3 κλινικές μελέτες (FLAIR, ATLAS-2M, και LATTE-2/μελέτη 200056), συμπεριλήφθηκαν 29 άτομα που έλαβαν γεφύρωση με από του στόματος χορήγηση για διάμεση διάρκεια 59 ημερών (25° και 75° εκατοστημόριο 53-135) με ART διαφορετική από καμποτεγκραβίρη συν ριλπιβιρίνη (εναλλακτική γεφύρωση με από του στόματος χορήγηση) κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ενδομυϊκές (IM) ενέσεις μακράς δράσης (LA) καμποτεγκραβίρης και ριλπιβιρίνης. Η διάμεση ηλικία των συμμετεχόντων ήταν 32 έτη, 14% ήταν γυναίκες, 31% δεν ήταν λευκοί, 97% έλαβαν αγωγή με βάση αναστολέα ιντεγκράσης (INI) ως εναλλακτική γεφύρωση από του στόματος, 41% έλαβαν NNRTI ως μέρος της εναλλακτικής γεφύρωσης με από του στόματος θεραπευτικό σχήμα (συμπεριλαμβανομένης της ριλπιβιρίνης σε 11/12 περιπτώσεις) και το 62% έλαβε NRTI. Τρία άτομα αποσύρθηκαν κατά τη διάρκεια της γεφύρωσης με από του στόματος χορήγηση ή λίγο μετά τη γεφύρωση με από του στόματος χορήγηση

για λόγους που δεν αφορούσαν την ασφάλεια. Η πλειοψηφία ($\geq 96\%$) των ατόμων διατήρησε ιολογική καταστολή (RNA HIV-1 πλάσματος < 50 c/mL). Κατά τη διάρκεια της γεφύρωσης με εναλλακτική γεφύρωση από του στόματος και κατά την περίοδο μετά την εναλλακτική από του στόματος γεφύρωση (έως 2 ενέσεις καμποτεγκραβίρης συν ριλπιβιρίνη μετά από γεφύρωση από του στόματος), δεν παρατηρήθηκαν περιπτώσεις CVF (RNA HIV-1 πλάσματος ≥ 200 c/mL).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια, η ανεκτικότητα και η φαρμακοκινητική (PK) της ενέσιμης καμποτεγκραβίρης μακράς δράσης σε συνδυασμό με ριλπιβιρίνη μακράς δράσης σε εφήβους έχει αξιολογηθεί σε μια συνεχιζόμενη πολυκεντρική, ανοιχτή, μη συγκριτική μελέτη Φάσης I/II, MOCHA (IMPAACT 2017).

Στη κοόρτη 2 αυτής της μελέτης, 144 ιολογικά κατασταλμένοι έφηβοι διέκοψαν το θεραπευτικό σχήμα cART πριν από τη μελέτη και έλαβαν ένα δισκίο καμποτεγκραβίρης 30 mg και ένα δισκίο ριλπιβιρίνης 25 mg άπαξ ημερησίως για τουλάχιστον 4 εβδομάδες, ακολουθούμενες από κάθε 2 μήνες ενδομυϊκές ενέσεις καμποτεγκραβίρης (μήνες 1 και 2: 600 mg και μετά 600 mg κάθε 2 μήνες) και ενδομυϊκές ενέσεις ριλπιβιρίνης (μήνες 1 και 2: 900 mg και στη συνέχεια 900 mg κάθε 2 μήνες).

Κατά την έναρξη, η διάμεση ηλικία των συμμετεχόντων ήταν 15,0 έτη, το διάμεσο βάρος ήταν 48,5 kg (εύρος: 35,2, 100,9), ο διάμεσος ΔΜΣ ήταν 19,5 kg/m² (εύρος: 16,0, 34,3), 51,4 % ήταν γυναίκες, 98,6 % ήταν μη -λευκοί και 4 συμμετέχοντες είχαν αριθμό κυττάρων CD4+ μικρότερο από 350 κύτταρα ανά mm³.

Η αντικτική δράση αξιολογήθηκε ως δευτερεύων στόχος, με 139 από τους 144 συμμετέχοντες (96,5 %) (αλγόριθμος Sbarshot) να παραμένουν ιολογικά κατασταλμένοι (τιμή RNA HIV-1 πλάσματος < 50 c/mL) την Εβδομάδα 24.

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει αναβολή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία καμποτεγκραβίρης και εναιώρημα παρατεταμένης αποδέσμευσης για ένεση σε μία ή περισσότερες υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στη θεραπεία της λοίμωξης από τον HIV-1. Βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Ενήλικες

Η φαρμακοκινητική της καμποτεγκραβίρης είναι παρόμοια μεταξύ υγιών ατόμων και ατόμων με λοίμωξη από τον HIV. Η φαρμακοκινητική διακύμανση της καμποτεγκραβίρης είναι μέτρια έως υψηλή. Σε άτομα με λοίμωξη από τον HIV που συμμετείχαν σε μελέτες Φάσης III, το CVb% μεταξύ των συμμετεχόντων για τη C_{tau} κυμαινόταν από 39 έως 48%. Υψηλότερη διακύμανση μεταξύ των συμμετεχόντων, που κυμαινόταν από 41% έως 89%, παρατηρήθηκε με την εφάπαξ χορήγηση μακράς δράσης ένεσης καμποτεγκραβίρης.

Πίνακας 13. Παράμετροι φαρμακοκινητικής μετά την από στόματος χορήγηση καμποτεγκραβίρης μία φορά την ημέρα και μετά από την έναρξη και τη συνέχιση της θεραπείας με ενδομυϊκές ενέσεις κάθε μήνα και κάθε 2 μήνες σε ενήλικες συμμετέχοντες

Φάση χορήγησης δόσης	Δοσολογικό σχήμα	Γεωμετρικός μέσος όρος (5 ^ο , 95 ^ο εκατοστημόριο) ^a		
		AUC _(0-tau) ^b (μg•h/mL)	C _{max} (μg/mL)	C _{tau} (μg/mL)
Εισαγωγική φάση με χορήγηση από του στόματος ^c	30 mg μία φορά την ημέρα	145 (93,5, 224)	8.0 (5,3, 11,9)	4,6 (2,8, 7,5)

Αρχική ένεση ^d	600 mg IM αρχική δόση	1 591 (714, 3 245)	8,0 (5,3, 11,9)	1,5 (0,65, 2,9)
Μηνιαία ένεση ^e	400 mg IM κάθε μήνα	2 415 (1 494, 3 645)	4,2 (2,5, 6,5)	2,8 (1,7, 4,6)
Ένεση κάθε 2 μήνες ^e	600 mg IM κάθε 2 μήνες	3 764 (2 431, 5 857)	4,0 (2,3, 6,8)	1,6 (0,8, 3,0)

^a Οι τιμές των παραμέτρων φαρμακοκινητικής (PK) βασίστηκαν σε μεμονωμένες post-hoc εκτιμήσεις από μοντέλα πληθυσμιακής PK για τους ασθενείς στις μελέτες FLAIR και ATLAS για το μηνιαίως χορηγούμενο σχήμα και στη μελέτη ATLAS-2M για το διμηνιαίως χορηγούμενο σχήμα.

^b $\tau_{1/2}$ είναι το μεσοδιάστημα των δόσεων: 24 ώρες για την από στόματος χορήγηση, 1 μήνας για τις μηνιαίες και κάθε 2 μήνες για τις ανά 2 μήνες IM ενέσεις του ενέσιμου εναιωρήματος παρατεταμένης αποδέσμευσης.

^c Οι τιμές των παραμέτρων φαρμακοκινητικής της εισαγωγικής φάσης με χορήγηση από στόματος αντιπροσωπεύουν τη σταθερή κατάσταση.

^d Οι τιμές C_{max} στην αρχική ένεση αντικατοπτρίζουν κυρίως τη χορήγηση από του στόματος επειδή η αρχική ένεση χορηγήθηκε την ίδια ημέρα με την τελευταία από του στόματος δόση. Ωστόσο, οι τιμές $AUC_{(0-\tau_{1/2})}$ και $C_{\tau_{1/2}}$ αντικατοπτρίζουν την αρχική ένεση. Όταν χορηγήθηκε χωρίς OLI (DTI n=110), ο παρατηρηθείς γεωμετρικός μέσος όρος (5°, 95° εκατοστημόριο) CAB C_{max} (1 εβδομάδα μετά την αρχική ένεση) ήταν 1,89 µg/mL (0,438, 5,69) και το CAB $C_{\tau_{1/2}}$ ήταν 1,43 µg/mL (0,403, 3,90).

^e Οι τιμές των παραμέτρων φαρμακοκινητικής της μηνιαίας και της διμηνιαίας ένεσης αντικατοπτρίζουν τα δεδομένα της Εβδομάδας 48.

Απορρόφηση

Η ένεση καμποτεγκραβίρης επιδεικνύει κινητική που περιορίζεται από την απορρόφηση (flip-flop) που οφείλεται στην αργή απορρόφηση από τον γλουτιαίο μυ στη συστηματική κυκλοφορία, οδηγώντας σε διατηρούμενες συγκεντρώσεις στο πλάσμα. Μετά από εφάπαξ ενδομυϊκή δόση, οι συγκεντρώσεις της καμποτεγκραβίρης στο πλάσμα είναι ανιχνεύσιμες την πρώτη ημέρα και αυξάνονται σταδιακά μέχρι να επιτευχθούν οι μέγιστες συγκεντρώσεις στο πλάσμα μετά από διάμεσο χρόνο T_{max} 7 ημερών. Η καμποτεγκραβίρη έχει ανιχνευθεί στο πλάσμα σε διάστημα έως 52 εβδομάδων ή μεγαλύτερο μετά από εφάπαξ χορήγηση μίας ένεσης. Η φαρμακοκινητική σταθεροποίηση επιτυγχάνεται στις 44 εβδομάδες.

Η έκθεση στη καμποτεγκραβίρη στο πλάσμα αυξάνει κατά τρόπο ανάλογο ή ελαφρώς λιγότερο από ανάλογο της δόσης μετά από εφάπαξ και επαναλαμβανόμενες IM ενέσεις δόσεων που κυμαίνονται από 100 έως 800 mg.

Κατανομή

Η καμποτεγκραβίρη συνδέεται σε μεγάλο βαθμό (>99%) με τις πρωτεΐνες του ανθρώπινου πλάσματος, σύμφωνα με δεδομένα *in vitro*. Μετά τη χορήγηση δισκίων από στόματος, ο μέσος εμφανής από του στόματος όγκος κατανομής (V_z/F) στο πλάσμα ήταν 12,3 l. Στον άνθρωπο, ο V_c/F της καμποτεγκραβίρης στο πλάσμα εκτιμήθηκε 5,27 l και του V_p/F ήταν 2,43 l. Αυτές οι εκτιμήσεις του όγκου, σε συνδυασμό με την υπόθεση της υψηλής βιοδιαθεσιμότητας, υποδηλώνουν μερική κατανομή της καμποτεγκραβίρης στον εξωκυττάριο χώρο.

Η καμποτεγκραβίρη είναι παρούσα στο γυναικείο και το αντρικό γεννητικό σύστημα. Οι διάμεσες αναλογίες στους τραχηλικούς και κολπικούς ιστούς προς το πλάσμα κυμαίνονταν από 0,16 έως 0,28 και οι διάμεσες αναλογίες ανάμεσα στον ιστό του ορθού και το πλάσμα ήταν $\leq 0,08$ μετά από εφάπαξ ενδομυϊκή (IM) ένεση 400 mg στις 4, 8 και 12 εβδομάδες μετά τη χορήγηση της δόσης.

Η καμποτεγκραβίρη είναι παρούσα στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό (ENY). Σε άτομα με λοίμωξη από HIV που λαμβάνουν σχήμα με ένεση καμποτεγκραβίρης και ένεση ριλπιβιρίνης, η αναλογία των συγκεντρώσεων της καμποτεγκραβίρης ανάμεσα στο ENY και στο πλάσμα [διάμεση τιμή (εύρος)] (n=16) ήταν 0,003 (εύρος: 0,002 έως 0,004) μία εβδομάδα μετά από την μακράς δράσης ένεση καμποτεγκραβίρης (Q4W ή Q8W) σε σταθερή κατάσταση. Σε συμφωνία με τις θεραπευτικές συγκεντρώσεις της καμποτεγκραβίρης στο ENY, το HIV-1 RNA στο ENY (n=16) ήταν <50 c/mL

στο 100% των ατόμων και <2 c/mL σε 15/16 (94%) άτομα. Στο ίδιο χρονικό σημείο, το HIV-1 RNA στο πλάσμα (n=18) ήταν <50 c/mL στο 100% των ατόμων και <2 c/mL σε 12/18 (66,7%) άτομα.

In vitro, η καμποτεγκραβίρη δεν ήταν υπόστρωμα του πολυπεπτιδίου μεταφοράς οργανικών ανιόντων (OATP) 1B1, OATP2B1, OATP1B3 ή του μεταφορέα οργανικών κατιόντων (OCT1).

Βιομετασχηματισμός

Η καμποτεγκραβίρη μεταβολίζεται κυρίως από την UGT1A1 και σε μικρό βαθμό από την UGT1A9. Η καμποτεγκραβίρη αποτελεί το κύριο κυκλοφορούν συστατικό στο πλάσμα, αντιπροσωπεύοντας > 90% του συνολικού ραδιενεργού άνθρακα στο πλάσμα. Μετά την από του στόματος χορήγηση στον άνθρωπο, η καμποτεγκραβίρη αποβάλλεται κυρίως μέσω μεταβολισμού. Η νεφρική αποβολή αμετάβλητης της καμποτεγκραβίρης είναι χαμηλή (<1% της δόσης). Το 47% της συνολικής από του στόματος χορηγούμενης δόσης απεκκρίνεται ως αμετάβλητη καμποτεγκραβίρη στα κόπρανα. Δεν είναι γνωστό εάν το σύνολο ή μέρος αυτού οφείλεται στο μη απορροφημένο φάρμακο ή στην χολική απέκκριση του συζευγμένου γλυκουρονιδίου, το οποίο μπορεί να υποστεί περαιτέρω διάσπαση προς σχηματισμό της μητρικής ουσίας στον εντερικό αυλό. Η καμποτεγκραβίρη ανιχνεύτηκε σε δείγματα χολικού υγρού στον δωδεκαδάκτυλο. Ο γλυκουρονιδικός μεταβολίτης ανιχνεύτηκε επίσης σε ορισμένα, αλλά όχι σε όλα, τα δείγματα χολικού υγρού του δωδεκαδακτύλου. Το 27% της συνολικής από του στόματος χορηγούμενης δόσης απεκκρίνεται στα ούρα, κυρίως ως γλυκουρονιδικός μεταβολίτης (75% του απεκρινόμενου από τα ούρα ραδιενεργού κλάσματος, 20% της συνολικής δόσης).

Η καμποτεγκραβίρη δεν αποτελεί κλινικά σημαντικό αναστολέα των ακόλουθων ενζύμων και μεταφορέων: CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4, UGT1A1, UGT1A3, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9, UGT2B4, UGT2B7, UGT2B15 και UGT2B17, P-gp, BCRP, αντλία απέκκρισης χολικών αλάτων (BSEP), OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3, μεταφορέας εξώθησης πολλαπλών φαρμάκων και τοξινών (MATE) 1, MATE 2-K, πρωτεΐνη αντοχής σε πολλαπλά φάρμακα (MRP) 2 ή MRP4.

Αποβολή

Η μέση εκτιμώμενη ημίσεια ζωής τελικής φάσης της καμποτεγκραβίρης περιορίζεται από τον ρυθμό απορρόφησης και εκτιμάται ότι είναι 5,6 έως 11,5 εβδομάδες μετά από χορήγηση εφάπαξ δόσης με IM ένεση. Η σημαντικά μεγαλύτερη εκτιμώμενη ημίσεια ζωής σε σύγκριση με την από του στόματος χορήγηση αντικατοπτρίζει την αποβολή από τη θέση της ένεσης στη συστηματική κυκλοφορία. Η εκτιμώμενη CL/F ήταν 0,151 l/h.

Γραμμικότητα/μη γραμμικότητα

Η έκθεση στη καμποτεγκραβίρη στο πλάσμα αυξάνει κατά τρόπο ανάλογο ή ελαφρώς λιγότερο από ανάλογο της δόσης μετά από εφάπαξ χορήγηση και επαναλαμβανόμενες IM ενέσεις δόσεων που κυμαίνονται από 100 έως 800 mg.

Πολυμορφισμοί

Σε μία μετα-ανάλυση μελετών με υγιή άτομα και με άτομα με λοίμωξη από HIV, στα άτομα με λοίμωξη από HIV με γονότυπους UGT1A1 που σχετίζονται με μειωμένο μεταβολισμό της καμποτεγκραβίρης εμφανίστηκε μέση αύξηση κατά 1,2 φορές των AUC, C_{max} και C_{tau} της καμποτεγκραβίρης σε σταθερή κατάσταση μετά από χορήγηση ένεσης μακράς δράσης, σε σύγκριση με τα άτομα με γονότυπους που σχετίζονται με φυσιολογικό μεταβολισμό μέσω του UGT1A1. Αυτές οι διαφορές δεν θεωρούνται κλινικά σημαντικές. Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε άτομα με πολυμορφισμούς του UGT1A1.

Ειδικοί πληθυσμοί ασθενών

Φύλο

Οι αναλύσεις πληθυσμιακής φαρμακοκινητικής δεν αποκάλυψαν κλινικά σημαντική επίδραση του φύλου στην έκθεση στην καμποτεγκραβίρη, επομένως δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης βάσει του φύλου.

Φυλή

Οι αναλύσεις πληθυσμιακής φαρμακοκινητικής δεν αποκάλυψαν κλινικά σημαντική επίδραση της φυλής στην έκθεση στην καμποτεγκραβίρη, επομένως δεν απαιτείται προσαρμογή της δοσολογίας βάσει της φυλής.

Δείκτης Μάζας Σώματος (ΔΜΣ)

Οι αναλύσεις πληθυσμιακής φαρμακοκινητικής δεν αποκάλυψαν κλινικά σημαντική επίδραση του ΔΜΣ στην έκθεση στην καμποτεγκραβίρη, επομένως δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης βάσει του ΔΜΣ.

Ηλικιωμένοι

Οι αναλύσεις πληθυσμιακής φαρμακοκινητικής της καμποτεγκραβίρης δεν αποκάλυψαν κλινικά σημαντική επίδραση της ηλικίας στην έκθεση στην καμποτεγκραβίρη. Τα δεδομένα φαρμακοκινητικής για την καμποτεγκραβίρη σε άτομα ηλικίας άνω των 65 ετών είναι περιορισμένα.

Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν παρατηρήθηκαν κλινικά σημαντικές διαφορές στη φαρμακοκινητική μεταξύ ατόμων με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (άτομα με κάθαρση κρεατινίνης ≥ 15 έως < 30 mL/min που δεν υποβάλλονται σε αιμοδιύλιση) και αντίστοιχων υγιών ατόμων. Δεν απαιτείται προσαρμογή της δοσολογίας σε ασθενείς με ήπια, μέτρια ή σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (οι οποίοι δεν υποβάλλονται σε αιμοδιύλιση). Η καμποτεγκραβίρη δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοδιύλιση.

Ηπατική δυσλειτουργία

Δεν παρατηρήθηκαν κλινικά σημαντικές διαφορές στη φαρμακοκινητική μεταξύ ατόμων με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία και αντίστοιχων υγιών ατόμων. Δεν απαιτείται προσαρμογή της δοσολογίας σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (βαθμολογία A ή B κατά Child-Pugh). Η επίδραση της σοβαρής ηπατικής δυσλειτουργίας (βαθμολογία C κατά Child-Pugh) στη φαρμακοκινητική της καμποτεγκραβίρης δεν έχει μελετηθεί.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Πληθυσμιακές φαρμακοκινητικές προσομοιώσεις δεν αποκάλυψαν κλινικά σημαντικές διαφορές στην έκθεση μεταξύ των εφήβων (τουλάχιστον 12 ετών και βάρους 35 kg ή περισσότερο) συμμετεχόντων και των ενηλίκων συμμετεχόντων με μόλυνση με HIV-1 και μη μολυσμένων στο πρόγραμμα ανάπτυξης της καμποτεγκραβίρης, επομένως, δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης για εφήβους βάρους ≥ 35 kg.

Πίνακας 14. Παράμετροι φαρμακοκινητικής μετά την από στόματος χορήγηση καμποτεγκραβίρης μία φορά την ημέρα και μετά από την έναρξη και τη συνέχιση της θεραπείας με ενδομυϊκές ενέσεις κάθε μήνα και κάθε 2 μήνες σε έφηβους συμμετέχοντες ηλικίας 12 έως κάτω των 18 ετών (≥ 35 kg)

Φάση χορήγησης δόσης	Δοσολογικό σχήμα	Γεωμετρικός μέσος όρος (5 ^ο , 95 ^ο εκατοστημόριο) ^a		
		AUC _(0-tau) ^b (μg•h/mL)	C _{max} (μg/mL)	C _{tau} (μg/mL)
Εισαγωγική φάση με χορήγηση από του στόματος ^c	30 mg μία φορά την ημέρα	203 (136, 320)	11 (7,4, 16,6)	6,4 (4,2, 10,5)

Αρχική ένεση ^d	600 mg IM αρχική δόση	2085 (1056, 4259)	11 (7,4, 16,6)	1,9 (0,80, 3,7)
Μηνιαία ένεση ^e	400 mg IM κάθε μήνα	3416 (2303, 5109)	5,7 (3,8, 8,9)	4,2 (2,7, 6,5)
Ένεση κάθε 2 μήνες ^e	600 mg IM κάθε 2 μήνες	5184 (3511, 7677)	5,1 (3,1, 8,2)	2,5 (1,3, 4,2)

^a Οι τιμές των φαρμακοκινητικών παραμέτρων (PK) βασίστηκαν σε μεμονωμένες εκ των υστέρων εκτιμήσεις από PK μοντέλα πληθυσμού τόσο σε πληθυσμό εφήβων μολυσμένων με HIV-1 (n=147) βάρους 35,2-98,5 kg όσο και σε μη μολυσμένο με HIV-1 πληθυσμό εφήβων (n=62) με βάρος 39,9-167 κιλά.

^b tau είναι το μεσοδιάστημα των δόσεων: 24 ώρες για χορήγηση από το στόμα. 1 μήνας για την αρχική ένεση και μηνιαίες IM ενέσεις και 2 μήνες για κάθε 2 μήνες για τις IM ενέσεις ενέσιμου εναιωρήματος παρατεταμένης αποδέσμευσης.

^c Οι τιμές των φαρμακοκινητικών παραμέτρων της εισαγωγικής από του στόματος θεραπείας αντιπροσωπεύουν σταθερή κατάσταση.

^d Οι τιμές C_{max} της αρχικής ένεσης αντικατοπτρίζουν κυρίως την από του στόματος δόση επειδή η αρχική ένεση χορηγήθηκε την ίδια ημέρα με την τελευταία από του στόματος δόση. Ωστόσο, οι τιμές AUC_(0-tau) και C_{tau} αντικατοπτρίζουν την αρχική ένεση.

^e Οι τιμές των φαρμακοκινητικών παραμέτρων αντιπροσωπεύουν σταθερή κατάσταση.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Καρκινογένεση και μεταλλαξιογένεση

Η καμποτεγκραβίρη δεν ήταν μεταλλαξιογόνος ή κλαστογόνος χρησιμοποιώντας *in vitro* δοκιμασίες σε βακτήρια και καλλιέργειες κυττάρων θηλαστικών, καθώς και σε μία *in vivo* μικροπυρηνική δοκιμασία σε τρωκτικά. Η καμποτεγκραβίρη δεν ήταν καρκινογόνος σε μακροχρόνιες μελέτες σε ποντικούς και τους αρουραίους.

Μελέτες τοξικότητας στην αναπαραγωγική ικανότητα

Δεν παρατηρήθηκε επίδραση στη γονιμότητα των αρσενικών ή θηλυκών αρουραίων στους οποίους χορηγήθηκε καμποτεγκραβίρη από του στόματος σε δόσεις έως 1.000 mg/kg/ημέρα (>20 φορές την έκθεση στον άνθρωπο στη μέγιστη συνιστώμενη δόση).

Σε μία μελέτη ανάπτυξης του εμβρύου-κνήματος δεν παρατηρήθηκαν δυσμενείς εκβάσεις στην ανάπτυξη μετά την από στόματος χορήγηση καμποτεγκραβίρης σε κυοφορούντα κουνέλια σε τοξική για τη μητέρα δόση έως 2.000 mg/kg/ημέρα (0,66 φορές την έκθεση στον άνθρωπο στη MRHD) ή σε κυοφορούντες αρουραίους σε δόσεις έως 1.000 mg/kg/ημέρα (>30 φορές την έκθεση στον άνθρωπο στην MRHD). Στους αρουραίους, παρατηρήθηκαν μεταβολές στην εμβρυϊκή ανάπτυξη (μειωμένο σωματικό βάρος) σε δόση 1.000 mg/kg/ημέρα. Μελέτες σε κυοφορούντες αρουραίους έδειξαν ότι η καμποτεγκραβίρη διαπερνά τον πλακούντα και μπορεί να ανιχνευτεί στον εμβρυϊκό ιστό.

Σε προγεννητικές και μεταγεννητικές (PPN) μελέτες σε αρουραίους, η καμποτεγκραβίρη προκάλεσε, κατά τρόπο αναπαραγωγίμο, καθυστέρηση στην έναρξη του τοκετού και αύξηση του αριθμού των θνησιγενών εμβρύων και των θανάτων των νεογνών στη δόση των 1.000 mg/kg/ημέρα (>30 φορές την έκθεση στον άνθρωπο στην MRHD). Η χαμηλότερη δόση καμποτεγκραβίρης των 5 mg/kg/ημέρα (περίπου 10 φορές την έκθεση στον άνθρωπο στην MRHD) δεν συσχετίστηκε με καθυστερημένο τοκετό ή νεογνική θνητότητα. Σε μελέτες σε κουνέλια και αρουραίους δεν παρατηρήθηκε επίδραση στην επιβίωση κατά τη γέννηση των εμβρύων με καισαρική τομή. Δεδομένης της αναλογίας έκθεσης, η σημασία για τον άνθρωπο δεν είναι γνωστή.

Τοξικότητα επαναλαμβανόμενων δόσεων

Η επίδραση της παρατεταμένης ημερήσιας θεραπείας με υψηλές δόσεις καμποτεγκραβίρης έχει αξιολογηθεί σε μελέτες τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων από στόματος σε αρουραίους (26 εβδομάδες) και σε πιθήκους (39 εβδομάδες). Δεν παρατηρήθηκαν σχετιζόμενες με το φάρμακο

ανεπιθύμητες ενέργειες σε αρουραίους ή πιθήκους στους οποίους χορηγήθηκε καμποτεγκραβίρη από στόματος σε δόσεις έως 1.000 mg/kg/ημέρα ή 500 mg/kg/ημέρα, αντίστοιχα.

Σε μία μελέτη της τοξικότητας σε πιθήκους διάρκειας 14 ημερών και 28 ημερών, παρατηρήθηκαν γαστρεντερικές (GI) διαταραχές (απώλεια σωματικού βάρους, έμετοι, υδαρή κόπρανα και μέτρια έως σοβαρή αφυδάτωση) οι οποίες οφείλονταν στην τοπική επίδραση του χορηγούμενου φαρμάκου και όχι σε συστηματική τοξικότητα.

Σε μία 3-μηνιαία μελέτη σε αρουραίους, όταν η καμποτεγκραβίρη χορηγήθηκε με μηνιαία υποδόρια (SC) ένεση (έως 100 mg/kg/δόση), μηνιαία IM ένεση (έως 75 mg/kg/δόση) ή εβδομαδιαία SC ένεση (100 mg/kg/δόση), δεν παρατηρήθηκαν ανεπιθύμητες επιδράσεις ή νέες τοξικότητες σε όργανα-στόχους (σε εκθέσεις >30 φορές την έκθεση στον άνθρωπο στη μέγιστη συνιστώμενη IM δόση των 400 mg).

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Μαννιτόλη (E421)
Πολυσορβικό 20 (E432)
Πολυαιθυλενογλυκόλη (E1521)
Ύδωρ για ενέσιμα

6.2 Ασυμβατότητες

Ελλείπει μελετών σχετικά με τη συμβατότητα, το παρόν φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα.

6.3 Διάρκεια ζωής

Μη ανοιγμένο φιαλίδιο
3 χρόνια

Διάρκεια ζωής του εναιωρήματος στη σύριγγα

Έχει καταδειχθεί η χημική και φυσική σταθερότητα κατά τη χρήση για 2 ώρες στους 25°C. Μόλις το εναιώρημα αντληθεί στη σύριγγα, από μικροβιολογικής άποψης, το προϊόν θα πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως. Εάν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, οι χρόνοι και οι συνθήκες αποθήκευσης κατά τη χρήση αποτελούν ευθύνη του χρήστη.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Μη ανοιγμένο φιαλίδιο

Μην καταψύχετε.

Εναιώρημα στη σύριγγα

Για τις συνθήκες διατήρησης μετά το πρώτο άνοιγμα του φαρμακευτικού προϊόντος, βλ. παράγραφο 6.3.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

400 mg (φιαλίδιο των 2 mL)

Καφέ φιαλίδιο των 2 mL από γυαλί τύπου I, με ελαστικό πώμα από βρωμοβουτύλιο και γκρι προστατευτικό αλουμινένιο κάλυμμα με σκούρο γκρι πλαστικό αποσπώμενο καπάκι.

Κάθε συσκευασία περιέχει: 1 φιαλίδιο (400 mg), 1 διαβαθμισμένη σύριγγα (αποστειρωμένη σύριγγα μιας χρήσης με ογκομετρικές ενδείξεις ανά 0,2 mL), 1 προσαρμογέα φιαλιδίου και 1 βελόνα για ένεση (0,65 mm, 38 mm [23 gauge, 1½ ίντσα]).

600 mg (φιαλίδιο των 3 mL)

Καφέ φιαλίδιο των 3 mL από γυαλί τύπου I, με ελαστικό πώμα από βρωμοβουτύλιο και γκρι προστατευτικό αλουμινένιο κάλυμμα με πορτοκαλί πλαστικό αποσπώμενο καπάκι.

Κάθε συσκευασία περιέχει: 1 φιαλίδιο (600 mg), 1 διαβαθμισμένη σύριγγα (αποστειρωμένη σύριγγα μιας χρήσης με ογκομετρικές ενδείξεις ανά 0,2 mL), 1 προσαρμογέα φιαλιδίου και 1 βελόνα για ένεση (0,65 mm, 38 mm [23 gauge, 1½ ίντσα]).

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

Πλήρεις οδηγίες για τη χρήση και τον χειρισμό της ένεσης Vocabria παρέχονται στο φύλλο οδηγιών χρήσης (βλ. Οδηγίες χρήσης).

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/20/1481/002

EU/1/20/1481/003

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 17 Δεκεμβρίου 2020

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης:

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <https://www.ema.europa.eu>.

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Βλ. παράγραφο 4.8 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΙΟΝΤΟΣ

Vocabria 30 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε δισκίο περιέχει νατριούχο καμποτεγκραβίρη που ισοδυναμεί με 30 mg καμποτεγκραβίρης.

Έκδοχο με γνωστή δράση

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 155 mg λακτόζης (ως μονοϋδρική).

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο (δισκίο)

Λευκά, οβάλ επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία (περίπου 8,0 mm επί 14,3 mm), με χαραγμένη την ένδειξη «SV CTV» στη μία πλευρά.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Τα δισκία Vocabria ενδείκνυνται σε συνδυασμό με δισκία ριλπιβιρίνης για τη βραχυπρόθεσμη αντιμετώπιση της λοίμωξης από τον Ιό της Ανθρώπινης Ανοσοανεπάρκειας Τύπου 1 (HIV-1) σε ενήλικες και εφήβους (τουλάχιστον 12 ετών και βάρους τουλάχιστον 35 kg), οι οποίοι είναι ιολογικά κατεσταλμένοι (HIV-1 RNA <50 αντίγραφα/mL) υπό σταθερό αντιρετροϊκό σχήμα χωρίς ενδείξεις ιικής αντοχής επί του παρόντος ή στο παρελθόν και χωρίς προηγούμενη ιολογική αποτυχία με παράγοντες της κατηγορίας των μη νουκλεοσιδικών αναστολέων της ανάστροφης μεταγραφάσης (NNRTI) και των αναστολέων ιντεγκράσης (INI) (βλ. παραγράφους 4.2, 4.4 και 5.1) για την:

- Εισαγωγική από στόματος θεραπεία για την εκτίμηση της ανοχής του Vocabria και της ριλπιβιρίνης πριν από τη χορήγηση ένεσης καμποτεγκραβίρης μακράς δράσης και ένεσης ριλπιβιρίνης μακράς δράσης.
- από στόματος θεραπεία για ενήλικες και εφήβους οι οποίοι θα παραλείψουν την προγραμματισμένη χορήγηση της ένεσης της καμποτεγκραβίρης μαζί με ένεση ριλπιβιρίνης.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Το Vocabria θα πρέπει να συνταγογραφείται από ιατρούς με εμπειρία στην αντιμετώπιση της λοίμωξης από τον HIV.

Τα δισκία Vocabria ενδείκνυνται για τη βραχυπρόθεσμη θεραπεία του HIV σε συνδυασμό με δισκία ριλπιβιρίνης, επομένως θα πρέπει να ανατρέξετε στις πληροφορίες συνταγογράφησης των δισκίων ριλπιβιρίνης για τη συνιστώμενη δοσολογία.

Πριν από την έναρξη του Vocabria, οι επαγγελματίες υγείας θα πρέπει να επιλέξουν προσεκτικά ασθενείς που συμφωνούν με το απαιτούμενο πρόγραμμα μηνιαίων ή κάθε 2 μήνες ενέσεων και να συμβουλεύουν τους ασθενείς σχετικά με τη σημαντικότητα της τήρησης

των προγραμματισμένων επισκέψεων χορήγησης των δόσεων έτσι ώστε να διατηρηθεί η ιολογική καταστολή και να μειωθεί ο κίνδυνος ιολογικής υποτροπής και πιθανής ανάπτυξης αντοχής σχετιζόμενης με την παράλειψη δόσεων (βλ. παράγραφο 4.4).

Ο επαγγελματίας υγείας και ο ασθενής μπορούν να αποφασίσουν τη χρήση δισκίων καμποτεγκραβίρης ως από του στόματος εισαγωγή πριν από την έναρξη της ενέσιμης καμποτεγκραβίρης για να εκτιμηθεί η ανοχή στην καμποτεγκραβίρη (βλ. Πίνακα 1) ή μπορούν να προχωρήσουν απευθείας σε ενέσεις καμποτεγκραβίρης (βλ. ΠΧΠ ενέσιμης καμποτεγκραβίρης).

Δοσολογία

Ενήλικες και έφηβοι (τουλάχιστον 12 ετών και βάρους τουλάχιστον 35 kg)

Εισαγωγική φάση με χορήγηση από του στόματος

Όταν χρησιμοποιείται στην εισαγωγική φάση με χορήγηση από του στόματος τα δισκία Vocabria μαζί με δισκία ριλπιβιρίνης για περίπου ένα μήνα (τουλάχιστον 28 ημέρες) προκειμένου να αξιολογηθεί η ανεκτικότητα στην καμποτεγκραβίρη και τη ριλπιβιρίνη (βλ. παράγραφο 4.4). Θα πρέπει να λαμβάνεται ένα δισκίο Vocabria των 30 mg μαζί με ένα δισκίο ριλπιβιρίνης των 25 mg, μία φορά την ημέρα.

Πίνακας 1 Συνιστώμενο δοσολογικό σχήμα

	ΕΙΣΑΓΩΓΙΚΗ ΦΑΣΗ ΜΕ ΑΠΟ ΣΤΟΜΑΤΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗ
Φαρμακευτικό προϊόν	Κατά τον 1^ο μήνα
Vocabria	30 mg μία φορά την ημέρα
Ριλπιβιρίνη	25 mg μία φορά την ημέρα

Από στόματος χορήγηση για παραλειφθείσες ενέσεις της καμποτεγκραβίρης.

Εάν ένας ασθενής σκοπεύει να παραλείψει μία προγραμματισμένη επίσκεψη χορήγησης της ένεσης για διάστημα μεγαλύτερο των 7 ημερών, μπορεί να χρησιμοποιηθεί η από του στόματος θεραπεία (ένα δισκίο Vocabria των 30 mg και ένα δισκίο ριλπιβιρίνης των 25 mg μία φορά την ημέρα) για την αντικατάσταση έως και 2 συνεχόμενων μηνιαίων επισκέψεων χορήγησης της μηνιαίας χορηγούμενης ένεσης ή μίας διμηνιαίας επίσκεψης της διμηνιαίας χορηγούμενης ένεσης. Υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα σχετικά με τη γεφύρωση της από του στόματος χορήγησης με άλλη πλήρως κατασταλτική αντιρετροϊκή θεραπεία (ART) (κυρίως με βάση το INI), βλ. παράγραφο 5.1. Για διάρκεια από στόματος θεραπείας μεγαλύτερης των δύο μηνών, συνιστάται ένα εναλλακτικό σχήμα από του στόματος.

Η πρώτη δόση της από του στόματος θεραπείας θα πρέπει να ληφθεί ένα μήνα (+/- 7 ημέρες) μετά τις τελευταίες ενέσιμες δόσεις καμποτεγκραβίρης και ριλπιβιρίνης για τους ασθενείς που χορηγούνται οι μηνιαίες ενέσεις. Για τους ασθενείς που χορηγούνται οι κάθε 2 -μήνες ενέσεις, η πρώτη δόση της από του στόματος θεραπείας θα πρέπει να χορηγείται 2 μήνες (+/- 7 ημέρες) μετά την τελευταία ενέσιμη δόση της καμποτεγκραβίρης και ριλπιβιρίνης. Η χορήγηση με ένεση θα πρέπει να ξεκινήσει ξανά την ημέρα κατά την οποία ολοκληρώνεται η χορήγηση από στόματος.

Παραλειπόμενες δόσεις

Εάν ο ασθενής παραλείψει μία δόση των δισκίων Vocabria, θα πρέπει να λάβει την δόση που παρέλειψε το συντομότερο δυνατό, υπό την προϋπόθεση ότι δεν απομένουν λιγότερες από 12 ώρες έως τη λήψη της επόμενης προγραμματισμένης δόσης. Εάν απομένουν λιγότερες από 12 ώρες έως τη λήψη της επόμενης προγραμματισμένης δόσης, ο ασθενής δεν θα πρέπει να πάρει τη δόση που παρέλειψε αλλά να συνεχίσει απλά το σύνηθες δοσολογικό σχήμα.

Εάν ένας ασθενής κάνει εμετό μέσα σε 4 ώρες από τη λήψη του δισκίου Vocabria, θα πρέπει να λάβει ένα άλλο δισκίο Vocabria. Εάν ένας ασθενής κάνει εμετό σε διάστημα μεγαλύτερο των

4 ωρών μετά τη λήψη του δισκίου Vocabria, δεν χρειάζεται να λάβει άλλη δόση Vocabria έως την επόμενη τακτική προγραμματισμένη δόση.

Ηλικιωμένοι

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ηλικιωμένους ασθενείς. Τα διαθέσιμα δεδομένα από τη χρήση της καμποτεγκραβίρης σε ασθενείς ηλικίας 65 ετών και άνω είναι περιορισμένα (βλ. παράγραφο 5.2).

Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ήπια (κάθαρση κρεατινίνης ≥ 60 έως < 90 mL/min), μέτρια (κάθαρση κρεατινίνης ≥ 30 έως < 60 mL/min) ή σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης ≥ 15 έως < 30 mL/min που δεν υποβάλλονται σε αιμοδιύλιση [βλ. παράγραφο 5.2]). Η καμποτεγκραβίρη δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με νεφρική νόσο τελικού σταδίου υπό θεραπεία υποκατάστασης της νεφρικής λειτουργίας. Καθώς η καμποτεγκραβίρη συνδέεται με πρωτεΐνες σε ποσοστό μεγαλύτερο από 99%, η αιμοδιύλιση δεν αναμένεται να μεταβάλει την έκθεση στην καμποτεγκραβίρη. Εάν χορηγείται σε ασθενή υπό θεραπεία υποκατάστασης της νεφρικής λειτουργίας, η καμποτεγκραβίρη θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή.

Ηπατική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ήπια ή μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (κατηγορίας A ή B κατά Child-Pugh). Η καμποτεγκραβίρη δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (βαθμολογία C κατά Child-Pugh [βλ. παράγραφο 5.2]). Εάν χορηγείται σε ασθενή με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία, η καμποτεγκραβίρη θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Vocabria σε παιδιά ηλικίας κάτω των 12 ετών και εφήβους βάρους κάτω των 35 kg δεν έχουν τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

Τρόπος χορήγησης

Από στόματος χρήση.

Τα δισκία Vocabria μπορούν να ληφθούν με ή χωρίς τροφή. Όταν λαμβάνονται την ίδια στιγμή με τα δισκία ριλιβιρίνης, τα δισκία Vocabria θα πρέπει να λαμβάνονται μαζί με ένα γεύμα.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

Ταυτόχρονη χρήση με ριφαμπικίνη, ριφαπεντίνη, καρβαμαζεπίνη, οξκαρβαζεπίνη, φαινοτοΐνη ή φαινοβαρβιτάλη αντενδείκνυται (βλ. παράγραφο 4.5).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Παράγοντες αναφοράς σχετιζόμενες με ιολογική αποτυχία

Πριν από την έναρξη της αγωγής, θα πρέπει να ληφθεί υπόψη ότι πολυμεταβλητές αναλύσεις υποδεικνύουν ότι ένας συνδυασμός τουλάχιστον 2 από τους ακόλουθους βασικούς παράγοντες μπορεί να σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο ιολογικής αποτυχίας: αρχειοθετημένες μεταλλάξεις αντίστασης στη ριλιβιρίνη, HIV-1 υπότυπος A6/A1, ή ΔΜΣ ≥ 30 kg/m². Τα διαθέσιμα δεδομένα υποδηλώνουν ότι η ιολογική αποτυχία εμφανίζεται πιο συχνά όταν αυτοί οι ασθενείς λαμβάνουν θεραπεία σύμφωνα με το δοσολογικό σχήμα κάθε 2 μήνες σε σύγκριση με το μηνιαίο δοσολογικό σχήμα. Σε ασθενείς με ατελές ή αβέβαιο ιστορικό θεραπείας, χωρίς αναλύσεις αντοχής πριν από τη θεραπεία, απαιτείται προσοχή για παρουσία είτε ΔΜΣ ≥ 30 kg/m² είτε υποτύπου HIV-1 A6/A1 (βλ.

παράγραφο 5.1)

Σοβαρές δερματικές ανεπιθύμητες ενέργειες (SCARs)

Οι σοβαρές δερματικές ανεπιθύμητες ενέργειες, σύνδρομο Stevens-Johnson (SJS) και τοξική επιδερμική νεκρόλυση (TEN), που μπορεί να είναι απειλητικές για τη ζωή ή θανατηφόρες, έχουν αναφερθεί πολύ σπάνια σε σχέση με τη χορήγηση καμποτεγκραβίρης.

Κατά τη στιγμή της συνταγογράφησης, οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται για τα σημεία και τα συμπτώματα και να παρακολουθούνται στενά για δερματικές αντιδράσεις. Εάν εμφανιστούν σημεία και συμπτώματα που υποδηλώνουν αυτές τις αντιδράσεις, η καμποτεγκραβίρη θα πρέπει να διακοπεί άμεσα και να εξεταστεί μια εναλλακτική μορφή PrEP (κατά περίπτωση). Εάν ο ασθενής έχει αναπτύξει σοβαρή αντίδραση όπως SJS ή TEN με τη χρήση καμποτεγκραβίρης, η θεραπεία με καμποτεγκραβίρη δεν πρέπει να ξαναρχίσει σε αυτόν τον ασθενή οποιαδήποτε στιγμή.

Αντιδράσεις υπερευαισθησίας

Αντιδράσεις υπερευαισθησίας έχουν αναφερθεί σε σχέση με αναστολείς της ιντεγκράσης συμπεριλαμβανομένης της καμποτεγκραβίρης. Αυτές οι αντιδράσεις χαρακτηρίζονταν από εξάνθημα, γενικά ευρήματα και, ορισμένες φορές, δυσλειτουργία οργάνων, συμπεριλαμβανομένης της ηπατικής βλάβης. Το Vocabria και τα άλλα ύποπτα φαρμακευτικά προϊόντα θα πρέπει να διακοπούν σε περίπτωση που εμφανιστούν σημεία ή συμπτώματα υπερευαισθησίας (συμπεριλαμβάνονται, ενδεικτικά, σοβαρό εξάνθημα, ή εξάνθημα που συνοδεύεται από πυρετό, αίσθημα γενικής κακουχίας, κόπωση, μυϊκό άλγος ή αρθραλγία, φλύκταινες, στοματικές βλάβες, επιπεφυκίτιδα, οίδημα προσώπου, ηπατίτιδα, ηωσινοφιλία ή αγγειοοίδημα). Η κλινική κατάσταση, συμπεριλαμβανομένων των ηπατικών αμινοτρανσφερασών, θα πρέπει να παρακολουθείται και να ξεκινάει κατάλληλη θεραπεία (βλ. παραγράφους 4.2, 4.8 και 5.1).

Ηπατοτοξικότητα

Ηπατοτοξικότητα έχει αναφερθεί σε περιορισμένο αριθμό ασθενών που έλαβαν Vocabria με ή χωρίς γνωστή προϋπάρχουσα ηπατική νόσο (βλ. παράγραφο 4.8). Η εισαγωγική θεραπεία με καμποτεγκραβίρη από του στόματος χρησιμοποιήθηκε σε κλινικές μελέτες για να βοηθήσει στον εντοπισμό ασθενών που ενδέχεται να διατρέχουν κίνδυνο εμφάνισης ηπατοτοξικότητας. Συνιστάται παρακολούθηση των ηπατικών βιοχημικών δεικτών, ενώ η θεραπεία με Vocabria θα πρέπει να διακόπτεται σε περίπτωση πιθανολογούμενης ηπατοτοξικότητας

Συλλοίμωξη από HBV/HCV

Ασθενείς με συλλοίμωξη ηπατίτιδας Β αποκλείστηκαν από τις μελέτες του Vocabria. Δεν συνιστάται η έναρξη του Vocabria σε ασθενείς με συλλοίμωξη ηπατίτιδας Β. Οι ιατροί θα πρέπει να ανατρέχουν στις τρέχουσες κατευθυντήριες οδηγίες θεραπείας για την αντιμετώπιση της λοίμωξης από τον HIV σε ασθενείς με συλλοίμωξη από τον ιό της ηπατίτιδας Β. Διατίθενται περιορισμένα δεδομένα για ασθενείς με συλλοίμωξη ηπατίτιδας C. Συνιστάται παρακολούθηση της ηπατικής λειτουργίας σε ασθενείς με συλλοίμωξη ηπατίτιδας C.

Αλληλεπιδράσεις με φαρμακευτικά προϊόντα

Απαιτείται προσοχή κατά τη συνταγογράφηση των δισκίων Vocabria με φαρμακευτικά προϊόντα που ενδέχεται να μειώσουν την έκθεση σε αυτά (βλ. παράγραφο 4.5).

Τα αντιόξινα που περιέχουν πολυσθενή κατιόντα συνιστάται να λαμβάνονται τουλάχιστον 2 ώρες πριν και 4 ώρες μετά τη λήψη των δισκίων Vocabria (βλ. παράγραφο 4.5).

Σύνδρομο ανοσολογικής επανενεργοποίησης

Σε ασθενείς με λοίμωξη από HIV και σοβαρή ανοσοανεπάρκεια κατά την έναρξη συνδυασμένης αντιρετροϊκής θεραπείας (CART), ενδέχεται να εκδηλωθεί φλεγμονώδης αντίδραση σε ασυμπτωματικά ή υπολειμματικά ευκαιριακά παθογόνα και να προκαλέσει σοβαρές κλινικές παθήσεις ή επιδείνωση των συμπτωμάτων. Κατά κανόνα, τέτοιες αντιδράσεις έχουν παρατηρηθεί εντός των πρώτων λίγων εβδομάδων ή μηνών μετά την έναρξη της CART. Σχετικά παραδείγματα είναι η αμφιβληστροειδοπάθεια από κυτταρομεγαλοϊό, οι γενικευμένες και/ή οι εστιακές μυκοβακτηριακές λοιμώξεις και η πνευμονία από *Pneumocystis jirovecii*. Οποιαδήποτε συμπτώματα φλεγμονής θα πρέπει να αξιολογούνται και να ξεκινά θεραπεία όταν απαιτείται. Επίσης έχουν αναφερθεί αυτοάνοσες διαταραχές (όπως νόσος Graves και αυτοάνοση ηπατίτιδα) στο πλαίσιο της ανοσολογικής επανενεργοποίησης. Ωστόσο, ο αναφερόμενος χρόνος έως την εμφάνισή τους ποικίλλει περισσότερο και αυτά τα συμβάντα μπορούν να εμφανιστούν πολλούς μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας.

Ευκαιριακές λοιμώξεις

Οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται ότι το Vocabria ή οποιαδήποτε άλλη αντιρετροϊκή θεραπεία δεν θεραπεύει τη λοίμωξη από τον HIV και ότι εξακολουθεί να υπάρχει το ενδεχόμενο να αναπτύξουν ευκαιριακές λοιμώξεις και άλλες επιπλοκές της λοίμωξης από τον HIV. Ως εκ τούτου, οι ασθενείς θα πρέπει να παραμένουν υπό στενή κλινική παρακολούθηση από ιατρούς με εμπειρία στην αντιμετώπιση αυτών των νόσων που σχετίζονται με τον HIV.

Έκδοχα

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δισκίο, δηλαδή ουσιαστικά θεωρείται «ελεύθερο νατρίου».

Οι ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, ολικής ανεπάρκειας λακτάσης ή δυσασπορρόφησης γλυκόζης-γαλακτόζης δεν θα πρέπει να πάρουν αυτό το φάρμακο.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Τα δισκία Vocabria, σε συνδυασμό με δισκία ριλιβιρίνης, ενδείκνυνται για την αντιμετώπιση του HIV-1, επομένως θα πρέπει να ανατρέχετε και στις πληροφορίες συνταγογράφησης των δισκίων της ριλιβιρίνης για τις σχετικές αλληλεπιδράσεις.

Επίδραση άλλων φαρμακευτικών προϊόντων στη φαρμακοκινητική της καμποτεγκραβίρης

Η καμποτεγκραβίρη μεταβολίζεται κυρίως από τη γλυκουρονοσυλ-τρανσφεράση της διφωσφορικής ουριδίνης (UGT) 1A1 και σε μικρότερο βαθμό από την UGT1A9. Τα φαρμακευτικά προϊόντα που είναι ισχυροί επαγωγείς της UGT1A1 ή της UGT1A9 αναμένεται να μειώσουν τις συγκεντρώσεις της καμποτεγκραβίρης στο πλάσμα, οδηγώντας σε έλλειψη αποτελεσματικότητας (βλ. παράγραφο 4.3 και πίνακα 2 παρακάτω). Σε ασθενείς με μειωμένη μεταβολική ικανότητα της UGT1A1, η οποία αντιπροσωπεύει τη μέγιστη κλινική αναστολή της UGT1A1, η μέση AUC, C_{max} και C_{tau} της από του στόματος χορηγούμενης καμποτεγκραβίρης αυξήθηκε έως και 1,5 φορές. Η επίδραση ενός αναστολέα UGT1A1 μπορεί να είναι ελαφρώς πιο έντονη, ωστόσο, λαμβανομένων υπόψη των περιθωρίων ασφαλείας της καμποτεγκραβίρης, αυτή η αύξηση δεν αναμένεται να είναι κλινικά σημαντική. Επομένως, δεν συνιστώνται προσαρμογές της δόσης του Vocabria παρουσία αναστολέων της UGT1A1 (π.χ. αταζαναβίρη, ερλοτινίμη, σοραφενίμη).

Η καμποτεγκραβίρη είναι ένα υπόστρωμα της P-γλυκοπρωτεΐνης (P-gp) και της πρωτεΐνης αντίστασης στον καρκίνο του μαστού (BCRP), ωστόσο λόγω της υψηλής διαπερατότητάς της, δεν αναμένεται μεταβολή στην απορρόφηση όταν συγχρηγείται με αναστολείς της P-gp ή της BCRP.

Επίδραση της καμποτεγκραβίρης στη φαρμακοκινητική άλλων φαρμακευτικών προϊόντων

In vivo, η καμποτεγκραβίρη δεν είχε επίδραση στη μιδαζολάμη, έναν ιχνηθέτη του κυτοχρώματος P450 (CYP) 3A4. *In vitro*, η καμποτεγκραβίρη δεν επήγαγε τα CYP1A2, CYP2B6 ή CYP3A4.

In vitro, η καμποτεγκραβίρη ανέστειλε τους μεταφορείς οργανικών ανιόντων (OAT) 1 ($IC_{50}=0,81 \mu M$) και OAT3 ($IC_{50}=0,41 \mu M$). Συνεπώς συνιστάται προσοχή κατά τη συγχορήγηση με φάρμακα με στενό θεραπευτικό δείκτη που είναι υποστρώματα των OAT1/3 (π.χ., μεθοτρεξάτη).

Με βάση το *in vitro* και το κλινικό προφίλ φαρμακευτικής αλληλεπίδρασης, η καμποτεγκραβίρη δεν αναμένεται να μεταβάλλει τις συγκεντρώσεις άλλων αντιρετροϊκών φαρμάκων, συμπεριλαμβανομένων των αναστολέων πρωτεάσης, των νουκλεοσιδικών αναστολέων της ανάστροφης μεταγραφάσης, των μη νουκλεοσιδικών αναστολέων της ανάστροφης μεταγραφάσης, των αναστολέων της ιντεγκράσης, των αναστολέων εισόδου και του ibalizumab.

Τα δεδομένα για τη φαρμακευτική αλληλεπίδραση που παρέχονται στον Πίνακα 2 έχουν ληφθεί από μελέτες με από του στόματος χορηγούμενη καμποτεγκραβίρη (η αύξηση υποδεικνύεται με το «↑», η ελάττωση υποδεικνύεται με το «↓», η μηδενική μεταβολή υποδεικνύεται με το «↔»), η περιοχή κάτω από την καμπύλη συγκέντρωσης-χρόνου δηλώνεται ως «AUC», η μέγιστη παρατηρούμενη συγκέντρωση δηλώνεται ως « C_{max} » και η συγκέντρωση στο τέλος του δοσολογικού μεσοδιαστήματος δηλώνεται ως «Cτ»).

Πίνακας 2 Φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις

Φαρμακευτικά προϊόντα ανά θεραπευτική κατηγορία	Αλληλεπίδραση Γεωμετρική μέση μεταβολή (%)	Συστάσεις όσον αφορά τη συγχορήγηση
<i>Αντι-ιικά φαρμακευτικά προϊόντα κατά του HIV-1</i>		
Μη νουκλεοσιδικός αναστολέας της ανάστροφης μεταγραφάσης: Ετραβιρίνη	Καμποτεγκραβίρη ↔ AUC ↑ 1% C_{max} ↑ 4% Cτ ↔ 0%	Η ετραβιρίνη δεν μετέβαλε σημαντικά τη συγκέντρωση της καμποτεγκραβίρης στο πλάσμα. Η χρειάζεται προσαρμογή της δόσης των δισκίων Vocabria.
Μη νουκλεοσιδικός αναστολέας της ανάστροφης μεταγραφάσης: Ριλπιβιρίνη	Καμποτεγκραβίρη ↔ AUC ↑ 12% C_{max} ↑ 5% Cτ ↑ 14% Ριλπιβιρίνη ↔ AUC ↓ 1% C_{max} ↓ 4% Cτ ↓ 8%	Η ριλπιβιρίνη δεν μετέβαλε σημαντικά τη συγκέντρωση της καμποτεγκραβίρης στο πλάσμα. Δεν χρειάζεται προσαρμογή της δόσης των δισκίων Vocabria κατά τη συγχορήγηση με ριλπιβιρίνη.
<i>Αντιεπιληπτικοί παράγοντες</i>		
Καρβαμαζεπίνη Οξκαρβαζεπίνη Φαινυτοΐνη Φαινοβαρβιτάλη	Καμποτεγκραβίρη ↓	Οι επαγωγείς των μεταβολικών ενζύμων ενδέχεται να μειώσουν σημαντικά τις συγκεντρώσεις της καμποτεγκραβίρης στο πλάσμα. Η ταυτόχρονη χρήση αντενδείκνυται (βλ. παράγραφο 4.3).

<i>Αντιόξινα</i>		
Αντιόξινα (π.χ., μαγνήσιο, αργίλιο ή ασβέστιο)	Καμποτεγκραβίρη ↓	Η συγχορήγηση αντιόξινων συμπληρωμάτων έχει τη δυνατότητα να μειώσει την απορρόφηση της από στόματος χορηγούμενης καμποτεγκραβίρης και δεν έχει μελετηθεί. Τα αντιόξινα προϊόντα που περιέχουν πολυσθενή κατιόντα συνιστάται να χορηγούνται τουλάχιστον 2 ώρες πριν ή 4 ώρες μετά τη λήψη του Vocabria από στόματος (βλ. παράγραφο 4.4).
<i>Αντιμυκοβακτηριακοί παράγοντες</i>		
Ριφαμπικίνη	Καμποτεγκραβίρη ↓ AUC ↓ 59% C _{max} ↓ 6%	Η ριφαμπικίνη μείωσε σημαντικά τη συγκέντρωση της καμποτεγκραβίρης στο πλάσμα, γεγονός που είναι πιθανό να οδηγήσει σε απώλεια θεραπευτικής επίδρασης. Δεν έχουν θεσπιστεί δοσολογικές συστάσεις για τη συγχορήγηση του Vocabria με ριφαμπικίνη και η συγχορήγηση του Vocabria με ριφαμπικίνη αντενδείκνυται (βλ. παράγραφο 4.3).
Ριφαπεντίνη	Καμποτεγκραβίρη ↓	Η ριφαπεντίνη ενδέχεται να μειώσει σημαντικά τις συγκεντρώσεις της καμποτεγκραβίρης στο πλάσμα. Η ταυτόχρονη χρήση αντενδείκνυται (βλ. παράγραφο 4.3).
Ριφαμπουτίνη	Καμποτεγκραβίρη ↓ AUC ↓ 21% C _{max} ↓ 17% C _t ↓ 26%	Η ριφαμπουτίνη δεν μετέβαλε σημαντικά τη συγκέντρωση της καμποτεγκραβίρης στο πλάσμα. Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης. Πριν από την έναρξη της από στόματος χορηγούμενης θεραπείας με καμποτεγκραβίρη, θα πρέπει να ανατρέχετε στις πληροφορίες συνταγογράφησης της ενέσιμης καμποτεγκραβίρης σχετικά με την ταυτόχρονη χρήση με ριφαμπουτίνη.
<i>Από στόματος λαμβανόμενα αντισυλληπτικά</i>		
Αιθινυλοιστραδιόλη (EE) και λεβονοργεστρέλη (LNG)	EE ↔ AUC ↑ 2% C _{max} ↓ 8% C _t ↔ 0% LNG ↔ AUC ↑ 12% C _{max} ↑ 5% C _t ↑ 7%	Η καμποτεγκραβίρη δεν μετέβαλε τις συγκεντρώσεις της αιθινυλοιστραδιόλης και της λεβονοργεστρέλης στο πλάσμα σε κλινικά σημαντικό βαθμό. Δεν χρειάζεται προσαρμογή της δόσης των από στόματος λαμβανόμενων αντισυλληπτικών κατά τη συγχορήγηση με τα δισκία Vocabria.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Είναι περιορισμένα τα κλινικά δεδομένα σχετικά με τη χρήση της καμποτεγκραβίρης σε έγκυο γυναίκα. Η επίδραση του Vocabria στην εγκυμοσύνη στον άνθρωπο είναι άγνωστη.

Η καμποτεγκραβίρη δεν ήταν τερατογόνος όταν μελετήθηκε σε κυοφορούντες αρουραίους και κουνέλια αλλά, με έκθεση μεγαλύτερη από εκείνη της θεραπευτικής δόσης παρατηρήθηκε τοξικότητα στην αναπαραγωγική ικανότητα στα ζώα (βλ. παράγραφο 5.3). Η αντίστοιχη σημασία για την εγκυμοσύνη στον άνθρωπο δεν είναι γνωστή.

Τα δισκία Vocabria δεν συνιστώνται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης εκτός εάν το αναμενόμενο όφελος δικαιολογεί τον δυνητικό κίνδυνο για το έμβρυο.

Θηλασμός

Αναμένεται ότι η καμποτεγκραβίρη θα απεκκρίνεται στο μητρικό γάλα με βάση δεδομένα σε ζώα, αν και αυτό δεν έχει επιβεβαιωθεί στους ανθρώπους.

Συνιστάται οι γυναίκες που ζούν με τον ιό HIV να μην θηλάζουν τα βρέφη τους προκειμένου να αποφευχθεί η μετάδοση του ιού HIV.

Γονιμότητα

Δεν υπάρχουν δεδομένα σχετικά με τις επιδράσεις της καμποτεγκραβίρης στην ανδρική ή τη γυναικεία γονιμότητα. Μελέτες σε ζώα δεν υποδεικνύουν επίδραση της καμποτεγκραβίρης στην ανδρική ή τη γυναικεία γονιμότητα (βλ. παράγραφο 5.3).

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται ότι έχει αναφερθεί ζάλη, κόπωση και υπνηλία κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το Vocabria. Όταν εξετάζεται η ικανότητα οδήγησης ή χειρισμού μηχανημάτων του ασθενούς θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη η κλινική κατάσταση του ασθενούς και το προφίλ ανεπιθύμητων ενεργειών του Vocabria.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Σύνοψη του προφίλ ασφαλείας

Οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες (AE) ήταν κεφαλαλγία και πυρεξία⁴. Οι SCAR SJS και TEN έχουν αναφερθεί σε σχέση με τη χορήγηση καμποτεγκραβίρης (βλ. παράγραφο 4.4).

Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες (AR) που προσδιορίστηκαν για την καμποτεγκραβίρη και τη ριλπιβιρίνη καταγράφονται στον Πίνακα 3 ανά κατηγορία συστήματος οργάνων και συχνότητας. Οι συχνότητες ορίζονται ως εξής: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1\,000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10\,000$ έως $< 1/1\,000$) και πολύ σπάνιες ($< 1/10\,000$).

Πίνακας 3 Περίληψη των ανεπιθύμητων ενεργειών σε πίνακα¹

Κατηγορία συστήματος οργάνων (SOC) σύμφωνα με το MedDRA	Κατηγορία συχνότητας	AR για το σχήμα Vocabria + ριλπιβιρίνη
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	Όχι συχνές	Υπερευαισθησία*
Ψυχιατρικές διαταραχές	Συχνές	Κατάθλιψη Άγχος Ανώμαλα όνειρα Αϋπνία
	Όχι συχνές	Απόπειρα αυτοκτονίας; Ιδεασμός αυτοκτονίας (ιδιαίτερα σε ασθενείς με προϋπάρχον ιστορικό ψυχιατρικής νόσου)

Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Πολύ συχνές	Κεφαλαλγία
	Συχνές	Ζάλη
	Όχι συχνές	Υπνηλία
Γαστρεντερικές διαταραχές	Συχνές	Ναυτία Έμετος Κοιλιακό άλγος ² Μετεωρισμός Διάρροια
Ηπατοχολικές διαταραχές	Όχι συχνές	Ηπατοτοξικότητα
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Συχνές	Εξάνθημα ³
	Όχι συχνές	Κνίδωση* Αγγειοοίδημα*
	Πολύ συχνές	Σύνδρομο Stevens-Johnson*, τοξική επιδερμική νεκρόλυση*
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	Συχνές	Μυαλγία
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις στη θέση χορήγησης	Πολύ συχνές	Πυρεξία ⁴
	Συχνές	Κόπωση Εξασθένιση Αίσθημα κακουχίας
Παρακλινικές εξετάσεις	Συχνές	Σωματικό βάρος αυξημένο
	Όχι συχνές	Τρανσαμινάσες αυξημένες Χολερυθρόνη αίματος αυξημένη

¹ Η συχνότητα των αναγνωρισμένων ΑΕ βασίζεται σε όλες τις αναφερόμενες εμφανίσεις των συμβάντων και δεν περιορίζεται σε αυτές που θεωρούνται τουλάχιστον πιθανώς σχετικές από τον ερευνητή.

² Το κοιλιακό άλγος περιλαμβάνει τους ακόλουθους ομαδοποιημένους προτιμώμενους όρους κατά MedDRA: άλγος άνω κοιλιακής χώρας.

³ Το εξάνθημα περιλαμβάνει τους ακόλουθους ομαδοποιημένους προτιμώμενους όρους κατά MedDRA: εξάνθημα, ερυθρηματώδες εξάνθημα, γενικευμένο εξάνθημα, κηλιδώδες εξάνθημα, κηλιδοβλατιδώδες εξάνθημα, ιλαροειδές εξάνθημα, βλατιδώδες εξάνθημα, κνησμώδες εξάνθημα.

⁴ Η πυρεξία περιλαμβάνει τους ακόλουθους ομαδοποιημένους προτιμώμενους όρους κατά MedDRA: αίσθηση θερμού, αυξημένη θερμοκρασία σώματος.

* Παρακαλείσθε να ανατρέξετε στην παράγραφο 4.4

Το συνολικό προφίλ ασφάλειας στην Εβδομάδα 96 και την Εβδομάδα 124 στη μελέτη FLAIR ήταν σύμφωνο με αυτό που παρατηρήθηκε την Εβδομάδα 48, χωρίς να εντοπιστούν νέα ευρήματα ασφάλειας. Στη φάση επέκτασης της μελέτης FLAIR, η έναρξη του σχήματος ένεσης CAB LA + RPV LA απευθείας με ένεση δεν εντόπισε νέες ανησυχίες σχετικά με την ασφάλεια που σχετίζονται με την παράλειψη της εισαγωγικής φάσης χορήγησης από του στόματος (βλ. παράγραφο 5.1).

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Σωματικό βάρος αυξημένο

Στο χρονικό σημείο της Εβδομάδας 48, οι συμμετέχοντες στις μελέτες FLAIR και ATLAS, οι οποίοι έλαβαν Vocabria συν ριλιπιρίνη, παρουσίασαν διάμεση αύξηση του σωματικού βάρους κατά 1,5 kg. Οι συμμετέχοντες που συνέχισαν την τρέχουσα αντιρετροϊκή θεραπεία τους (CAR)

παρουσίασαν διάμεση αύξηση του σωματικού βάρους κατά 1kg (συγκεντρωτική ανάλυση). Στις επιμέρους μελέτες FLAIR και ATLAS, η διάμεση αύξηση του σωματικού βάρους στα σκέλη θεραπείας με Vocabria συν ριλιβιρίνη ήταν 1,3 kg και 1,8 kg, αντίστοιχα, συγκριτικά με 1,5 kg και 0,3 kg στα σκέλη του CAR.

Στο χρονικό σημείο της εβδομάδας 48, η διάμεση αύξηση του σωματικού βάρους στη μελέτη ATLAS-2M σε αμφοτέρω τα σκέλη της μηνιαίας και διμηνιαίας χορήγησης του συνδυασμού Vocabria συν ριλιβιρίνη ήταν 1,0 kg.

Μεταβολές στις βιοχημικές εργαστηριακές εξετάσεις

Παρατηρήθηκαν μικρές, μη προοδευτικές αυξήσεις στην ολική χολερυθρίνη (χωρίς κλινικό ίκτερο) με τη θεραπεία με Vocabria συν ριλιβιρίνη. Αυτές οι μεταβολές δεν θεωρούνται κλινικά σημαντικές καθώς αντικατοπτρίζουν πιθανώς τον ανταγωνισμό ανάμεσα στην καμποτεγκραβίρη και τη μη συζευγμένη χολερυθρίνη σε ένα κοινό μονοπάτι κάθαρσης (UGT1A1).

Παρατηρήθηκαν αυξημένες τιμές τρανσαμινασών (ALT/AST) σε άτομα που λάμβαναν Vocabria συν ριλιβιρίνη κατά τη διάρκεια των κλινικών μελετών. Αυτές οι αυξήσεις αποδόθηκαν κυρίως σε οξεία ιογενή ηπατίτιδα. Λίγοι συμμετέχοντες που έλαβαν θεραπεία από του στόματος εμφάνισαν αυξήσεις των τρανσαμινασών, οι οποίες αποδόθηκαν σε πιθανολογούμενη ηπατοτοξικότητα σχετιζόμενη με το φάρμακο. Αυτές οι μεταβολές ήταν αναστρέψιμες με τη διακοπή της θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.4).

Αυξημένες λιπάσες παρατηρήθηκαν κατά τη διάρκεια κλινικών δοκιμών με Vocabria συν ριλιβιρίνη. Οι αυξήσεις λιπάσης βαθμού 3 και 4 σημειώθηκαν σε υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης με Vocabria συν ριλιβιρίνη σε σύγκριση με την τρέχουσα θεραπεία (CAR). Αυτές οι αυξήσεις ήταν γενικά ασυμπτωματικές και δεν οδήγησαν σε διακοπή του Vocabria συν ριλιβιρίνη. Στη μελέτη ATLAS-2M έχει αναφερθεί ένα περιστατικό θανατηφόρου παγκρεατίτιδας με αύξηση λιπάσης Βαθμού 4 και παράγοντες σύγχυσης (συμπεριλαμβανομένου του ιστορικού παγκρεατίτιδας), για το οποίο δεν μπορεί να αποκλειστεί η αιτιότητα στο σχήμα ένεσης.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Με βάση δεδομένα από την ανάλυση της εβδομάδας 16 (Κοόρτη 1C, n=30) και της εβδομάδας 24 ((Κοόρτη 2, n=144) της μελέτης MOCHA (IMPAACT 2017, δεν εντοπίστηκαν νέες ανησυχίες για την ασφάλεια σε εφήβους (ηλικίας τουλάχιστον 12 ετών και βάρους 35 kg ή περισσότερο) όταν συγκρίθηκαν με το καθιερωμένο προφίλ ασφαλείας στους ενήλικες.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Δεν υπάρχει ειδική θεραπεία για την υπερδοσολογία με Vocabria. Αν συμβεί υπερδοσολογία, ο ασθενής θα πρέπει να αντιμετωπιστεί υποστηρικτικά με κατάλληλη παρακολούθηση αναλόγως των αναγκών.

Η καμποτεγκραβίρη είναι γνωστό ότι συνδέεται σε υψηλό βαθμό με πρωτεΐνες στο πλάσμα. Ως εκ τούτου, η αιμοδιύλιση δεν είναι πιθανό να βοηθήσει στην απομάκρυνση του φαρμακευτικού προϊόντος από τον οργανισμό.

5. ΦΑΡΜΟΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντι-ιικό για συστηματική χρήση, αναστολείς ιντεγκράσης, κωδικός ATC: J05AJ04

Μηχανισμός δράσης

Η καμποτεγκραβίρη αναστέλλει την ιντεγκράση του HIV μέσω σύνδεσης στην ενεργό θέση της ιντεγκράσης και παρεμπόδισης του σταδίου μεταφοράς του κλώνου κατά την ενσωμάτωση του ρετροϊκού δεσοξυριβονουκλεϊκού οξέος (DNA) που είναι απαραίτητο για τον κύκλο αντιγραφής του ιού HIV.

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Αντι-ιική δράση σε καλλιέργεια κυττάρων

Η καμποτεγκραβίρη παρουσίασε αντι-ιική δράση έναντι εργαστηριακών στελεχών του HIV-1 φυσικού τύπου με μέση συγκέντρωση καμποτεγκραβίρης απαραίτητη για τη μείωση των τιμών της ιικής αντιγραφής κατά 50% (EC_{50}) της τάξεως των 0,22 nM στα μονοπύρηνια κύτταρα περιφερικής κυκλοφορίας (PBMNC), 0,74 nM στα 293T κύτταρα και 0,57 nM στα MT-4 κύτταρα. Η καμποτεγκραβίρη επέδειξε αντι-ιική δράση σε καλλιέργεια κυττάρων έναντι ενός πάνελ 24 κλινικά απομονωμένων στελεχών HIV-1 (τρία από κάθε έναν από τους υποτύπους A, B, C, D, E, F και G της ομάδας M και 3 της ομάδας O) με τιμές EC_{50} που κυμαίνονται από 0,02 nM έως 1,06 nM για τον HIV-1. Οι τιμές EC_{50} της καμποτεγκραβίρης έναντι τριών κλινικά απομονωμένων στελεχών του HIV-2 κυμαίνονταν από 0,10 nM έως 0,14 nM. Δεν διατίθενται κλινικά δεδομένα για ασθενείς με HIV-2.

Αντι-ιική δράση σε συνδυασμό με άλλα αντι-ιικά φάρμακα

Κανένα φάρμακο με εγγενή δράση κατά του HIV δεν ήταν ανταγωνιστικό έναντι της αντιρετροϊκής δράσης της καμποτεγκραβίρης (διενεργήθηκαν *in vitro* αξιολογήσεις σε συνδυασμό με ριλπιβιρίνη, λαμβουδίνη, τενοφοβίρη και εμτρισταβίνη).

Αντοχή in vitro

Απομόνωση από HIV-1 φυσικού τύπου και δράση έναντι ανθεκτικών στελεχών: Κατά τη διέλευση του στελέχους ΠΙΒ διάρκειας 112 ημερών δεν παρατηρήθηκαν ιοί με αύξηση της EC_{50} της καμποτεγκραβίρης >10 φορές. Μετά τη διέλευση HIV-1 φυσικού τύπου (με πολυμορφισμό T124A) παρουσία καμποτεγκραβίρης, προέκυψαν οι ακόλουθες μεταλλάξεις της ιντεγκράσης (IN): Q146L (εύρος πολλαπλάσιου [ΕΠ] της μεταβολής 1,3-4,6), S153Y (εύρος πολλαπλάσιου της μεταβολής 2,8-8,4) και I162M (ΕΠ = 2,8). Όπως αναφέρθηκε παραπάνω, η ανίχνευση του T124A αποτελεί επιλογή μίας προϋπάρχουσας παραλλαγής μειοψηφίας που δεν παρουσιάζει διαφορετική ευαισθησία στην καμποτεγκραβίρη. Καμία υποκατάσταση αμινοξέων στην περιοχή της ιντεγκράσης δεν επιλέχτηκε κατά τη διέλευση του κλώνου NL-432 του HIV-1 φυσικού τύπου παρουσία 6,4 nM καμποτεγκραβίρης έως την Ημέρα 56.

Μεταξύ των πολλαπλών μεταλλαγμένων στελεχών, το υψηλότερο ΕΠ παρατηρήθηκε με τα στελέχη που περιέχουν τη μετάλλαξη Q148K ή Q148R. Οι E138K/Q148H που οδήγησαν σε μείωση της ευαισθησίας στην καμποτεγκραβίρη κατά 0,92 φορές, αλλά οι E138K/Q148R οδήγησαν σε μείωση της ευαισθησίας κατά 12 φορές και οι E138K/Q148K οδήγησαν σε μείωση της ευαισθησίας στην καμποτεγκραβίρη κατά 81 φορές. Οι G140C/Q148R και G140S/Q148R οδήγησαν σε μείωση της ευαισθησίας στην καμποτεγκραβίρη κατά 22 και 12 φορές, αντίστοιχα. Παρότι η N155H δεν μετέβαλε την ευαισθησία στην καμποτεγκραβίρη, οι N155H/Q148R οδήγησαν σε μείωση της ευαισθησίας στην καμποτεγκραβίρη κατά 61 φορές. Άλλα πολλαπλά μεταλλαγμένα στελέχη που οδήγησαν σε FC μεταξύ 5 και 10, είναι τα εξής: T66K/L74M (FC=6,3), G140S/Q148K (FC=5,6), G140S/Q148H (FC=6,1) και E92Q/N155H (FC=5,3).

Αντοχή in vivo

Ο αριθμός των ατόμων που πληρούσαν τα κριτήρια Επιβεβαιωμένης Ιολογικής Αποτυχίας (CVF) ήταν μικρός στη συγκεντρωτική ανάλυση των μελετών FLAIR και ATLAS. Στη συγκεντρωτική ανάλυση, υπήρχαν 7 περιπτώσεις CVF υπό θεραπεία με καμποτεγκραβίρη συν ριλπιβιρίνη (7/591, 1,2%) και 7 περιπτώσεις CVF υπό το τρέχον αντιρετροϊκό σχήμα (7/591, 1,2%). Οι τρεις περιπτώσεις CVF υπό θεραπεία με καμποτεγκραβίρη συν ριλπιβιρίνη στη μελέτη FLAIR με δεδομένα αντοχής είχαν Υπότυπο A1. Επιπλέον, 2 από τις 3 περιπτώσεις CVF είχαν εμφανιζόμενη κατά τη θεραπεία μετάλλαξη υποκατάστασης Q148R σχετιζόμενη με αντοχή στους αναστολείς ιντεγκράσης, ενώ μία από τις τρεις είχε G140R με μειωμένη φαινοτυπική ευαισθησία στην καμποτεγκραβίρη. Και οι 3 περιπτώσεις CVF είχαν μία μετάλλαξη υποκατάστασης σχετιζόμενη με αντοχή στη ριλπιβιρίνη: K101E, E138E/A/K/T ή E138K, και δύο από τις τρεις επέδειξαν μειωμένη φαινοτυπική ευαισθησία στη ριλπιβιρίνη. Οι 3 περιπτώσεις CVF στη μελέτη ATLAS είχαν υπότυπο A, A1 και AG. Μία από τις τρεις περιπτώσεις CVF έφερε την σχετιζόμενη με την αντοχή σε INI υποκατάσταση N155H κατά την αποτυχία με μειωμένη φαινοτυπική ευαισθησία στην καμποτεγκραβίρη. Και οι τρεις περιπτώσεις CVF είχαν μία υποκατάσταση σχετιζόμενη με αντοχή στη ριλπιβιρίνη κατά την αποτυχία: E138A, E138E/K ή E138K, και επέδειξαν μειωμένη φαινοτυπική ευαισθησία στη ριλπιβιρίνη. Σε δύο από αυτές τις τρεις περιπτώσεις CVF, οι σχετιζόμενες με αντοχή στη ριλπιβιρίνη υποκαταστάσεις που παρατηρήθηκαν κατά την αποτυχία παρατηρήθηκαν επίσης και σε υλικό PBMC HIV-1 DNA στην έναρξη της μελέτης. Η έβδομη περίπτωση CVF (FLAIR) δεν έλαβε ποτέ ένεση.

Οι μεταλλάξεις υποκατάστασης οι οποίες σχετίστηκαν με αντοχή στη μακράς δράσης ένεση καμποτεγκραβίρης και παρατηρήθηκαν στη συγκεντρωτική ανάλυση των μελετών ATLAS και FLAIR ήταν οι G140R (n=1), Q148R (n=2) και N155H (n=1).

Στη μελέτη ATLAS-2M, 10 άτομα πληρούσαν τα κριτήρια για CVF μέχρι την Εβδομάδα 48: 8 άτομα (1,5%) στο σκέλος Q8W και 2 άτομα (0,4%) στο σκέλος Q4W. Οκτώ άτομα πληρούσαν τα κριτήρια CVF κατά το χρονικό σημείο της Εβδομάδας 24 ή πριν από αυτό.

Κατά την έναρξη της μελέτης στο σκέλος Q8W, 5 άτομα είχαν τις σχετιζόμενες με αντοχή στη ριλπιβιρίνη μεταλλάξεις Y181Y/C + H221H/Y, Y188Y/F/H/L, Y188L, E138A ή E138E/A και 1 άτομο είχε τη μετάλλαξη αντοχής στην καμποτεγκραβίρη G140G/R (επιπρόσθετα στην προαναφερθείσα σχετιζόμενη με αντοχή στη ριλπιβιρίνη μετάλλαξη Y188Y/F/H/L). Κατά το χρονικό σημείο της υποπτευόμενης ιολογικής αποτυχίας (SVF) στο σκέλος Q8W, 6 άτομα είχαν σχετιζόμενες με αντοχή στη ριλπιβιρίνη μεταλλάξεις με 2 άτομα με προσθήκη K101E και 1 άτομο με προσθήκη E138E/K από την έναρξη της μελέτης έως το χρονικό σημείο SVF. Το ΕΠγια τη ριλπιβιρίνη ήταν άνω του βιολογικού ορίου για 7 άτομα και κυμαινόταν από 2,4 έως 15. Πέντε από τα 6 άτομα με μετάλλαξη υποκατάστασης σχετιζόμενη με αντοχή στη ριλπιβιρίνη είχαν επίσης τις μεταλλάξεις υποκατάστασης σχετιζόμενες με αντοχή στους INSTI N155H (n=2), Q148R, Q148Q/R+N155N/H (n=2). Η σχετιζόμενη με αντοχή μετάλλαξη υποκατάστασης στους INSTI L74I παρατηρήθηκε σε 4/7 άτομα. Η γονοτυπική και φαινοτυπική δοκιμασία ιντεγκράσης δεν ήταν επιτυχής για ένα άτομο, ενώ για ένα άλλο άτομο δεν ήταν διαθέσιμος ο φαινότυπος καμποτεγκραβίρης. Οι FC για τα άτομα στο σκέλος Q8W κυμαίνονταν από 0,6 έως 9,1 για την καμποτεγκραβίρη, 0,8 έως 2,2 για τη ντολουτεγκραβίρη και 0,8 έως 1,7 για τη μπικτεγκραβίρη.

Στο σκέλος Q4W, κανένα άτομο δεν είχε μεταλλάξεις υποκατάστασης σχετιζόμενες με αντοχή στη ριλπιβιρίνη ή σε INSTI στην έναρξη της μελέτης. Ένα άτομο είχε την NNRTI μετάλλαξη υποκατάστασης G190Q σε συνδυασμό με τον NNRTI πολυμορφισμό V189I. Στο χρονικό σημείο SVF, ένα άτομο είχε τις σχετιζόμενες με αντοχή στη ριλπιβιρίνη μεταλλάξεις K101E + M230L υπό θεραπεία και το άλλο διατήρησε τις NNRTI υποκαταστάσεις G190Q + V189I με προσθήκη της V179V/I. Και τα δύο άτομα εμφάνισαν μειωμένη φαινοτυπική ευαισθησία στη ριλπιβιρίνη. Και τα δύο άτομα είχαν επίσης σχετιζόμενες με αντοχή σε INSTI μεταλλάξεις, είτε Q148R + E138E/K είτε N155N/H στο SVF και 1 άτομο είχε μειωμένη ευαισθησία στην καμποτεγκραβίρη. Κανένα άτομο δεν είχε την μετάλλαξη υποκατάστασης L74I στις INIs. Οι FC για τα άτομα στο σκέλος Q4W ήταν

1,8 και 4,6 για την καμποτεγκραβίρη, 1,0 και 1,4 για τη ντολουτεγκραβίρη και 1,1 και 1,5 για τη μικτητεγκραβίρη.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Ενήλικες

Η αποτελεσματικότητα της καμποτεγκραβίρης μαζί με την ριλπιβιρίνη έχει αξιολογηθεί σε δύο Φάσης ΙΙΙ, τυχαιοποιημένες, πολυκεντρικές, ελεγχόμενες με δραστικό παράγοντα, παράλληλων σκελών, ανοικτές μελέτες μη κατωτερότητας, τις FLAIR (μελέτη 201584) και ATLAS (μελέτη 201585). Η κύρια ανάλυση διεξήχθη αφότου όλοι οι ασθενείς ολοκλήρωσαν την επίσκεψη της Εβδομάδας 48 ή διέκοψαν πρόωρα τη συμμετοχή στη μελέτη.

Ιολογικά κατεσταλμένοι ασθενείς (υπό προηγούμενο σχήμα εμπεριέχοντας τη ντολουτεγκραβίρη για 20 εβδομάδες)

Στη μελέτη FLAIR, 629 πρωτοθεραπευόμενοι με αντιρετροϊκή θεραπεία (ART) συμμετέχοντες με λοίμωξη από τον HIV-1 έλαβαν σχήμα που περιείχε τον αναστολέα της μεταφοράς κλώνων ντετεγκράσης (INSTI) ντολουτεγκραβίρη για 20 εβδομάδες (ντολουτεγκραβίρη/αβακαβίρη/λαμιβουδίνη ή ντολουτεγκραβίρη συν 2 άλλους νουκλεοσιδικούς αναστολείς της ανάστροφης μεταγραφάσης εάν οι ασθενείς ήταν θετικοί στο HLA-B*5701). Στη συνέχεια οι συμμετέχοντες που ήταν ιολογικά κατεσταλμένοι (HIV-1 RNA <50 αντίγραφα ανά mL, n=566) τυχαιοποιήθηκαν (1:1) σε λήψη σχήματος με καμποτεγκραβίρη συν ριλπιβιρίνη ή σε συνέχιση του τρέχοντος αντιρετροϊκού σχήματος (CAR). Οι συμμετέχοντες που τυχαιοποιήθηκαν σε λήψη σχήματος με καμποτεγκραβίρη συν ριλπιβιρίνη, ξεκίνησαν τη θεραπεία με εισαγωγική φάση από στόματος χορήγησης ενός δισκίου καμποτεγκραβίρης των 30 mg και ενός δισκίου ριλπιβιρίνης των 25 mg, ημερησίως, για τουλάχιστον 4 εβδομάδες, και ακολούθησε θεραπεία με ένεση καμποτεγκραβίρης (μήνας 1: ένεση 600 mg, από τον μήνα 2 και μετά: ένεση 400 mg) και ένεση ριλπιβιρίνης (μήνας 1: ένεση 900 mg, από τον μήνα 2 και μετά: ένεση 600 mg) κάθε μήνα για επιπλέον 44 εβδομάδες. Αυτή η μελέτη επεκτάθηκε στις 96 εβδομάδες.

Ιολογικά κατεσταλμένοι ασθενείς (σταθεροί υπό προηγούμενη ARV θεραπεία για τουλάχιστον 6 μήνες)
Στη μελέτη ATLAS, 616 ιολογικά κατεσταλμένοι (επί τουλάχιστον 6 μήνες) συμμετέχοντες (HIV-1 RNA <50 αντίγραφα ανά mL) με λοίμωξη από τον HIV-1 που είχαν λάβει προηγουμένως ART, τυχαιοποιήθηκαν (1:1) σε λήψη σχήματος με καμποτεγκραβίρη συν ριλπιβιρίνη ή σε συνέχιση του CAR. Οι συμμετέχοντες που τυχαιοποιήθηκαν σε λήψη σχήματος με καμποτεγκραβίρη συν ριλπιβιρίνη, ξεκίνησαν τη θεραπεία με εισαγωγική φάση από στόματος χορήγησης ενός δισκίου καμποτεγκραβίρης των 30 mg και ενός δισκίου ριλπιβιρίνης των 25 mg, ημερησίως, για τουλάχιστον 4 εβδομάδες, και ακολούθησε θεραπεία με ένεση καμποτεγκραβίρης (μήνας 1: ένεση 600 mg, από τον μήνα 2 και μετά: ένεση 400 mg) και ένεση ριλπιβιρίνης (μήνας 1: ένεση 900 mg, από τον μήνα 2 και μετά: ένεση 600 mg) κάθε μήνα για επιπλέον 44 εβδομάδες. Στη μελέτη ATLAS, το 50%, 17% και 33% των συμμετεχόντων λάμβαναν ένα τρίτο αρχικό φάρμακο από τις κατηγορίες των NNRTI, PI ή INI (αντίστοιχα) πριν από την τυχαιοποίηση και αυτό ήταν παρόμοιο μεταξύ των σκελών θεραπείας.

Συγκεντρωτικά δεδομένα

Στην έναρξη, στη συγκεντρωτική ανάλυση, στο σκέλος της καμποτεγκραβίρης συν ριλπιβιρίνη, η διάμεση ηλικία των συμμετεχόντων ήταν 38 έτη, το 27% ήταν γυναίκες, το 27% ήταν μη λευκοί, το 1% ήταν ≥65 ετών και το 7% είχαν αριθμό CD4+ κυττάρων κάτω από 350 κύτταρα ανά mm³. Αυτά τα χαρακτηριστικά ήταν παρόμοια μεταξύ των σκελών θεραπείας.

Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο και των δύο μελετών ήταν το ποσοστό των συμμετεχόντων με HIV-1 RNA στο πλάσμα ≥ 50 αντίγραφα/mL την εβδομάδα 48 (αλγόριθμος Snapshot για τον πληθυσμό ITT-E).

Σε μία συγκεντρωτική ανάλυση των δύο βασικών μελετών, ο συνδυασμός καμποτεγκραβίρης και ριλπιβιρίνης ήταν μη κατώτερος της τρέχουσας θεραπείας (CAR) όσον αφορά το ποσοστό των συμμετεχόντων με HIV-1 RNA στο πλάσμα ≥ 50 c/mL (1,9% και 1,7% αντίστοιχα) την

Εβδομάδα 48. Η προσαρμοσμένη θεραπευτική διαφορά ανάμεσα στο συνδυασμό καμποτεγκραβίρης και ριλπιβιρίνης και της CAR (0,2, 95% CI: -1,4, 1,7) για τη συγκεντρωτική ανάλυση πληρούσε το κριτήριο μη κατωτερότητας (ανώτερο όριο του 95% CI μικρότερο από 4%).

Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο και άλλες εκβάσεις την εβδομάδα 48, συμπεριλαμβανομένων εκβάσεων βάσει κύριων παραγόντων αναφοράς, για τις μελέτες FLAIR και ATLAS, παρουσιάζονται στους Πίνακες 4 και 5.

Πίνακας 4 **Ιολογικές εκβάσεις της τυχαιοποιημένης θεραπείας στις μελέτες FLAIR και ATLAS στις 48 εβδομάδες (ανάλυση Snapshot)**

	FLAIR		ATLAS		Συγκεντρωτικά δεδομένα	
	καμποτεγκρ αβίρη + RPV N=283	CAR N=283	καμποτεγκρ αβίρη + RPV N=308	CAR N=308	καμποτεγκρ αβίρη +RPV N=591	CAR N=591
HIV-1 RNA$\geq$50 αντίγ ραφα/mL† (%)	6 (2,1)	7 (2,5)	5 (1,6)	3 (1,0)	11 (1,9)	10 (1,7)
Θεραπευτική διαφορά, % (95% CI)*	-0,4 (-2,8,2,1)		0,7 (-1,2, 2,5)		0,2 (-1,4, 1,7)	
HIV-1 RNA <50 αντίγραφα /mL (%)	265 (93,6)	264 (93,3)	285 (92,5)	294 (95,5)	550 (93,1)	558 (94,4)
Θεραπευτική διαφορά, % (95% CI)*	0,4 (-3,7, 4,5)		-3,0 (-6,7, 0,7)		-1,4 (-4,1, 1,4)	
Χωρίς ιολογικά δεδομένα στο χρονικό παράθυρο της Εβδομάδας 48 (%)	12 (4,2)	12 (4,2)	18 (5,8)	11 (3,6)	30 (5,1)	23 (3,9)
Αίτια						
Διακοπή της συμμετοχής στη μελέτη/του φαρμάκου της μελέτης λόγω ανεπιθύμητου συμβάντος ή θανάτου (%)	8 (2,8)	2 (0,7)	11 (3,6)	5 (1,6)	19 (3,2)	7 (1,2)
Διακοπή της συμμετοχής στη μελέτη/του φαρμάκου της μελέτης για άλλους λόγους (%)	4 (1,4)	10 (3,5)	7 (2,3)	6 (1,9)	11 (1,9)	16 (2,7)
Ελλιπή δεδομένα στο χρονικό παράθυρο αλλά ο ασθενής παραμένει στη μελέτη (%)	0	0	0	0	0	0

* Προσαρμοσμένη ως προς τους παράγοντες διαστρωμάτωσης στην έναρξη.

† Περιλαμβάνονται συμμετέχοντες που διέκοψαν τη θεραπεία λόγω έλλειψης αποτελεσματικότητας, διέκοψαν τη θεραπεία ενώ δεν ήταν σε καταστολή.

N = Αριθμός συμμετεχόντων σε κάθε ομάδα θεραπείας, CI = διάστημα εμπιστοσύνης, CAR = τρέχον αντιρετροϊκό σχήμα.

Πίνακας 5 Ποσοστό συμμετεχόντων με HIV-1 RNA στο πλάσμα ≥ 50 αντίγραφα/mL την Εβδομάδα 48 σύμφωνα με τους κύριους παράγοντες αναφοράς (εκβάσεις Snapshot)

Παράγοντες αναφοράς		Συγκεντρωτικά δεδομένα από τις μελέτες FLAIR και ATLAS	
		καμποτεγκραβίρη+RPV N=591 n/N (%)	CAR N=591 n/N (%)
Αρχικές τιμές CD4+ (κύτταρα/ mm^3)	<350	0/42	2/54 (3,7)
	≥ 350 έως <500	5/120 (4,2)	0/117
	≥ 500	6/429 (1,4)	8 / 420 (1,9)
Φύλο	Άνδρες	6/429 (1,4)	9/423 (2,1)
	Γυναίκες	5/162 (3,1)	1/168 (0,6)
Φυλή	Λευκοί	9/430 (2,1)	7/408 (1,7)
	Μαύροι	2/109 (1,8)	3/133 (2,3)
	Αφρικανοί/Αμερικανοί Ασιάτες/άλλο	0/52	0/48
ΔΜΣ	<30 kg/m^2	6/491 (1,2)	8/488 (1,6)
	$\geq 30 \text{ kg/m}^2$	5/100 (5,0)	2/103 (1,9)
Ηλικία (έτη)	<50	9/492 (1,8)	8/466 (1,7)
	≥ 50	2/99 (2,0)	2/125 (1,6)
Αρχική αντι-ϊική θεραπεία κατά την τυχαιοποίηση	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)

ΔΜΣ= δείκτης μάζας σώματος

PI= αναστολέας πρωτεάσης

INI= αναστολέας ιντεγκράσης

NNRTI= μη νουκλεοσιδικός αναστολέας της ανάστροφης μεταγραφάσης

Σε αμφότερες τις μελέτες FLAIR και ATLAS, οι θεραπευτικές διαφορές με βάση τα χαρακτηριστικά των συμμετεχόντων (αριθμός CD4+ κυττάρων, φύλο, φυλή, ΔΜΣ, ηλικία, κατηγορία τρίτου παράγοντα στην έναρξη) ήταν συγκρίσιμες.

Εβδομάδα 96 FLAIR

Στη μελέτη FLAIR στις 96 Εβδομάδες, τα αποτελέσματα εξακολουθούσαν να είναι σε συμφωνία με τα αποτελέσματα των 48 Εβδομάδων. Το ποσοστό των συμμετεχόντων που είχαν HIV-1 RNA στο πλάσμα ≥ 50 c/mL στα σκέλη θεραπείας με καμποτεγκραβίρη συν ριλπιβιρίνη (n=283) και CAR (n=283) ήταν 3,2% και 3,2%, αντίστοιχα (προσαρμοσμένη θεραπευτική διαφορά ανάμεσα στο συνδυασμό καμποτεγκραβίρη συν ριλπιβιρίνη και το CAR [0,0, 95% CI: -2,9, 2,9]). Το ποσοστό των συμμετεχόντων που είχαν HIV-1 RNA στο πλάσμα <50 c/mL στα σκέλη θεραπείας με καμποτεγκραβίρη συν ριλπιβιρίνη και CAR ήταν 87% και 89%, αντίστοιχα (προσαρμοσμένη θεραπευτική διαφορά ανάμεσα στο συνδυασμό καμποτεγκραβίρη συν ριλπιβιρίνη και το CAR [-2,8, 95% CI: -8,2, 2,5])

Εβδομάδα 124 FLAIR Απευθείας στην ένεση έναντι εισαγωγικής φάσης με χορήγηση από του στόματος.

Στη μελέτη FLAIR, πραγματοποιήθηκε αξιολόγηση της ασφάλειας και της αποτελεσματικότητας την Εβδομάδα 124 για ασθενείς που επέλεξαν να αλλάξουν (την Εβδομάδα 100) από αβακαβίρη/ντολουτεγκραβίρη/λαμιβουδίνη σε καμποτεγκραβίρη συν ριλπιβιρίνη στη φάση επέκτασης. Στα άτομα δόθηκε η δυνατότητα εναλλαγής με ή χωρίς εισαγωγική φάση χορήγησης από του στόματος, δημιουργώντας μια ομάδα με εισαγωγική φάση από του στόματος (OLI) (n=121) και μια ομάδα απευθείας στην ένεση (DTI) (n=111).

Την Εβδομάδα 124, η αναλογία των ατόμων με HIV-1 RNA ≥ 50 αντίγραφα/mL ήταν 0,8% και 0,9% για τις ομάδες με εισαγωγική φάση από του στόματος και απευθείας στην ένεση αντίστοιχα. Τα ποσοστά της ιολογικής καταστολής (HIV-1 RNA < 50 c/mL) ήταν παρόμοια και στις δύο ομάδες OLI (93,4%) και DTI (99,1%).

Χορήγηση δόσης κάθε 2 μήνες

Ιολογικά κατεσταλμένοι ασθενείς (σταθεροί υπό προηγούμενη ARV θεραπεία για τουλάχιστον 6 μήνες)

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της ένεσης καμποτεγκραβίρης/ριλπιβιρίνης χορηγούμενης κάθε 2 μήνες έχουν αξιολογηθεί σε μία Φάσης IIIb, τυχαιοποιημένη, πολυκεντρική, παράλληλων σκελών, ανοικτή μελέτη μη κατωτερότητας, την ATLAS-2M (207966). Η κύρια ανάλυση διεξήχθη αφότου όλοι οι ασθενείς ολοκλήρωσαν την επίσκεψη της Εβδομάδας 48 ή διέκοψαν οριστικά τη συμμετοχή στη μελέτη.

Στη μελέτη ATLAS-2M, 1.045 ιολογικά κατεσταλμένοι συμμετέχοντες με λοίμωξη από HIV-1, οι οποίοι είχαν λάβει προηγουμένως ART, τυχαιοποιήθηκαν (1:1) σε λήψη σχήματος ενέσεων καμποτεγκραβίρης και ριλπιβιρίνης, χορηγούμενοκάθε 2 μήνες ή κάθε 1 μήνα. Οι συμμετέχοντες που δεν λάμβαναν αρχικά θεραπεία με καμποτεγκραβίρης/ριλπιβιρίνης, έλαβαν εισαγωγική θεραπεία από του στόματος που περιελάμβανε ένα δισκίο καμποτεγκραβίρης των 30 mg συν ένα δισκίο ριλπιβιρίνης των 25 mg, ημερησίως, επί τουλάχιστον 4 εβδομάδες. Οι συμμετέχοντες που τυχαιοποιήθηκαν σε μηνιαίες ενέσεις καμποτεγκραβίρης (μήνας 1: ένεση 600 mg, από τον μήνα 2 και μετά: ένεση 400 mg) και ενέσεις ριλπιβιρίνης (μήνας 1: ένεση 900 mg, από τον μήνα 2 και μετά: ένεση 600 mg), έλαβαν θεραπεία για 44 εβδομάδες επιπλέον. Οι συμμετέχοντες που τυχαιοποιήθηκαν σε ενέσεις καμποτεγκραβίρης κάθε 2 μήνες (ένεση 600 mg τους μήνες 1, 2, 4 και κάθε 2 μήνες μετέπειτα) και ενέσεις ριλπιβιρίνης (ένεση 900 mg τους μήνες 1, 2, 4 και κάθε 2 μήνες μετέπειτα) για 44 εβδομάδες επιπλέον. Πριν από την τυχαιοποίηση, το 63%, 13% και 24% των συμμετεχόντων έλαβαν καμποτεγκραβίρη συν ριλπιβιρίνη για 0 εβδομάδες, 1 έως 24 εβδομάδες και >24 εβδομάδες, αντιστοίχως.

Στην έναρξη, η διάμεση ηλικία των συμμετεχόντων ήταν 42 έτη, το 27% ήταν γυναίκες, το 27% ήταν μη λευκοί, το 4% ήταν ≥ 65 ετών και το 6% είχαν αριθμό CD4+ κυττάρων μικρότερο από 350 κύτταρα ανά mm³. Αυτά τα χαρακτηριστικά ήταν παρόμοια μεταξύ των σκελών θεραπείας. Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο της μελέτης ATLAS-2M ήταν το ποσοστό των συμμετεχόντων με HIV-1 RNA στο πλάσμα ≥ 50 c/mL την Εβδομάδα 48 (αλγόριθμος Snapshot για τον πληθυσμό ITT-E).

Στη μελέτη ATLAS-2M, ο συνδυασμός καμποτεγκραβίρης και ριλπιβιρίνης που χορηγήθηκε κάθε 2 μήνες ήταν μη κατώτερος από τον συνδυασμό καμποτεγκραβίρης και ριλπιβιρίνης που χορηγήθηκε κάθε μήνα όσον αφορά το ποσοστό των συμμετεχόντων με HIV-1 RNA στο πλάσμα ≥ 50 c/mL (1,7% και 1,0%, αντίστοιχα) την Εβδομάδα 48. Η προσαρμοσμένη θεραπευτική διαφορά ανάμεσα στη χορήγηση του συνδυασμού καμποτεγκραβίρης και ριλπιβιρίνης κάθε 2 μήνες και κάθε μήνα (0,8, 95% CI: -0,6, 2,2) πληρούσε το κριτήριο μη κατωτερότητας (άνώτερο όριο του 95% CI μικρότερο από 4%).

Πίνακας 6 Ιολογικές εκβάσεις της τυχαιοποιημένης θεραπείας στη μελέτη ATLAS-2M στις 48 Εβδομάδες (ανάλυση Snapshot)

	Χορήγηση δόσης κάθε 2 μήνες (Q8W)	Χορήγηση δόσης κάθε μήνα (Q4W)
	N=522 (%)	N=523 (%)
HIV-1 RNA$\geq$50 αντίγραφα/mL[†] (%)	9 (1,7)	5 (1,0)
Θεραπευτική διαφορά, % (95% CI)*	0,8 (-0,6, 2,2)	
HIV-1 RNA <50 αντίγραφα/mL (%)	492 (94,3)	489 (93,5)
Θεραπευτική διαφορά, % (95% CI)*	0,8 (-2,1, 3,7)	
Χωρίς ιολογικά δεδομένα στο χρονικό παράθυρο της εβδομάδας 48	21 (4,0)	29 (5,5)
Αίτια:		
Διακοπή της συμμετοχής στη μελέτη λόγω ΑΕ ή θανάτου (%)	9 (1,7)	13 (2,5)
Διακοπή της συμμετοχής στη μελέτη για άλλους λόγους (%)	12 (2,3)	16 (3,1)
Συμμετείχαν στη μελέτη, αλλά με ελλιπή δεδομένα κατά το χρονικό παράθυρο (%)	0	0

* Προσαρμοσμένη ως προς τους παράγοντες διαστρωμάτωσης στην έναρξη.

[†] Περιλαμβάνονται συμμετέχοντες που διέκοψαν τη θεραπεία λόγω έλλειψης αποτελεσματικότητας, διέκοψαν τη θεραπεία ενώ δεν ήταν σε καταστολή.

N = Αριθμός συμμετεχόντων σε κάθε ομάδα θεραπείας, CI = διάστημα εμπιστοσύνης, CAR = τρέχον αντιρετροϊκό σχήμα.

Πίνακας 7 Ποσοστό συμμετεχόντων με HIV-1 RNA στο πλάσμα $\geq$ 50 αντίγραφα/mL την Εβδομάδα 48 σύμφωνα με τους κύριους παράγοντες αναφοράς (εκβάσεις Snapshot)

Παράγοντες αναφοράς		Αριθμός συμμετεχόντων με HIV-1 RNA $\geq$ 50 c/mL/ Σύνολο αξιολογηθέντων συμμετεχόντων (%)	
		Χορήγηση δόσης κάθε 2 μήνες (Q8W)	Χορήγηση δόση κάθε μήνα (Q4W)
Αριθμός CD4+ κυττάρων στην έναρξη (κύτταρα/mm ³)	<350	1/ 35 (2,9)	1/ 27 (3,7)
	350 έως <500	1/ 96 (1,0)	0/ 89
	$\geq$ 500	7/391 (1,8)	4/407 (1,0)
Φύλο	Άνδρες	4/385 (1,0)	5/380 (1,3)
	Γυναίκες	5/137 (3,5)	0/143
Φυλή	Λευκοί	5/370 (1,4)	5/393 (1,3)
	Μη λευκοί	4/152 (2,6)	0/130

Παράγοντες αναφοράς		Αριθμός συμμετεχόντων με HIV-1 RNA ≥ 50 c/mL/ Σύνολο αξιολογηθέντων συμμετεχόντων (%)	
		Χορήγηση δόσης κάθε 2 μήνες (Q8W)	Χορήγηση δόση κάθε μήνα (Q4W)
	Μαύροι/Αφροαμερικανοί	4/101 (4,0)	0/90
	Μη μαύροι/Αφροαμερικανοί	5/421 (1,2)	5/421 (1,2)
ΔΜΣ	$<30 \text{ kg/m}^2$	3/409 (0,7)	3/425 (0,7)
	$\geq 30 \text{ kg/m}^2$	6/113 (5,3)	2/98 (2,0)
Ηλικία (έτη)	<35	4/137 (2,9)	1/145 (0,7)
	35 έως <50	3/242 (1,2)	2/239 (0,8)
	≥ 50	2/143 (1,4)	2/139 (1,4)
Προηγούμενη έκθεση σε CAB/RPV	Καμία	5/327 (1,5)	5/327 (1,5)
	1-24 εβδομάδες	3/69 (4,3)	0/68
	>24 εβδομάδες	1/126 (0,8)	0/128

ΔΜΣ= δείκτης μάζας σώματος

Στη μελέτη ATLAS-2M, οι θεραπευτικές διαφορές στο πρωτεύον καταληκτικό σημείο αναφορικά με τα χαρακτηριστικά στην έναρξη (αριθμός CD4+ λεμφοκυττάρων, φύλο, φυλή, ΔΜΣ, ηλικία και προηγούμενη έκθεση σε καμποτεγκραβίρη/ριλπιβιρίνη) δεν ήταν κλινικά σημαντικές.

Τα αποτελέσματα για την αποτελεσματικότητα την Εβδομάδα 96 είναι συμβατά με τα αποτελέσματα του πρωτεύοντος καταληκτικού σημείου την Εβδομάδα 48. Οι ενέσεις καμποτεγκραβίρης και ριλπιβιρίνης που χορηγούνται κάθε 2 μήνες δεν είναι κατώτερες από το σχήμα καμποτεγκραβίρης και ριλπιβιρίνης που χορηγείται κάθε μήνα. Το ποσοστό των ατόμων που είχαν HIV-1 RNA πλάσματος ≥ 50 c/mL την Εβδομάδα 96 στην καμποτεγκραβίρη και ριλπιβιρίνη κάθε 2 μήνες (n=522) και καμποτεγκραβίρη και ριλπιβιρίνη σε μηνιαία δόση (n=523) ήταν 2,1% και 1,1% αντίστοιχα (προσαρμοσμένη διαφορά θεραπείας μεταξύ καμποτεγκραβίρης και ριλπιβιρίνης κάθε 2 μήνες και μηνιαίας δόσης [1,0; 95% CI: -0,6, 2,5]). Το ποσοστό των ατόμων που είχαν HIV-1 RNA πλάσματος <50 c/mL την Εβδομάδα 96 στη δόση καμποτεγκραβίρης και ριλπιβιρίνη κάθε 2 μήνες και στη μηνιαία δόση καμποτεγκραβίρης και ριλπιβιρίνης ήταν 91% και 90,2% αντίστοιχα (προσαρμοσμένη διαφορά θεραπείας μεταξύ καμποτεγκραβίρης και ριλπιβιρίνης σε δόση κάθε 2 μήνες και σε μηνιαία δοσολογία [0,8, 95% CI: -2,8, 4,3]).

Τα αποτελέσματα για την αποτελεσματικότητα την Εβδομάδα 152 είναι συμβατά με τα αποτελέσματα του πρωτεύοντος καταληκτικού σημείου την Εβδομάδα 48 και την Εβδομάδα 96. Οι ενέσεις καμποτεγκραβίρης και ριλπιβιρίνης που χορηγούνται κάθε 2 μήνες δεν είναι κατώτερες από το σχήμα καμποτεγκραβίρης και ριλπιβιρίνης που χορηγείται κάθε μήνα. Σε μια ανάλυση ITT, το ποσοστό των ατόμων που είχαν HIV-1 RNA πλάσματος ≥ 50 c/mL την Εβδομάδα 152 σε δόση καμποτεγκραβίρη και ριλπιβιρίνη κάθε 2 μήνες (n=522) και καμποτεγκραβίρη και ριλπιβιρίνη μηνιαία δόση (n=523) ήταν 2,7% και 1,0% αντίστοιχα (προσαρμοσμένη διαφορά θεραπείας μεταξύ καμποτεγκραβίρης και ριλπιβιρίνης κάθε 2 μήνες δόσης και μηνιαίας δόσης [1,7; 95% CI: 0,1, 3,3]). Σε μια ανάλυση ITT, το ποσοστό των ατόμων που είχαν HIV-1 RNA πλάσματος <50 c/mL την Εβδομάδα 152 σε καμποτεγκραβίρη και ριλπιβιρίνη κάθε 2 μήνες και σε μηνιαία δόση καμποτεγκραβίρης και

ριλπιβιρίνης ήταν 87% και 86% αντίστοιχα (προσαρμοσμένη διαφορά θεραπείας μεταξύ καμποτεγκραβίρης και ριλπιβιρίνης σε δόση κάθε 2 μήνες και σε μηνιαία δοσολογία [1,5; 95% CI: -2,6, 5,6]).

Post-hoc αναλύσεις

Οι πολυπαραγοντικές αναλύσεις των συγκεντρωτικών δεδομένων των μελετών φάσης 3 (ATLAS έως τις 96 εβδομάδες, FLAIR έως τις 124 εβδομάδες και ATLAS-2M έως τις 152 εβδομάδες), εξέτασαν την επίδραση διαφόρων παραγόντων κινδύνου για CVF. Η ανάλυση παραγόντων (BFA) κατά την έναρξη εξέτασε τα ιικά χαρακτηριστικά και τα χαρακτηριστικά των συμμετεχόντων, και το δοσολογικό σχήμα, και η πολυμεταβλητή ανάλυση (MVA) περιελάμβανε τους παράγοντες κατά την έναρξη και ενσωμάτωσε τις προβλεπόμενες συγκεντρώσεις των φαρμάκων στο πλάσμα μετά την έναρξη της μελέτης στην CVF χρησιμοποιώντας αναδρομικό μοντέλο με διαδικασία επιλογής της μεταβλητής. Μετά από ένα σύνολο 4291 ανθρωπο-έτη, το μη προσαρμοσμένο ποσοστό εμφάνισης CVF ήταν 0,54 ανά 100 ανθρωπο-έτη. Αναφέρθηκαν 23 CVF (1,4% από 1651 άτομα σε αυτές τις μελέτες).

Το BFA έδειξε μεταλλάξεις αντοχής στη ριλπιβιρίνη (αναλογία συχνότητας εμφάνισης IRR=21,65, $p<0,0001$), υπότυπος HIV-1 A6/A1 (IRR=12,87, $p<0,0001$) και δείκτη μάζας σώματος (IRR=1,09 ανά 1 μονάδα αύξηση, $p=0,04$; IRR=3,97 από ≥ 30 kg/m², $p=0,01$) συσχετίστηκε με CVF. Άλλες μεταβλητές, όπως η χορήγηση Q4W ή Q8W, το γυναικείο φύλο ή μεταλλάξεις αντοχής CAB/INSTI δεν συσχετίζονταν σημαντικά με CVF. Ο συνδυασμός τουλάχιστον 2 από τους ακόλουθους βασικούς παράγοντες αναφοράς συσχετίστηκε με αυξημένο κίνδυνο CVF: μεταλλάξεις που σχετίζονται με αντοχή στη ριλπιβιρίνη, υπότυπος HIV-1 A6/A1 ή ο ΔΜΣ ≥ 30 Kg/m² (βλ. Πίνακα 8).

Πίνακας 8 Ιολογικές εκβάσεις με βάση την παρουσία βασικών παραγόντων αναφοράς με αντοχή μεταλλάξεις στην ριλπιβιρίνη, υπότυπος A6/A1¹ και ΔΜΣ ≥ 30 kg/m²

Παράγοντες αναφοράς (αριθμός)	Ιολογική καταστολή (%) ²	Επιβεβαιωμένη ιολογική αποτυχία (%) 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
ΣΥΝΟΛΟ (95% Διάστημα Εμπιστοσύνης)	1231/1431 (86/0) 84,1%, 87,8%)	23/1431 (1,6) ⁶ 1,0%, 2,4%)

¹ Ταξινόμηση του υποτύπου A1 ή A6 του HIV-1 με βάση το πάνελ της Εθνικής Βιβλιοθήκης του Los Alamos από τη βάση δεδομένων αλληλουχίας HIV (Ιούνιος 2020)

² Με βάση την τιμή RNA <50 αντίγραφα/mL σύμφωνα με τον αλγόριθμο Snapshot του FDA την Εβδομάδα 48 για την ATLAS, την Εβδομάδα 124 για την FLAIR, την Εβδομάδα 152 για την ATLAS-2M.

³ Ορίζεται ως δύο συνεχόμενες μετρήσεις με HIV RNA ≥ 200 αντίγραφα/mL.

⁴ Θετική προγνωστική αξία (PPV) <2%, αρνητική προγνωστική αξία (NPV) 98,5%, ευαισθησία 34,8%, ειδικότητα 71,9%

⁵ PPV 19,3%, NPV 99,1%, ευαισθησία 47,8%, ειδικότητα 96,7%

⁶ Σύνολο δεδομένων ανάλυσης με όλες τις συμμεταβλητές που δεν λείπουν για βασικούς παράγοντες (σε σύνολο 1651 ατόμων)

Σε ασθενείς με τουλάχιστον δύο από αυτούς τους παράγοντες κινδύνου, το ποσοστό των ατόμων που είχαν CVF ήταν υψηλότερο από αυτό που παρατηρήθηκε σε ασθενείς με κανέναν ή έναν παράγοντα κινδύνου, με CVF να εντοπίστηκε σε 6/24 ασθενείς [25,0%, 95%CI (9,8% , 46,7%)] που έλαβαν θεραπεία με το δοσολογικό σχήμα κάθε 2 μήνες και σε 5/33 ασθενείς [15,2%, 95% CI (5,1%, 31,9%)] που έλαβαν θεραπεία με το μηνιαίο δοσολογικό σχήμα.

Γεφύρωση από του στόματος χορήγησης με άλλες ART

Σε μια αναδρομική ανάλυση συγκεντρωτικών δεδομένων από 3 κλινικές μελέτες (FLAIR, ATLAS-2M, και LATTE-2/μελέτη 200056), συμπεριλήφθηκαν 29 άτομα που έλαβαν γεφύρωση με από του στόματος χορήγηση για διάμεση διάρκεια 59 ημερών (25° και 75° εκατοστημόριο 53-135) με ART διαφορετική από καμποτεγκραβίρη συν ριλπιβιρίνη (εναλλακτική γεφύρωση με από του στόματος χορήγηση) κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ενδομυϊκές (IM) ενέσεις μακράς δράσης (LA)

καμποτεγκραβίρης και ριλπιβιρίνης. Η διάμεση ηλικία των συμμετεχόντων ήταν 32 έτη, 14% ήταν γυναίκες, 31% δεν ήταν λευκοί, 97% έλαβαν αγωγή με βάση αναστολέα ιντεγκράσης (INI) ως εναλλακτική γεφύρωση από του στόματος, 41% έλαβαν NNRTI ως μέρος της εναλλακτικής γεφύρωσης με από του στόματος θεραπευτικό σχήμα (συμπεριλαμβανομένης της ριλπιβιρίνης σε 11/12 περιπτώσεις) και το 62% έλαβε NRTI. Τρία άτομα αποσύρθηκαν κατά τη διάρκεια της γεφύρωσης με από του στόματος χορήγηση ή λίγο μετά τη γεφύρωση με από του στόματος χορήγηση για λόγους που δεν αφορούσαν την ασφάλεια. Η πλειοψηφία ($\geq 96\%$) των ατόμων διατήρησε ιολογική καταστολή (RNA HIV-1 πλάσματος < 50 c/mL). Κατά τη διάρκεια της γεφύρωσης με εναλλακτική γεφύρωση από του στόματος και κατά την περίοδο μετά την εναλλακτική από του στόματος γεφύρωση (έως 2 ενέσεις καμποτεγκραβίρης συν ριλπιβιρίνη μετά από γεφύρωση από του στόματος), δεν παρατηρήθηκαν περιπτώσεις CVF (RNA HIV-1 πλάσματος ≥ 200 c/mL).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια, η ανεκτικότητα και η φαρμακοκινητική (PK) της ενέσιμης καμποτεγκραβίρης μακράς δράσης σε συνδυασμό με ριλπιβιρίνη μακράς δράσης σε εφήβους έχει αξιολογηθεί σε μια συνεχιζόμενη πολυκεντρική, ανοιχτή, μη συγκριτική μελέτη Φάσης I/II, MOCHA (IMPAACT 2017).

Στη κοόρτη 2 αυτής της μελέτης, 144 ιολογικά κατασταλαμένοι έφηβοι) διέκοψαν το θεραπευτικό σχήμα cART πριν από τη μελέτη και έλαβαν ένα δισκίο καμποτεγκραβίρης/καμποτεγκραβίρης 30 mg και ένα δισκίο ριλπιβιρίνης 25 mg άπαξ ημερησίως για τουλάχιστον 4 εβδομάδες, ακολουθούμενες από κάθε 2 μήνες ενδομυϊκές ενέσεις καμποτεγκραβίρης (μήνες 1 και 2: 600 mg και μετά 600 mg κάθε 2 μήνες) και ενδομυϊκές ενέσεις ριλπιβιρίνης (μήνες 1 και 2: 900 mg και στη συνέχεια 900 mg κάθε 2 μήνες).

Κατά την έναρξη, η διάμεση ηλικία των συμμετεχόντων ήταν 15,0 έτη, το διάμεσο βάρος ήταν 48,5 kg (εύρος: 35,2, 100,9), ο διάμεσος ΔΜΣ ήταν 19,5 kg/m² (εύρος: 16,0, 34,3), 51,4 % ήταν γυναίκες, 98,6 % ήταν μη -λευκοί και 4 συμμετέχοντες είχαν αριθμό κυττάρων CD4+ μικρότερο από 350 κύτταρα ανά mm³.

Η αντική δράση αξιολογήθηκε ως δευτερεύων στόχος, με 139 από τους 144 συμμετέχοντες (96,5 %) (αλγόριθμος snapshot) να παραμένουν ιολογικά κατασταλαμένοι (τιμή RNA HIV-1 πλάσματος < 50 c/mL) την Εβδομάδα 24.

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει αναβολή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία καμποτεγκραβίρης και εναιώρημα παρατεταμένης αποδέσμευσης για ένεση καμποτεγκραβίρης σε μία ή περισσότερες υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στη θεραπεία της λοίμωξης από τον HIV-1. Βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Ενήλικες

Η φαρμακοκινητική της καμποτεγκραβίρης είναι παρόμοια μεταξύ υγιών ατόμων και ατόμων με λοίμωξη από τον HIV. Η φαρμακοκινητική διακύμανση της καμποτεγκραβίρης είναι μέτρια. Στις μελέτες Φάσης I σε υγιή άτομα, το CVb% μεταξύ των ατόμων για την AUC, τη C_{max} και την C_{tau} κυμάνθηκε από 26 έως 34% στις μελέτες σε υγιή άτομα και από 28 έως 56% στις μελέτες με συμμετέχοντες με λοίμωξη από τον HIV-1. Η διακύμανση στο ίδιο άτομο (CVw%) είναι χαμηλότερη από τη διακύμανση από άτομο σε άτομο.

Πίνακας 9 Παράμετροι φαρμακοκινητικής μετά την από στόματος χορήγηση καμποτεγκραβίρης μία φορά την ημέρα σε ενήλικες συμμετέχοντες

Φάση χορήγησης δόσης	Δοσολογικό σχήμα	Γεωμετρικός μέσος όρος (5 ^ο , 95 ^ο εκατοστημόριο) ^a		
		AUC _(0-tau) ^b (μg•h/mL)	C _{max} (μg/mL)	C _{tau} (μg/mL)

Εισαγωγική φάση με χορήγηση από του στόματος ^c	30 mg μία φορά την ημέρα	145 (93,5, 224)	8,0 (5,3, 11,9)	4,6 (2,8, 7,5)
--	--------------------------------	--------------------	--------------------	-------------------

^a Τιμές παραμέτρων φαρμακοκινητικής με βάση ατομικές εκτιμήσεις post-hoc των συγκεντρωτικών δεδομένων των μελετών FLAIR και ATLAS από το μοντέλο πληθυσμιακής φαρμακοκινητικής της καμποτεγκραβίρης (n = 581)

^b tau είναι το μεσοδιάστημα των δόσεων: 24 ώρες για την από στόματος χορήγηση.

^c Οι τιμές των παραμέτρων φαρμακοκινητικής της εισαγωγικής φάσης με χορήγηση από στόματος αντιπροσωπεύουν τη σταθερή κατάσταση.

Απορρόφηση

Η καμποτεγκραβίρη απορροφάται ταχέως μετά την από στόματος χορήγηση, με διάμεσο T_{max} έως 3 ώρες μετά τη δόση για το σκεύασμα των δισκίων. Με χορήγηση μία φορά την ημέρα, η φαρμακοκινητική σε σταθερή κατάσταση επιτυγχάνεται σε 7 ημέρες.

Η καμποτεγκραβίρη μπορεί να χορηγείται με ή χωρίς τροφή. Η τροφή αύξησε τον βαθμό απορρόφησης της καμποτεγκραβίρης. Η βιοδιαθεσιμότητα της καμποτεγκραβίρης είναι ανεξάρτητη από το περιεχόμενο του γεύματος: τα γεύματα με υψηλή περιεκτικότητα σε λιπαρά αύξησαν την $AUC_{(0-\infty)}$ της καμποτεγκραβίρης κατά 14% και τη C_{max} κατά 14% σε σύγκριση με την κατάσταση νηστείας. Αυτές οι αυξήσεις δεν είναι κλινικά σημαντικές.

Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα της καμποτεγκραβίρης δεν έχει προσδιοριστεί.

Κατανομή

Η καμποτεγκραβίρη συνδέεται σε μεγάλο βαθμό (>99%) με τις πρωτεΐνες του ανθρώπινου πλάσματος, σύμφωνα με δεδομένα *in vitro*. Μετά τη χορήγηση δισκίων από στόματος, ο μέσος εμφανής από του στόματος όγκος κατανομής (V_z/F) στο πλάσμα ήταν 12,3 l. Στον άνθρωπο, το V_c/F της καμποτεγκραβίρης στο πλάσμα εκτιμήθηκε στα 5,27 l και το V_p/F ήταν 2,43 l. Αυτές οι εκτιμήσεις του όγκου, σε συνδυασμό με την υπόθεση της υψηλής βιοδιαθεσιμότητας, υποδηλώνουν μερική κατανομή της καμποτεγκραβίρης στον εξωκυττάριο χώρο.

Η καμποτεγκραβίρη είναι παρούσα στο γυναικείο και το αντρικό γεννητικό σύστημα. Οι διάμεσες αναλογίες στους τραχηλικούς και κολπικούς ιστούς προς το πλάσμα κυμαίνονταν από 0,16 έως 0,28 και οι διάμεσες αναλογίες ανάμεσα στον ιστό του ορθού και το πλάσμα ήταν $\leq 0,08$ μετά από εφάπαξ ενδομυϊκή (IM) ένεση 400 mg στις 4, 8 και 12 εβδομάδες μετά τη χορήγηση της δόσης.

Η καμποτεγκραβίρη είναι παρούσα στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό (ENY). Σε άτομα με λοίμωξη από HIV που λαμβάνουν σχήμα με ένεση καμποτεγκραβίρης και ένεση ριλπιβιρίνης, η αναλογία των συγκεντρώσεων της καμποτεγκραβίρης ανάμεσα στο ENY και στο πλάσμα [διάμεση τιμή (εύρος)] (n=16) ήταν 0,003 (εύρος: 0,002 έως 0,004) μία εβδομάδα μετά από την μακράς δράσης ένεση καμποτεγκραβίρης (Q4W ή Q8W) σε σταθερή κατάσταση. Σε συμφωνία με τις θεραπευτικές συγκεντρώσεις της καμποτεγκραβίρης στο ENY, το HIV-1 RNA στο ENY (n=16) ήταν <50 c/mL στο 100% των ατόμων και <2 c/mL σε 15/16 (94%) άτομα. Στο ίδιο χρονικό σημείο, το HIV-1 RNA στο πλάσμα (n=18) ήταν <50 c/mL στο 100% των ατόμων και <2 c/mL σε 12/18 (66,7%) άτομα.

In vitro, η καμποτεγκραβίρη δεν ήταν υπόστρωμα του πολυπεπτιδίου μεταφοράς οργανικών ανιόντων (OATP) 1B1, OATP2B1, OATP1B3 ή του μεταφορέα οργανικών κατιόντων (OCT1).

Βιομετασχηματισμός

Η καμποτεγκραβίρη μεταβολίζεται κυρίως από την UGT1A1 και σε μικρό βαθμό από την UGT1A9. Η καμποτεγκραβίρη αποτελεί το κύριο κυκλοφορούν συστατικό στο πλάσμα, αντιπροσωπεύοντας > 90% του συνολικού ραδιενεργού άνθρακα στο πλάσμα. Μετά την από του στόματος χορήγηση στον άνθρωπο, η καμποτεγκραβίρη αποβάλλεται κυρίως μέσω μεταβολισμού. Η νεφρική αποβολή αμετάβλητης της καμποτεγκραβίρης είναι χαμηλή (<1% της δόσης). Το 47% της συνολικής από του στόματος χορηγούμενης δόσης απεκκρίνεται ως αμετάβλητη καμποτεγκραβίρη στα κόπρανα. Δεν είναι γνωστό εάν το σύνολο ή μέρος αυτού οφείλεται στο μη απορροφημένο φάρμακο ή στην χολική

απέκκριση του συζευγμένου γλυκουρονιδίου, το οποίο μπορεί να υποστεί περαιτέρω διάσπαση προς σχηματισμό της μητρικής ουσίας στον εντερικό αυλό. Η καμποτεγκραβίρη ανιχνεύτηκε σε δείγματα χολικού υγρού στον δωδεκαδάκτυλο. Ο γλυκουρονιδικός μεταβολίτης ανιχνεύτηκε επίσης σε ορισμένα, αλλά όχι σε όλα, τα δείγματα χολικού υγρού του δωδεκαδάκτυλου. Το 27% της συνολικής από του στόματος χορηγούμενης δόσης απεκκρίνεται στα ούρα, κυρίως ως γλυκουρονιδικός μεταβολίτης (75% απεκρινόμενου από τα ούρα ραδιενεργού κλάσματος, 20% της συνολικής δόσης).

Η καμποτεγκραβίρη δεν αποτελεί κλινικά σημαντικό αναστολέα των ακόλουθων ενζύμων και μεταφορών: CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4, UGT1A1, UGT1A3, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9, UGT2B4, UGT2B7, UGT2B15 και UGT2B17, P-gp, BCRP, αντλία απέκκρισης χολικών αλάτων (BSEP), OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3, μεταφορέας εξώθησης πολλαπλών φαρμάκων και τοξινών (MATE) 1, MATE 2-K, πρωτεΐνη αντοχής σε πολλαπλά φάρμακα (MRP) 2 ή MRP4.

Αποβολή

Η καμποτεγκραβίρη έχει μέση τελική ημίσεια ζωής 41 ώρες και τελική κάθαρση (CL/F) 0,21 l ανά ώρα.

Πολυμορφισμοί

Σε μία μετα-ανάλυση μελετών με υγιή άτομα και με άτομα με λοίμωξη από HIV, στα άτομα με γονότυπους UGT1A1 που σχετίζονται με μειωμένο μεταβολισμό της καμποτεγκραβίρης εμφανίστηκε μέση αύξηση κατά 1,3- έως 1,5 φορές των AUC, C_{max} και C_{tau} της καμποτεγκραβίρης σε σταθερή κατάσταση σε σύγκριση με τα άτομα με γονότυπους που σχετίζονται με φυσιολογικό μεταβολισμό μέσω του UGT1A1. Αυτές οι διαφορές δεν θεωρούνται κλινικά σημαντικές. Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε άτομα με πολυμορφισμούς του UGT1A1.

Ειδικοί πληθυσμοί ασθενών

Φύλο

Οι αναλύσεις πληθυσμιακής φαρμακοκινητικής δεν αποκάλυψαν κλινικά σημαντική επίδραση του φύλου στην έκθεση στην καμποτεγκραβίρη, επομένως δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης βάσει του φύλου.

Φυλή

Οι αναλύσεις πληθυσμιακής φαρμακοκινητικής δεν αποκάλυψαν κλινικά σημαντική επίδραση της φυλής στην έκθεση στην καμποτεγκραβίρη, επομένως δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης βάσει της φυλής.

Δείκτης Μάζας Σώματος (ΔΜΣ)

Οι αναλύσεις πληθυσμιακής φαρμακοκινητικής δεν αποκάλυψαν κλινικά σημαντική επίδραση του ΔΜΣ στην έκθεση στην καμποτεγκραβίρη, επομένως δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης βάσει του ΔΜΣ.

Ηλικιωμένοι

Οι αναλύσεις πληθυσμιακής φαρμακοκινητικής της καμποτεγκραβίρης δεν αποκάλυψαν κλινικά σημαντική επίδραση της ηλικίας στην έκθεση στην καμποτεγκραβίρη. Τα δεδομένα φαρμακοκινητικής για την καμποτεγκραβίρη σε άτομα ηλικίας άνω των 65 ετών είναι περιορισμένα.

Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν παρατηρήθηκαν κλινικά σημαντικές διαφορές στη φαρμακοκινητική μεταξύ ατόμων με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης ≥ 15 έως < 30 mL/min που δεν υποβάλλονται σε αιμοδιύλιση) και αντίστοιχων υγιών ατόμων. Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ήπια, μέτρια ή σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (οι οποίοι δεν υποβάλλονται σε αιμοδιύλιση). Η καμποτεγκραβίρη δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοδιύλιση.

Ηπατική δυσλειτουργία

Δεν παρατηρήθηκαν κλινικά σημαντικές διαφορές στη φαρμακοκινητική μεταξύ ατόμων με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία και αντίστοιχων υγιών ατόμων. Δεν απαιτείται προσαρμογή της δοσολογίας σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (βαθμολογία A ή B κατά Child-Pugh). Η επίδραση της σοβαρής ηπατικής δυσλειτουργίας (βαθμολογία C κατά Child-Pugh) στη φαρμακοκινητική της καμποτεγκραβίρης δεν έχει μελετηθεί.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Πληθυσμιακές φαρμακοκινητικές προσομοιώσεις δεν αποκάλυψαν κλινικά σημαντικές διαφορές στην έκθεση μεταξύ των εφήβων (τουλάχιστον 12 ετών και βάρους 35 kg ή περισσότερο) συμμετεχόντων και των ενηλίκων συμμετεχόντων με μόλυνση με HIV-1 και μη μολυσμένων στο πρόγραμμα ανάπτυξης της καμποτεγκραβίρης, επομένως, δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης για εφήβους βάρους ≥ 35 kg.

Πίνακας 10. Παράμετροι φαρμακοκινητικής μετά την από στόματος χορήγηση καμποτεγκραβίρης μία φορά την ημέρα σε εφήβους συμμετέχοντες ηλικίας 12 έως κάτω των 18 ετών (≥ 35 kg)

Φάση χορήγησης δόσης	Δοσολογικό σχήμα	Γεωμετρικός μέσος όρος (5 ^ο , 95 ^ο εκατοστημόριο) ^{a a}		
		AUC _(0-tau) ^b (μg•h/mL)	C _{max} (μg/mL)	C _{tau} (μg/mL)
Εισαγωγική φάση με χορήγηση από του στόματος ^c	30 mg μία φορά την ημέρα	203 (136, 320)	11 (7.4, 16.6)	6.4 (4.2, 10.5)

^a Οι τιμές των φαρμακοκινητικών παραμέτρων (PK) βασίστηκαν σε μεμονωμένες εκ των υστέρων εκτιμήσεις από PK μοντέλα πληθυσμού τόσο σε πληθυσμό εφήβων μολυσμένων με HIV-1 (n=147) βάρους 35,2-98,5 kg όσο και σε μη μολυσμένο με HIV-1 πληθυσμό εφήβων (n=62) με βάρος 39,9-167 κιλά.

^b tau είναι το μεσοδιάστημα των δόσεων: 24 ώρες για χορήγηση από το στόμα.

^c Οι τιμές των φαρμακοκινητικών παραμέτρων της εισαγωγικής από του στόματος θεραπείας αντιπροσωπεύουν σταθερή κατάσταση.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Καρκινογένεση και μεταλλαξιογένεση

Η καμποτεγκραβίρη δεν ήταν μεταλλαξιογόνος ή κλαστογόνος χρησιμοποιώντας *in vitro* δοκιμασίες σε βακτήρια και καλλιέργειες κυττάρων θηλαστικών, καθώς και σε μία *in vivo* μικροπυρηνική δοκιμασία σε τρωκτικά. Η καμποτεγκραβίρη δεν ήταν καρκινογόνος σε μακροχρόνιες μελέτες σε ποντικούς και τους αρουραίους.

Μελέτες τοξικότητας στην αναπαραγωγική ικανότητα

Δεν παρατηρήθηκε επίδραση στη γονιμότητα των αρσενικών ή θηλυκών αρουραίων στους οποίους χορηγήθηκε καμποτεγκραβίρη από του στόματος σε δόσεις έως 1.000 mg/kg/ημέρα (>20 φορές την έκθεση στον άνθρωπο στη μέγιστη συνιστώμενη δόση).

Σε μία μελέτη ανάπτυξης του εμβρύου-κνήματος δεν παρατηρήθηκαν δυσμενείς εκβάσεις στην ανάπτυξη μετά την από στόματος χορήγηση καμποτεγκραβίρης σε κυοφορούντα κουνέλια σε τοξική για τη μητέρα δόση έως 2.000 mg/kg/ημέρα (0,66 φορές την έκθεση στον άνθρωπο στη MRHD) ή σε κυοφορούντες αρουραίους σε δόσεις έως 1.000 mg/kg/ημέρα (>30 φορές την έκθεση στον άνθρωπο στην MRHD). Στους αρουραίους, παρατηρήθηκαν μεταβολές στην εμβρυϊκή ανάπτυξη (μειωμένο σωματικό βάρος) σε δόση 1.000 mg/kg/ημέρα. Μελέτες σε κυοφορούντες αρουραίους έδειξαν ότι η καμποτεγκραβίρη διαπερνά τον πλακούντα και μπορεί να ανιχνευτεί στον εμβρυϊκό ιστό.

Σε προγεννητικές και μεταγεννητικές (PPN) μελέτες σε αρουραίους, η καμποτεγκραβίρη προκάλεσε, κατά τρόπο αναπαραγώγιμο, καθυστέρηση στην έναρξη του τοκετού και αύξηση του αριθμού των θνησιγενών εμβρύων και των θανάτων των νεογνών στη δόση των 1.000 mg/kg/ημέρα (>30 φορές την έκθεση στον άνθρωπο στην MRHD). Η χαμηλότερη δόση καμποτεγκραβίρης των 5 mg/kg/ημέρα (περίπου 10 φορές την έκθεση στον άνθρωπο στην MRHD) δεν συσχετίστηκε με καθυστερημένο τοκετό ή νεογνική θνητότητα. Σε μελέτες σε κουνέλια και αρουραίους δεν παρατηρήθηκε επίδραση στην επιβίωση κατά τη γέννηση των εμβρύων με καισαρική τομή. Δεδομένης της αναλογίας έκθεσης, η σημασία για τον άνθρωπο δεν είναι γνωστή.

Τοξικότητα επαναλαμβανόμενων δόσεων

Η επίδραση της παρατεταμένης ημερήσιας θεραπείας με υψηλές δόσεις καμποτεγκραβίρης έχει αξιολογηθεί σε μελέτες τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων από στόματος σε αρουραίους (26 εβδομάδες) και σε πιθήκους (39 εβδομάδες). Δεν παρατηρήθηκαν σχετιζόμενες με το φάρμακο ανεπιθύμητες ενέργειες σε αρουραίους ή πιθήκους στους οποίους χορηγήθηκε καμποτεγκραβίρη από στόματος σε δόσεις έως 1.000 mg/kg/ημέρα ή 500 mg/kg/ημέρα, αντίστοιχα.

Σε μία μελέτη της τοξικότητας σε πιθήκους διάρκειας 14 ημερών και 28 ημερών, παρατηρήθηκαν γαστρεντερικές (GI) διαταραχές (απώλεια σωματικού βάρους, έμετοι, υδαρή κόπρανα και μέτρια έως σοβαρή αφυδάτωση) οι οποίες οφείλονταν στην τοπική επίδραση του χορηγούμενου φαρμάκου και όχι σε συστηματική τοξικότητα.

Σε μία 3-μηνιαία μελέτη σε αρουραίους, όταν η καμποτεγκραβίρη χορηγήθηκε με μηνιαία υποδόρια (SC) ένεση (έως 100 mg/kg/δόση), μηνιαία IM ένεση (έως 75 mg/kg/δόση) ή εβδομαδιαία SC ένεση (100 mg/kg/δόση), δεν παρατηρήθηκαν ανεπιθύμητες επιδράσεις ή νέες τοξικότητες σε όργανα-στόχους (σε εκθέσεις >30 φορές την έκθεση στον άνθρωπο στη μέγιστη συνιστώμενη IM δόση των 400 mg).

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Πυρήνας του δισκίου

Λακτόζη μονοϋδρική
Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη (E460)
Υπρομελλόζη (E464)
Άμυλο καρβοξυμεθυλικό νατρίουχο
Μαγνήσιο στεατικό

Επικάλυψη του δισκίου

Υπρομελλόζη (E464)
Τιτανίου διοξείδιο E171)
Πολυαιθυλενογλυκόλη (E1521)

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

5 χρόνια

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Λευκές φιάλες από HDPE (πολυαιθυλένιο υψηλής πυκνότητας) σφραγισμένες με βιδωτά καπάκια ασφαλείας για παιδιά από πολυπροπυλένιο, σφραγισμένες μέσω θερμικής επαγωγής με μεμβράνη επενδεδυμένη με πολυαιθυλένιο. Κάθε φιάλη περιέχει 30 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/20/1481/001

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 17 Δεκεμβρίου 2020
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης:

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <https://www.ema.europa.eu>.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ

- A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση του(των) παρασκευαστή(ών) που είναι υπεύθυνος(οι) για την αποδέσμευση των παρτίδων

Ενέσιμο εναιώρημα παρατεταμένης αποδέσμευσης
GlaxoSmithKline Manufacturing SpA
Strada Provinciale Asolana, 90
San Polo di Torrile
Parma, 43056
Ιταλία

Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Glaxo Wellcome, S.A.
Avda. Extremadura, 3
Aranda De Duero
Burgos 09400
Ισπανία

Στο έντυπο φύλλο οδηγιών χρήσης του φαρμακευτικού προϊόντος πρέπει να αναγράφεται το όνομα και η διεύθυνση του παρασκευαστή που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση της σχετικής παρτίδας.

B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή.(βλ. Παράρτημα I: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2).

Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

- **Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας (PSURs)**

Οι απαιτήσεις για την υποβολή των PSURs για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

- **Σχέδιο διαχείρισης κινδύνου (ΣΔΚ)**

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα διεξαγάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- Μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων,
- Οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση

οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

- **Επιπρόσθετα μέτρα ελαχιστοποίησης κινδύνου**
- **Υποχρέωση λήψης μετεγκριτικών μέτρων**

Ο ΚΑΚ θα ολοκληρώσει εντός του δηλωμένου χρονικού πλαισίου τα παρακάτω μέτρα:

Περιγραφή	Αναμενόμενη ημερομηνία
Ο ΚΑΚ θα πραγματοποιήσει μια προοπτική μελέτη κοόρτης (μελέτη COMBINE-2) για τη συλλογή δεδομένων από ασθενείς προκειμένου να εκτιμηθεί η κλινική αποτελεσματικότητα, η προσκόλληση, η ανθεκτικότητα και οι διακοπές μετά την έναρξη της θεραπείας καμποτεγκραβίρης συν ριλπιβιρίνης παρατεταμένης δράσης. Η μελέτη θα παρακολουθεί επίσης την αντοχή και την ανταπόκριση σε επακόλουθα αντιρετροϊκά σχήματα μεταξύ ασθενών που άλλαξαν από σχήμα καμποτεγκραβίρης συν ριλπιβιρίνης παρατεταμένης δράσης σε άλλο σχήμα. Ο ΚΑΚ θα υποβάλει τα ενδιάμεσα αποτελέσματα της μελέτης ετησίως και τα τελικά αποτελέσματα της μελέτης έως τον Σεπτέμβριο του 2026.	Σεπτέμβριος 2026
Ο ΚΑΚ θα πραγματοποιήσει μια real-world παγκόσμια πενταετή μελέτη χρήσης φαρμάκου (DUS). Αυτή η μελέτη παρατήρησης κοόρτης θα στοχεύει στην καλύτερη κατανόηση του πληθυσμού των ασθενών που λαμβάνουν σε κλινική ρουτίνα σχήματα που περιέχουν ένεση παρατεταμένης δράσης καμποτεγκραβίρης και/ή ένεσης παρατεταμένης δράσης ριλπιβιρίνης. Η μελέτη θα αξιολογήσει τα πρότυπα χρήσης, την τήρηση και την κλινική αποτελεσματικότητα αυτών των σχημάτων μετά την κυκλοφορία και θα παρακολουθεί ανθεκτικότητα σε ιολογικές αποτυχίες για τις οποίες είναι διαθέσιμα δεδομένα για δοκιμές αντοχής. Ο ΚΑΚ θα υποβάλλει τα ενδιάμεσα αποτελέσματα της μελέτης ετησίως και τα τελικά αποτελέσματα του DUS έως τον Σεπτέμβριο του 2026.	Σεπτέμβριος 2027

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

A. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΚΟΥΤΙ – ΕΝΕΣΗ 400 MG

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Vocabria 400 mg ενέσιμο εναιώρημα παρατεταμένης αποδέσμευσης
καμποτεγκραβίρη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε φιαλίδιο περιέχει 400 mg καμποτεγκραβίρης.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει επίσης: μαννιτόλη, πολυσορβικό 20, πολυαιθυλενογλυκόλη και ύδωρ για ενέσιμα.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Ενέσιμο εναιώρημα παρατεταμένης αποδέσμευσης

Περιεχόμενα: 1 φιαλίδιο

1 προσαρμογέας φιαλιδίου

1 σύριγγα

1 βελόνα ένεσης

2 mL

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

Ανοίξτε εδώ

Για ενδομυϊκή χρήση

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Μην καταψύχετε

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/20/1481/002

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Η αιτιολόγηση για να μην περιληφθεί η γραφή Braille είναι αποδεκτή

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΝΔΙΑΜΕΣΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΚΑΡΤΑ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑΣ ΤΗΣ ΕΝΕΣΗΣ 400 MG

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Vocabria 400 mg ενέσιμο εναιώρημα παρατεταμένης αποδέσμευσης
καμποτεγκραβίρη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

2 mL

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε τις οδηγίες χρήσης πριν από την προετοιμασία του Vocabria
Για ενδομυϊκή χρήση.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ
ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ
ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ
ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ
ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ
ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ**

ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΦΙΑΛΙΔΙΟΥ – ΕΝΕΣΗ 400 MG

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Vocabria 400 mg ενέσιμο εναιώρημα παρατεταμένης αποδέσμευσης
καμποτεγκραβίρη
IM

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ

2 mL

6. ΆΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΚΟΥΤΙ – ΕΝΕΣΗ 600 MG

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Vocabria 600 mg ενέσιμο εναιώρημα παρατεταμένης αποδέσμευσης
καμποτεγκραβίρη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε φιαλίδιο περιέχει 600 mg καμποτεγκραβίρης.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει επίσης: μαννιτόλη, πολυσορβικό 20, πολυαιθυλενογλυκόλη και ύδωρ για ενέσιμα.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Ενέσιμο εναιώρημα παρατεταμένης αποδέσμευσης

Περιεχόμενα: 1 φιαλίδιο

1 προσαρμογέας φιαλιδίου

1 σύριγγα

1 βελόνα ένεσης

3 mL

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

Ανοίξτε εδώ

Για ενδομυϊκή χρήση

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Μην καταψύχετε

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/20/1481/003

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Η αιτιολόγηση για να μην περιληφθεί η γραφή Braille είναι αποδεκτή

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΝΔΙΑΜΕΣΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΚΑΡΤΑ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑΣ ΤΗΣ ΕΝΕΣΗΣ 600 MG

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Vocabria 600 mg ενέσιμο εναιώρημα παρατεταμένης αποδέσμευσης
καμποτεγκραβίρη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

3 mL

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε τις οδηγίες χρήσης πριν από την προετοιμασία του Vocabria
Για ενδομυϊκή χρήση.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ
ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ
ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ
ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ
ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ

ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΦΙΑΛΙΔΙΟΥ – ΕΝΕΣΗ 600 MG

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Vocabria 600 mg ενέσιμο εναιώρημα παρατεταμένης αποδέσμευσης
καμποτεγκραβίρη
IM

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ

3 mL

6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΚΟΥΤΙ - ΔΙΣΚΙΑ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Vocabria 30 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
καμποτεγκραβίρη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 30 mg καμποτεγκραβίρης (ως νατριούχο).

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει λακτόζη μονοϋδρική (βλ. φύλλο οδηγιών χρήσης)

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

30 δισκία

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Χρήση από στόματος

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/20/1481/001

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

vocabria

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΝΔΙΑΜΕΣΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΤΗΣ ΦΙΑΛΗΣ – ΔΙΣΚΙΑ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Vocabria 30 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
καμποτεγκραβίρη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 30 mg καμποτεγκραβίρης (ως νατριούχο).

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

30 δισκία

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Χρήση από στόματος

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

ViiV Healthcare BV

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/20/1481/001

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE****17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)****18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή

Vocabria 400 mg ενέσιμο εναιώρημα παρατεταμένης αποδέσμευσης καμποτεγκραβίρη

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει τον γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Μπορείτε να βοηθήσετε μέσω της αναφοράς πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών που ενδεχομένως παρουσιάζετε. Βλ. τέλος της παραγράφου 4 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών

1. Τι είναι το Vocabria και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν σας χορηγηθεί το Vocabria
3. Πώς χορηγούνται οι ενέσεις Vocabria
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Vocabria
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Vocabria και ποια είναι η χρήση του

Η ένεση Vocabria περιέχει το δραστικό συστατικό καμποτεγκραβίρη. Η καμποτεγκραβίρη ανήκει σε μια ομάδα αντιρετροϊκών φαρμάκων που ονομάζονται *αναστολείς της ιντεγκράσης (INI)*.

Η ένεση Vocabria χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση της λοίμωξης από τον HIV (ιός της ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας) σε ενήλικες και εφήβους (ηλικίας τουλάχιστον 12 ετών και βάρους τουλάχιστον 35 kg), οι οποίοι λαμβάνουν επίσης ένα άλλο αντιρετροϊκό φάρμακο που ονομάζεται ριλπιβιρίνη και των οποίων η λοίμωξη από τον HIV-1 είναι υπό έλεγχο.

Οι ενέσεις Vocabria δεν θεραπεύουν τη λοίμωξη από τον HIV. Διατηρούν τα επίπεδα του ιού στον οργανισμό σας σε χαμηλό επίπεδο. Αυτό βοηθά στη διατήρηση του αριθμού των CD4 κυττάρων στο αίμα σας. Τα κύτταρα CD4 είναι ένα τύπος λευκών αιμοσφαιρίων που είναι σημαντικά για να βοηθούν τον οργανισμό σας να καταπολεμά τις λοιμώξεις.

Η ένεση Vocabria χορηγείται πάντα σε συνδυασμό με μία άλλη ένεση ενός αντιρετροϊκού φαρμάκου που ονομάζεται *ένεση ριλπιβιρίνης*. Ανατρέξτε στο φύλλο οδηγιών χρήσης της ριλπιβιρίνης για πληροφορίες σχετικά με αυτό το φάρμακο.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν σας χορηγηθεί το Vocabria

Μη λάβετε ένεση Vocabria:

- εάν έχετε εμφανίσει ποτέ σοβαρό δερματικό εξάνθημα, ξεφλούδισμα του δέρματος, φουσκάλες και/ή στοματικές πληγές.
- σε περίπτωση αλλεργίας (*υπερευαισθησίας*) στην καμποτεγκραβίρη ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6)
- εάν παίρνετε οποιοδήποτε από αυτά τα φάρμακα καθώς μπορεί να επηρεάσουν τον τρόπο δράσης του Vocabria:

- **καρβαμαζεπίνη, οξκαρβαζεπίνη, φαινοτοΐνη, φαινοβαρβιτάλη** (φάρμακα για την αντιμετώπιση της επιληψίας και για την πρόληψη των επιληπτικών κρίσεων).
- **ριφαμπικίνη ή ριφαπεντίνη** (φάρμακα για την αντιμετώπιση ορισμένων βακτηριακών λοιμώξεων όπως η φυματίωση)

➔ Εάν πιστεύετε ότι αυτό ισχύει για εσάς, **ενημερώστε τον γιατρό σας.**

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Σοβαρή δερματική αντίδραση:

Οι σοβαρές δερματικές αντιδράσεις, σύνδρομο Stevens-Johnson και τοξική επιδερμική νεκρόλυση, έχουν αναφερθεί πολύ σπάνια σε σχέση με το Vocabria. Σταματήστε να χρησιμοποιείτε το Vocabria και αναζητήστε αμέσως ιατρική βοήθεια εάν παρατηρήσετε κάποιο από τα συμπτώματα που σχετίζονται με αυτές τις σοβαρές δερματικές αντιδράσεις.

➔ **Διαβάστε τις πληροφορίες** στην παράγραφο 4 αυτού του φύλλου οδηγιών («Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες»).

Αλλεργική αντίδραση

Το Vocabria περιέχει καμποτεγκραβίρη, η οποία είναι ένας αναστολέας της ιντεγκράσης. Οι αναστολείς της ιντεγκράσης συμπεριλαμβανομένης της καμποτεγκραβίρης μπορούν να προκαλέσουν μια σοβαρή αλλεργική αντίδραση που είναι γνωστή ως *αντίδραση υπερευαισθησίας*. Πρέπει να γνωρίζετε ποια είναι τα σημαντικά σημεία και συμπτώματα για τα οποία θα πρέπει να είστε σε εγρήγορση όσο λαμβάνετε το Vocabria.

➔ **Διαβάστε τις πληροφορίες** στην παράγραφο 4 του παρόντος φύλλου οδηγιών.

Ηπατικά προβλήματα συμπεριλαμβανομένης της ηπατίτιδας B και/ή C

Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν έχετε ή είχατε στο παρελθόν προβλήματα με το ήπαρ σας, συμπεριλαμβανομένης της ηπατίτιδας B και/ή C. Ο γιατρός σας μπορεί να αξιολογήσει πόσο σοβαρή είναι η ηπατική νόσος σας πριν αποφασίσει εάν μπορείτε να πάρετε το Vocabria.

Να είστε σε εγρήγορση για σημαντικά συμπτώματα

Ορισμένα άτομα που παίρνουν φάρμακα για τη λοίμωξη από τον HIV εμφανίζουν άλλες παθήσεις, οι οποίες μπορεί να είναι σοβαρές.

Πρέπει να γνωρίζετε ποια είναι τα σημαντικά σημεία και συμπτώματα για τα οποία θα πρέπει να είστε σε εγρήγορση όσο παίρνετε το Vocabria. Αυτά περιλαμβάνουν:

- συμπτώματα λοιμώξεων
- συμπτώματα ηπατικής βλάβης.

➔ **Διαβάστε τις πληροφορίες** στην παράγραφο 4 αυτού του φύλλου οδηγιών χρήσης («Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες»).

Εάν παρουσιάσετε συμπτώματα λοίμωξης ή ηπατικής βλάβης.:

➔ **Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας.** Μην πάρετε άλλα φάρμακα για την αντιμετώπιση της λοίμωξης χωρίς να συμβουλευτείτε τον γιατρό σας.

Τα τακτικά ραντεβού είναι σημαντικά

Είναι σημαντικό να **προσέρχετε στα προγραμματισμένα ραντεβού** για τη λήψη της ένεσης του Vocabria, έτσι ώστε να ελέγχεται η λοίμωξη από τον HIV και να μη χειροτερέψει η ασθένειά σας. Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν σκέφτεστε να σταματήσετε τη θεραπεία. Εάν καθυστερήσετε να κάνετε την ένεση του Vocabria, ή εάν σταματήσετε να παίρνετε το Vocabria, θα χρειαστεί να πάρετε άλλα φάρμακα για την αντιμετώπιση της λοίμωξης από τον HIV και τη μείωση του κινδύνου ανάπτυξης ιικής αντοχής.

Η ένεση Vocabria είναι ένα φάρμακο μακράς δράσης. Εάν σταματήσετε τη θεραπεία, χαμηλά επίπεδα καμποτεγκραβίρης (το δραστικό συστατικό του Vocabria) μπορεί να παραμείνουν στον οργανισμό σας για διάστημα έως 12 μηνών ή μεγαλύτερο μετά την τελευταία σας ένεση. Αυτά τα χαμηλά επίπεδα καμποτεγκραβίρης δεν θα σας προστατεύσουν έναντι του ιού και ο ιός ενδέχεται να καταστεί ανθεκτικός. Πρέπει να ξεκινήσετε μία διαφορετική θεραπεία για τον HIV μέσα σε ένα μήνα από την τελευταία ένεση Vocabria εάν κάνετε μηνιαίες ενέσεις, και μέσα σε δύο μήνες από την τελευταία ένεση Vocabria εάν κάνετε ενέσεις κάθε δύο μήνες.

Παιδιά και έφηβοι

Αυτό το φάρμακο δεν προορίζεται για χρήση σε παιδιά ηλικίας κάτω των 12 ετών ή εφήβους βάρους κάτω των 35 kg, διότι δεν έχει μελετηθεί σε αυτούς τους ασθενείς.

Άλλα φάρμακα και ένεση Vocabria

Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε οποιαδήποτε άλλα φάρμακα, συμπεριλαμβανομένων των φαρμάκων που μπορείτε να αγοράσετε χωρίς ιατρική συνταγή.

Το Vocabria δεν πρέπει να χορηγείται μαζί με ορισμένα άλλα φάρμακα. (βλ. «Μη λάβετε ένεση Vocabria» παραπάνω στην παράγραφο 2).

Ορισμένα φάρμακα μπορεί να επηρεάσουν τον τρόπο που δρα το Vocabria ή ενδέχεται να αυξήσουν την πιθανότητα να παρουσιάσετε **ανεπιθύμητες ενέργειες**. Το Vocabria μπορεί επίσης να επηρεάσει τον τρόπο με τον οποίο δρουν ορισμένα άλλα φάρμακα.

Ενημερώστε τον γιατρό σας αν παίρνετε:

- **ριφαμπουτίνη** (για τη θεραπεία ορισμένων βακτηριακών λοιμώξεων, όπως η φυματίωση).

➔ **Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας** εάν παίρνετε αυτό το φάρμακο. Ο γιατρός σας μπορεί να αποφασίσει ότι χρειάζεστε πρόσθετους ιατρικούς ελέγχους.

Κύηση και θηλασμός

Εάν είστε έγκυος ή θηλάζετε, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί:

➔ **Ενημερώστε τον γιατρό σας** πριν λάβετε την ένεση Vocabria

Κύηση

- **Το Vocabria δεν συνιστάται κατά τη διάρκεια της κύησης.** Εάν χρειαστεί, ο γιατρός θα εξετάσει το όφελος για εσάς και τον κίνδυνο για το μωρό σας από τη λήψη των ενέσεων Vocabria ενώ είστε έγκυος. Εάν σκοπεύετε να αποκτήσετε παιδί, **ενημερώστε τον γιατρό σας εκ των προτέρων.**
- Εάν έχετε μείνει έγκυος, μη σταματήσετε να πηγαίνετε στα ραντεβού σας για να λάβετε την ένεση Vocabria χωρίς να συμβουλευτείτε τον γιατρό σας

Θηλασμός

Ο θηλασμός **δεν συνιστάται** σε γυναίκες που ζούν με τον ιό HIV, καθώς η λοίμωξη από τον ιό HIV μπορεί να μεταδοθεί στο βρέφος μέσω του μητρικού γάλακτος.

Δεν είναι γνωστό εάν τα συστατικά της ένεσης Vocabria μπορούν να περάσουν στο μητρικό γάλα. Ωστόσο, είναι πιθανό η καμποτεγκραβίρη να εξακολουθεί να μπορεί να περάσει στο μητρικό γάλα για 12 μήνες μετά την τελευταία ένεση του Vocabria.

Εάν θηλάζετε ήδη, ή εάν σκέπτεστε να θηλάσετε, θα πρέπει να το συζητήσετε με τον γιατρό σας το συντομότερο δυνατόν.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Το Vocabria μπορεί να σας προκαλέσει ζάλη και να έχει άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες που μειώνουν την εγρήγορση.

➔ Μην οδηγείτε ή χειρίζεστε μηχανήματα εκτός εάν είστε σίγουροι ότι δεν έχετε επηρεαστεί.

Σημαντικές πληροφορίες σχετικά με ορισμένα από τα συστατικά του Vocabria

Η ένεση Vocabria περιέχει πολυσορβικό. Αυτό το φάρμακο περιέχει 40 mg πολυσορβικού ανά δόση 2 mL. Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν έχετε γνωστές αλλεργίες.

3. Πώς χορηγούνται οι ενέσεις Vocabria

Το Vocabria θα σας χορηγείται **με ένεση**, μία φορά κάθε μήνα ή μία φορά κάθε 2 μήνες, μαζί με μία άλλη ένεση ενός φαρμάκου που ονομάζεται ριλιβιρίνη. Ο γιατρός θα σας συμβουλεύσει για το δοσολογικό σας πρόγραμμα.

Ένας νοσοκόμος ή γιατρός θα σας χορηγεί το Vocabria με ένεση στον μυ του γλουτού σας (ενδομυϊκή ή IM ένεση).

Όταν ξεκινήσετε για πρώτη φορά τη θεραπεία με το Vocabria εσείς και ο γιατρός σας μπορείτε να αποφασίσετε, είτε:

- να ξεκινήσετε τη θεραπεία με δισκία καμποτεγκραβίρης ή να ξεκινήσετε τη θεραπεία απευθείας με ένεση Vocabria. Εάν αποφασίσετε να ξεκινήσετε τη θεραπεία με δισκία, ο γιατρός θα σας ενημερώσει:
 - να παίρνετε ένα δισκίο Vocabria των 30 mg και ένα δισκίο ριλιβιρίνης των 25 mg, μία φορά την ημέρα, για περίπου **ένα μήνα**
 - στη συνέχεια θα λαμβάνετε **ενέσεις μηνιαία ή κάθε 2 μήνες**

Ο πρώτος μήνας με δισκία Vocabria και ριλιβιρίνης ονομάζεται **εισαγωγική περίοδος** με χορήγηση από του στόματος. Επιτρέπει στον γιατρό σας να εκτιμήσει εάν είναι κατάλληλο να προχωρήσει στις ενέσεις.

Πρόγραμμα ενέσεων για τη μηνιαία χορήγηση

	Πότε	
Ποιο φάρμακο	Πρώτη ένεση	Δεύτερη ένεση και ακολούθως κάθε μήνα
Vocabria	Ένεση 600 mg	Ένεση 400 mg κάθε μήνα
Ριλιβιρίνη	Ένεση 900 mg	Ένεση 600 mg κάθε μήνα

Πρόγραμμα ενέσεων για τη χορήγηση κάθε 2 μήνες

Ποιο φάρμακο	Πότε	
	Πρώτη και δεύτερη ένεση με ένα μήνα διαφορά	Τρίτη ένεση και ακολούθως κάθε δύο μήνες
Vocabria	Ένεση 600 mg	Ένεση 600 mg κάθε 2 μήνες
Ριλιβιρίνη	Ένεση 900 mg	Ένεση 900 mg κάθε 2 μήνες

Αν παραλείψετε μία ένεση Vocabria

➔ Επικοινωνήστε αμέσως με τον γιατρό σας για να κανονίσετε νέο ραντεβού

Είναι σημαντικό να τηρείτε τα τακτικά προγραμματισμένα ραντεβού σας για τη λήψη της ένεσης έτσι ώστε να ελέγχεται ο HIV και να μη χειροτερέψει η ασθένειά σας. Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν σκέφτεστε να σταματήσετε τη θεραπεία.

Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν πιστεύετε ότι δεν θα μπορέσετε να κάνετε την ένεση του Vocabria τη συνηθισμένη χρονική στιγμή. Ο γιατρός σας μπορεί να σας συστήσει να πάρετε δισκία Vocabria ή άλλη θεραπεία για τον HIV, μέχρι να μπορέσετε να κάνετε ξανά την ένεση του Vocabria.

Εάν σας χορηγηθεί μεγαλύτερη δόση Vocabria από την κανονική

Αυτό το φάρμακο θα σας χορηγείται από έναν γιατρό ή νοσοκόμο, επομένως είναι απίθανο να σας χορηγηθεί μεγαλύτερη δόση από την κανονική. Εάν ανησυχείτε, ενημερώστε τον γιατρό ή τον νοσοκόμο.

Μη σταματήσετε να λαμβάνετε τις ενέσεις Vocabria χωρίς να συμβουλευτείτε τον γιατρό σας.

Συνεχίστε τη λήψη των ενέσεων Vocabria για όσο χρόνο συνιστά ο γιατρός σας. Μη σταματήσετε εκτός εάν το συστήσει ο γιατρός σας. Εάν σταματήσετε, ο γιατρός πρέπει να σας ξεκινήσει μία άλλη θεραπεία για την αντιμετώπιση του HIV εντός ενός μηνός από την τελευταία ένεση του Vocabria εάν λαμβάνετε μηνιαίες ενέσεις, και εντός δύο μηνών από την τελευταία ένεση του Vocabria εάν λαμβάνετε ενέσεις κάθε δύο μήνες, για τη μείωση του κινδύνου ανάπτυξης ιικής αντοχής.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Σταματήστε να χρησιμοποιείτε το Vocabria και αναζητήστε αμέσως ιατρική βοήθεια εάν παρατηρήσετε οποιοδήποτε από τα ακόλουθα συμπτώματα:

- κοκκινωπές, μη ανυψωμένες κηλίδες, με τη μορφή στόχου ή κυκλικές, στον κορμό, συχνά με κεντρικές φουσκάλες, ξεφλούδισμα του δέρματος, έλκη στο στόμα, στο λαιμό, στη μύτη, στα γεννητικά όργανα και στα μάτια. Πυρετός και συμπτώματα που μοιάζουν με γρίπη μπορεί να προηγηθούν αυτών των σοβαρών δερματικών εξανθημάτων (σύνδρομο Stevens-Johnson, τοξική επιδερμική νεκρόλυση). Αυτές οι σοβαρές δερματικές αντιδράσεις είναι πολύ σπάνιες (μπορεί να επηρεάσουν έως **1 στα 10.000** άτομα).

Αλλεργικές αντιδράσεις

Το Vocabria περιέχει καμποτεγκραβίρη, η οποία είναι ένας αναστολέας της ιντεγκράσης. Οι αναστολείς της ιντεγκράσης συμπεριλαμβανομένης της καμποτεγκραβίρης μπορούν να προκαλέσουν μια σοβαρή αλλεργική αντίδραση που είναι γνωστή ως αντίδραση υπερευαισθησίας. Αυτές οι αντιδράσεις υπερευαισθησίας δεν είναι συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως και **1 στα 100** άτομα).

Εάν εμφανίσετε οποιοδήποτε από τα παρακάτω συμπτώματα:

- δερματική αντίδραση (*εξάνθημα, κνίδωση*)
- υψηλή θερμοκρασία (*πυρετός*)
- έλλειψη ενέργειας (*κόπωση*)
- πρήξιμο, μερικές φορές του προσώπου ή του στόματος (*αγγειοοίδημα*), που προκαλεί δυσκολία στην αναπνοή

- πόνο στους μύες ή στις αρθρώσεις.

➔ **Επισκεφθείτε αμέσως έναν γιατρό.** Ο γιατρός σας μπορεί να αποφασίσει να διεξάγει εξετάσεις για να ελέγξει το ήπαρ, τους νεφρούς ή το αίμα σας και μπορεί να σας πει να σταματήσετε να παίρνετε το Vocabria.

Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες

Αυτές ενδέχεται να επηρεάσουν **περισσότερα από 1 στα 10 άτομα:**

- πονοκέφαλος
- αντιδράσεις της θέσης ένεσης. Στις κλινικές μελέτες, οι περισσότερες ήταν γενικά ήπιες έως μέτριας έντασης και έγιναν λιγότερο συχνές με το πέρασμα του χρόνου. Τα συμπτώματα μπορεί να περιλαμβάνουν:
 - ο πόνος (που σπάνια μπορεί να περιλαμβάνει προσωρινή δυσκολία στο περπάτημα) και ενόχληση, μία σκληρή μάζα ή εξόγκωμα
- αίσθηση θερμότητας (*πυρεξία*), η οποία μπορεί να εμφανιστεί εντός μίας εβδομάδας μετά τις ενέσεις.

Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες

Αυτές ενδέχεται να επηρεάσουν **έως 1 στα 10 άτομα:**

- κατάθλιψη
- άγχος
- διαταραχές ονείρων
- δυσκολία στον ύπνο (*αϋπνία*)
- ζάλη
- τάση για έμετο (*ναυτία*)
- έμετος
- στομαχικός πόνος (*κοιλιακό άλγος*)
- αέρια (*μετεωρισμός*)
- διάρροια
- εξάνθημα
- μυϊκός πόνος (*μυαλγία*)
- έλλειψη ενέργειας (*κόπωση*)
- αίσθημα αδυναμίας (*εξασθένιση*)
- γενικό αίσθημα αδιαθεσίας (*αίσθημα κακουχίας*)
- αύξηση του σωματικού βάρους
- αντιδράσεις στη θέση ένεσης. Σε κλινικές μελέτες, οι περισσότερες ήταν γενικά ήπιες έως μέτριας έντασης και μειώνονταν σε συχνότητα με την πάροδο του χρόνου. Τα συμπτώματα μπορεί να περιλαμβάνουν: ερυθρότητα, φαγούρα, διόγκωση, αίσθηση θερμότητας, μωλωπισμός (που μπορεί να περιλαμβάνει αποχρωματισμό ή συλλογή αίματος κάτω από το δέρμα).

Όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες

Αυτές ενδέχεται να επηρεάσουν **έως 1 στα 100 άτομα:**

- απόπειρα αυτοκτονίας και σκέψεις αυτοκτονίας (ιδιαίτερα σε ασθενείς που είχαν προηγουμένως κατάθλιψη ή προβλήματα ψυχικής υγείας)
- αλλεργική αντίδραση (*υπερευαισθησία*)
- εξάνθημα (*κνίδωση*)
- πρήξιμο, μερικές φορές του προσώπου ή του στόματος (*αγγειοοίδημα*), που προκαλεί δυσκολία στην αναπνοή
- αίσθημα νύστας (*υπνηλία*)
- τάση για λιποθυμία, κατά τη διάρκεια της ένεσης ή μετά από αυτή. Αυτό μπορεί να οδηγήσει σε λιποθυμία.
- ηπατική βλάβη (τα σημεία μπορεί να περιλαμβάνουν κιτρίνισμα του δέρματος και του άσπρου μέρους των ματιών, απώλεια της όρεξης, φαγούρα, ευαισθησία στο στομάχι, ανοιχτόχρωμα κόπρανα ή ασυνήθιστα σκουρόχρωμα ούρα).

- μεταβολές στις εξετάσεις αίματος της ηπατικής λειτουργίας (αύξηση των *τρανσαμινασών* ή αύξηση της *χολερυθρίνης*).
- αντιδράσεις στη θέση ένεσης. Σε κλινικές μελέτες, οι περισσότερες ήταν γενικά ήπιες έως μέτριας έντασης και μειώνονταν σε συχνότητα με την πάροδο του χρόνου. Τα συμπτώματα μπορεί να περιλαμβάνουν: μούδιασμα, ελάσσων αιμορραγία, απόστημα (συλλογή πύου) ή κυτταρίτιδα (θερμότητα, διόγκωση ή ερυθρότητα).

Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες που μπορεί να εμφανιστούν σε εξετάσεις αίματος

- αύξηση των λιπασών (ουσία που παράγεται από το πάγκρεας)

Άλλες πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Τα άτομα που λαμβάνουν θεραπεία με Vocabria και ριλπιβιρίνη για τον HIV ενδέχεται να εμφανίσουν άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες.

Παγκρεατίτιδα

Εάν έχετε έντονο πόνο στην κοιλιά, αυτό μπορεί να προκληθεί από φλεγμονή του παγκρέατος (παγκρεατίτιδα).

➔ **Ενημερώστε το γιατρό σας**, ειδικά εάν ο πόνος εξαπλωθεί και επιδεινωθεί.

Συμπτώματα λοίμωξης και φλεγμονής

Οι ασθενείς με προχωρημένη λοίμωξη από τον HIV (AIDS) έχουν εξασθενημένο ανοσοποιητικό σύστημα και είναι πιο πιθανό να παρουσιάσουν σοβαρές λοιμώξεις (*ευκαιριακές λοιμώξεις*). Όταν ξεκινούν θεραπεία, το ανοσοποιητικό σύστημα γίνεται πιο ισχυρό και έτσι ο οργανισμός αρχίζει να καταπολεμάει τις λοιμώξεις.

Μπορεί να αναπτυχθούν συμπτώματα λοίμωξης και φλεγμονής, τα οποία προκαλούνται από:

- Είτε από παλιές, σιωπηρές λοιμώξεις που ενεργοποιούνται ξανά καθώς τις καταπολεμά ο οργανισμός
- Είτε από επίθεση του ανοσοποιητικού συστήματος σε υγιείς ιστούς του οργανισμού (*αυτοάνοσες διαταραχές*).

Τα συμπτώματα των αυτοάνοσων διαταραχών μπορεί να εμφανιστούν πολλούς μήνες μετά την έναρξη του φαρμάκου για την αντιμετώπιση της λοίμωξης από τον HIV.

Τα συμπτώματα μπορεί να περιλαμβάνουν:

- **μυϊκή αδυναμία** και/ή **μυϊκό πόνο**
- **πόνο ή πρήξιμο στις αρθρώσεις**
- **αδυναμία** που ξεκινά από τα χέρια και τα πόδια και μεταφέρεται προς τα επάνω στον κορμό του σώματος.
- **αίσθημα παλμών ή τρόμο**
- **υπερδραστηριότητα** (υπερβολική ανησυχία και κίνηση)

Εάν παρουσιάσετε οποιαδήποτε συμπτώματα φλεγμονής:

➔ **Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας.** Μην πάρετε άλλα φάρμακα για την αντιμετώπιση της λοίμωξης χωρίς να συμβουλευτείτε τον γιατρό σας.

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς

ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το Vocabria

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στην επισήμανση και στο κουτί μετά τη ΛΗΞΗ. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Μην καταψύχετε.

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Vocabria

- Η δραστική ουσία είναι η καμποτεγκραβίρη.

Κάθε φιαλίδιο των 2 mL περιέχει 400 mg καμποτεγκραβίρης.

Τα άλλα συστατικά είναι:

Μαννιτόλη (E421)

Πολυσορβικό 20 (E432)

Πολυαιθυλενογλυκόλη (E1521)

Ύδωρ για ενέσιμα

Εμφάνιση του Vocabria και περιεχόμενα της συσκευασίας

Το ενέσιμο εναιώρημα καμποτεγκραβίρης παρατεταμένης αποδέσμευσης διατίθεται σε καφέ γυάλινο φιαλίδιο με ελαστικό πώμα. Η συσκευασία περιέχει επίσης 1 σύριγγα, 1 προσαρμογέα φιαλιδίου και 1 βελόνα για ένεση.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

ViiV Healthcare BV

Van Asch van Wijkstraat 55H,

3811 LP Amersfoort

Ολλανδία

Παρασκευαστής

GlaxoSmithKline Manufacturing SpA

Strada Provinciale Asolana, 90

San Polo di Torrile

Parma, 43056

Ιταλία

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας:

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

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
viiiv.med.info@viiivhealthcare.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@viiivhealthcare.com

France

ViiV Healthcare SAS
Tél.: + 33 (0)1 39 17 69 69
Infomed@viiivhealthcare.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**Magyarország**

ViiV Healthcare BV
Tel.: + 36 80088309

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

VIIIVHIV HEALTHCARE, UNIPessoal, LDA
Tel: + 351 21 094 08 01
viiiv.fi.pt@viiivhealthcare.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

ViiV Healthcare BV
Tel: + 371 80205045

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις {MM/EEEE}

Άλλες πηγές πληροφοριών

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <https://www.ema.europa.eu>.

Οι πληροφορίες που ακολουθούν απευθύνονται μόνο σε επαγγελματίες υγείας:

Οδηγίες χρήσης για την ένεση Vocabria 2 mL:

Επισκόπηση

Για μία πλήρη δόση απαιτούνται δύο ενέσεις: **VOCABRIA και ριλιβιρίνη**

2 mL καμποτεγκραβίρης και 2 mL ριλιβιρίνης.

Η καμποτεγκραβίρη και η ριλιβιρίνη είναι εναιωρήματα τα οποία δεν χρειάζονται περαιτέρω αραιώση ή ανασύσταση. Τα βήματα της προετοιμασίας είναι ίδια και για τα δύο φάρμακα. Ακολουθήστε προσεκτικά αυτές τις οδηγίες κατά την προετοιμασία του ενέσιμου εναιωρήματος για να αποφύγετε τη διαρροή.

Η καμποτεγκραβίρη και η ριλιβιρίνη προορίζονται μόνο για ενδομυϊκή χρήση. Και οι δύο ενέσεις πρέπει να γίνονται στον γλουτό.

Σημείωση: Συνιστάται να χρησιμοποιείται ο μέσος γλουτιαίος μυς. **Η σειρά χορήγησης δεν έχει σημασία.**



Πληροφορίες φύλαξης

Μην καταψύχετε.

Η συσκευασία σας περιέχει

- 1 φιαλίδιο καμποτεγκραβίρης
- 1 προσαρμογέα φιαλιδίου
- 1 σύριγγα
- 1 βελόνα ένεσης (0,65 mm, 38 mm [23 gauge, 1,5 ίντσα])

Λάβετε υπόψη τη σωματική διάπλαση του ασθενούς και χρησιμοποιήστε την ιατρική σας κρίση για να επιλέξετε το κατάλληλο μήκος βελόνας για την ένεση.

Φιαλίδιο καμποτεγκραβίρης



Προσαρμογέας φιαλιδίου



Σύριγγα

Έμβολο



Βελόνα ένεσης

Προστατευτικό βελόνας



Κάλυμμα βελόνας

Θα χρειαστείτε επίσης

- Μη αποστειρωμένα γάντια
 - 2 κομμάτια βαμβάκι με οινόπνευμα
 - 2 γάζες
 - Έναν κατάλληλο περιέκτη αιχμηρών αντικειμένων
- Φροντίστε να έχετε κοντά σας τη συσκευασία της ριλιβιρίνης πριν ξεκινήσετε.

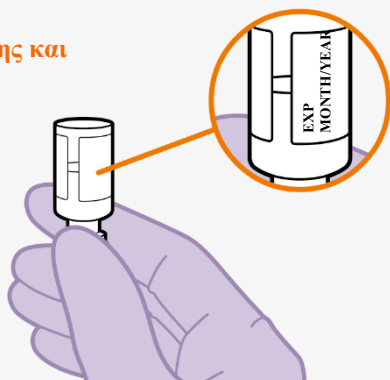
+ 1 συσκευασία ριλιβιρίνης 2 mL



Προετοιμασία

1. Επιθεωρήστε το φιαλίδιο

Ελέγξτε την
ημερομηνία λήξης και
το φάρμακο



- Ελέγξτε ότι δεν έχει παρέλθει η ημερομηνία λήξης.
- Επιθεωρήστε αμέσως το φιαλίδιο. Εάν μπορείτε να δείτε ξένα σώματα, μη χρησιμοποιήσετε το προϊόν.

Σημείωση: Το γυαλί του φιαλιδίου της καμποτεγκραβίρης έχει καφέ απόχρωση.

Μην το χρησιμοποιήσετε εάν η ημερομηνία λήξης έχει παρέλθει.

2. Περιμένετε 15 λεπτά

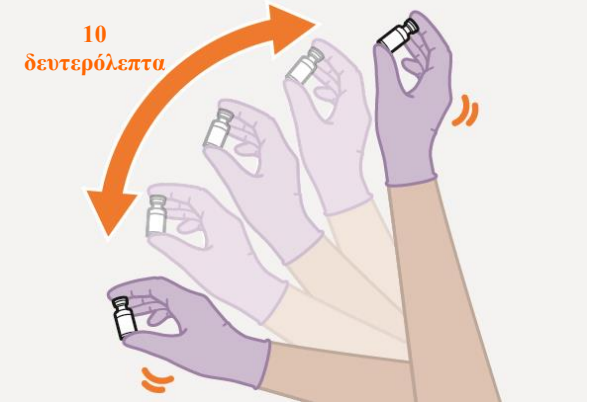
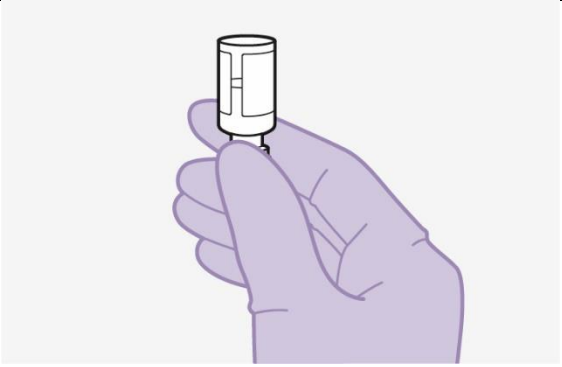
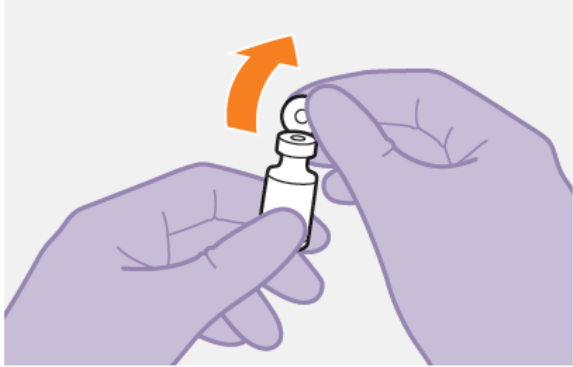
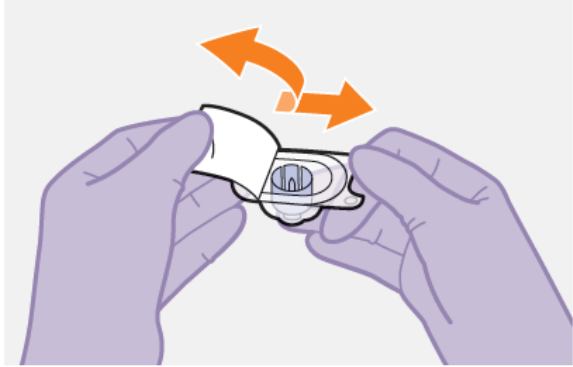


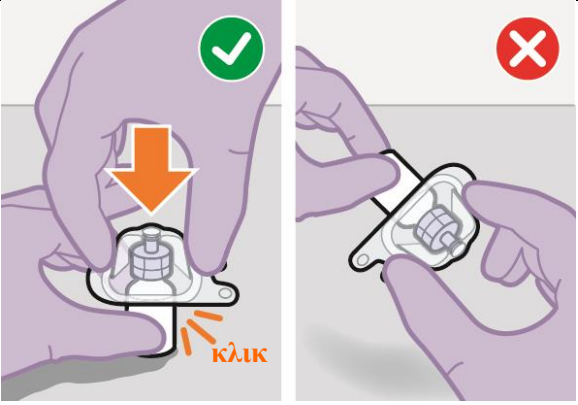
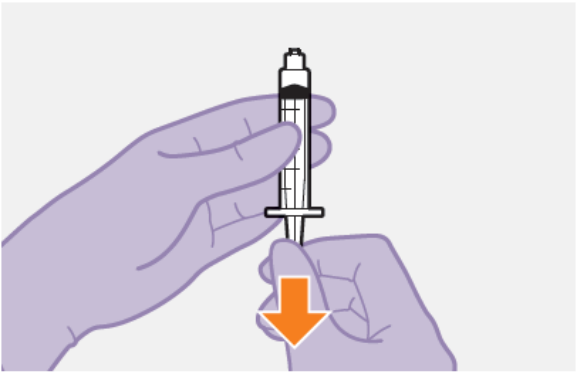
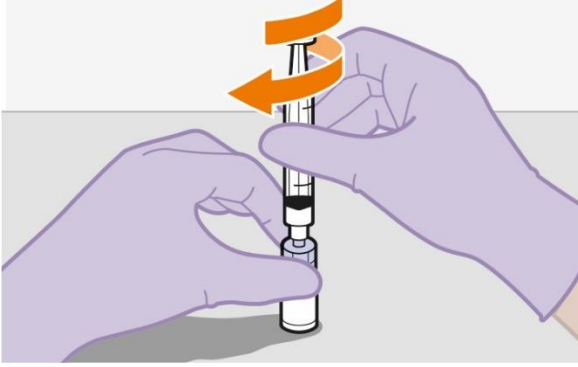
Περιμένετε 15 λεπτά

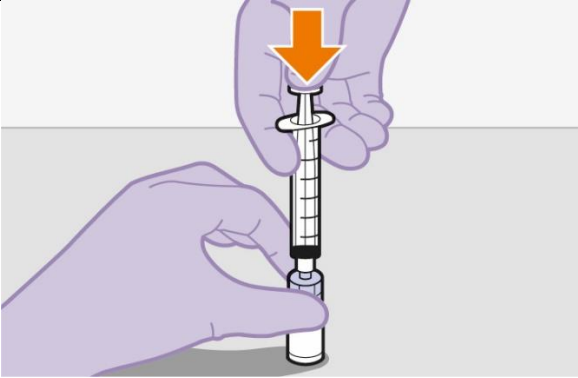


- Εάν η συσκευασία έχει αποθηκευτεί σε ψυγείο, αφαιρέστε την και περιμένετε τουλάχιστον 15 λεπτά πριν να είστε έτοιμοι για τη χορήγηση της ένεσης, για να επιτραπεί στο φάρμακο να φθάσει σε θερμοκρασία δωματίου.

3. Ανακινήστε έντονα

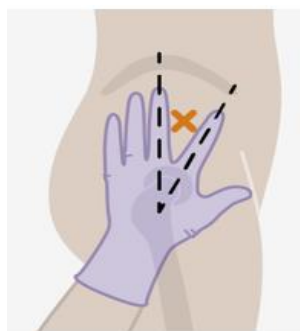
	• Κρατήστε το φιαλίδιο σταθερά και ανακινήστε το δυνατά για 10 ολόκληρα δευτερόλεπτα, όπως φαίνεται στην εικόνα.
4. Επιθεωρήστε το εναιώρημα 	• Αναστρέψτε το φιαλίδιο και ελέγξτε την επανεναιώρηση. Το εναιώρημα θα πρέπει να είναι ομοιόμορφο. Εάν το εναιώρημα δεν είναι ομοιόμορφο, ανακινήστε ξανά το φιαλίδιο. • Επίσης είναι φυσιολογικό να παρατηρήσετε μικρές φυσαλίδες αέρα. Σημείωση: Η σειρά προετοιμασίας του φιαλιδίου δεν έχει σημασία.
5. Αφαιρέστε το καπάκι του φιαλιδίου 	• Αφαιρέστε το καπάκι από το φιαλίδιο. • Καθαρίστε το ελαστικό πόμα με ένα βαμβάκι εμποτισμένο με οινόπνευμα. Μην αφήσετε τίποτα να έρθει σε επαφή με το ελαστικό πόμα μετά τον καθαρισμό.
6. Αφαιρέστε τη μεμβράνη από τον προσαρμογέα φιαλιδίου 	• Αφαιρέστε τη χάρτινη μεμβράνη από τη συσκευασία του προσαρμογέα φιαλιδίου. Σημείωση: Μην αφαιρέσετε τον προσαρμογέα από την συσκευασία για το επόμενο βήμα. Ο προσαρμογέας δεν θα πέσει όταν η συσκευασία του αναποδογυριστεί.
7. Προσαρμόστε τον προσαρμογέα φιαλιδίου	

	• Τοποθετήστε το φιαλίδιο σε επίπεδη επιφάνεια. • Πιέστε τον προσαρμογέα φιαλιδίου προς τα κάτω μέσα στο φιαλίδιο, όπως φαίνεται στην εικόνα. • Ο προσαρμογέας φιαλιδίου πρέπει να κουμπώσει με ασφάλεια στη θέση του.
8. Αφαιρέστε τη συσκευασία 	• Αφαιρέστε τη συσκευασία του προσαρμογέα φιαλιδίου, όπως φαίνεται στην εικόνα
9. Προετοιμάστε τη σύριγγα 	• Βγάλτε τη σύριγγα από τη συσκευασία της. • Αντλήστε 1 mL αέρα μέσα στη σύριγγα. Αυτό θα διευκολύνει την άντληση του υγρού αργότερα.
10. Προσαρμόστε τη σύριγγα 	• Κρατήστε τον προσαρμογέα φιαλιδίου και το φιαλίδιο σταθερά, όπως φαίνεται στην εικόνα. • Βιδώστε καλά τη σύριγγα στον προσαρμογέα φιαλιδίου.
11. Πιέστε το έμβολο	

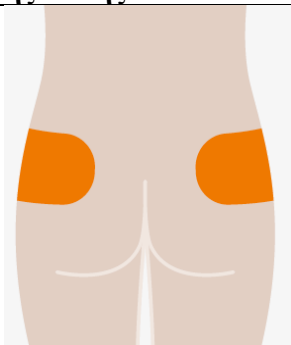
	Πιέστε το έμβολο μέχρι το τέλος για να σπρώξετε τον αέρα μέσα στο φιαλίδιο.
12. Αντλήστε αργά τη δόση	Αναστρέψτε τη σύριγγα και το φιαλίδιο και αντλήστε αργά όσο το δυνατό περισσότερη ποσότητα υγρού μέσα στη σύριγγα. Μπορεί να υπάρχει περισσότερο υγρό από την ποσότητα της δόσης. Σημείωση: Κρατήστε τη σύριγγα σε όρθια θέση για να αποφύγετε τη διαρροή.
13. Ξεβιδώστε τη σύριγγα	- Κρατήστε τον προσαρμογέα της σύριγγας καλά όπως φαίνεται στην εικόνα για να αποφύγετε τη διαρροή. Είναι φυσιολογικό να αισθάνεστε κάποια πίεση. - Ξεβιδώστε τη σύριγγα από τον προσαρμογέα φιαλιδίου, κρατώντας τον προσαρμογέα φιαλιδίου όπως φαίνεται στην εικόνα. Σημείωση: Ελέγξτε ότι το ελαιώδες της καμποτεγκραβίρης είναι ομοιόμορφο και έχει λευκό έως ανοικτό ροζ χρώμα.
14. Προσαρμόστε τη βελόνα	- Ανοίξτε τη συσκευασία της βελόνας για να φανεί η βάση της βελόνας. - Κρατήστε τη σύριγγα όρθια, στρίψτε δυνατά τη σύριγγα πάνω στη βελόνα. - Αφαιρέστε τη συσκευασία της βελόνας από τη βελόνα.

Ένεση

15. Προετοιμάστε τη θέση της ένεσης



Μέσος γλουτιαίος μυς



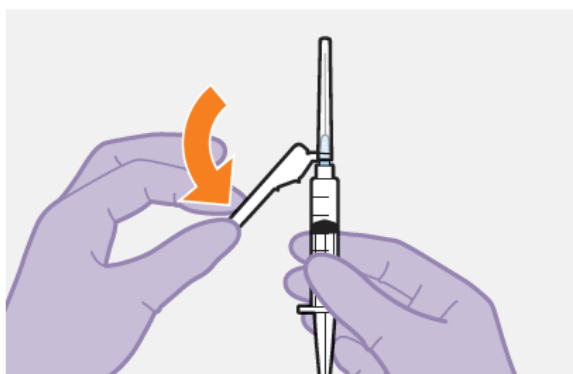
Μείζων γλουτιαίος μυς

Οι ενέσεις πρέπει να χορηγούνται στον γλουτό. Επιλέξτε μία από τις ακόλουθες περιοχές για την ένεση:

- Μέσος γλουτιαίος μυς (συνιστάται)
- Μείζων γλουτιαίος μυς (άνω εξωτερικό τεταρτημόριο)

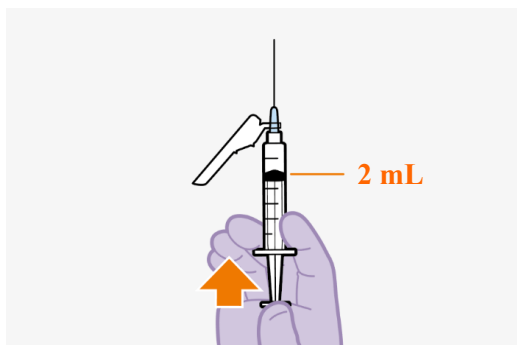
Σημείωση: Μόνο για ενδομυϊκή χρήση στον γλουτό.
Να **μη** χορηγείται ενδοφλεβίως.

16. Αφαιρέστε το κάλυμμα



- Αναδιπλώστε το προστατευτικό της βελόνας μακριά από τη βελόνα.
- Τραβήξτε και αφαιρέστε το κάλυμμα της βελόνας.

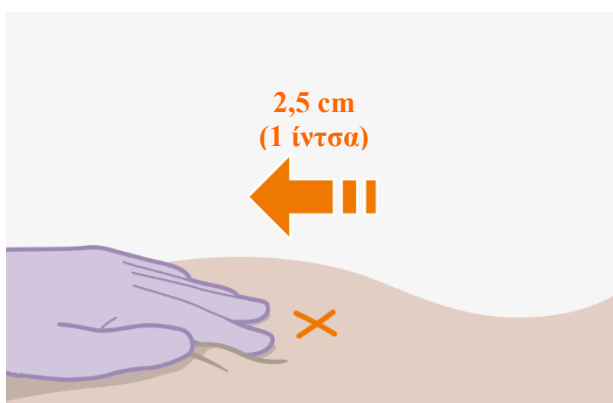
17. Απομακρύνετε το επιπλέον υγρό



- Κρατήστε τη σύριγγα με τη βελόνα στραμμένη προς τα πάνω. Σπρώξτε το έμβολο στη δόση 2 mL για να απομακρυνθεί το επιπλέον υγρό και τυχόν φυσαλίδες αέρα.

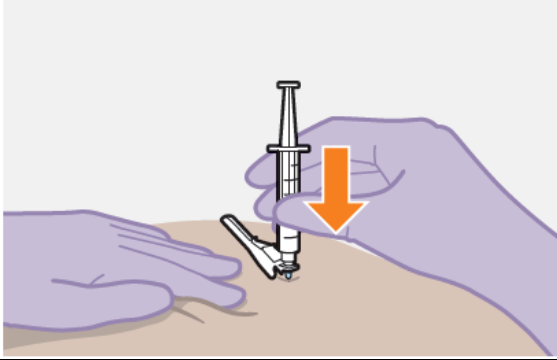
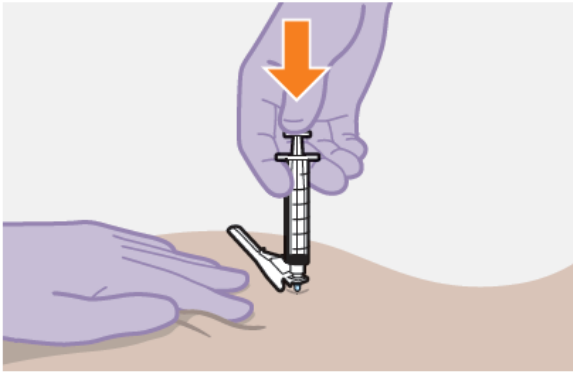
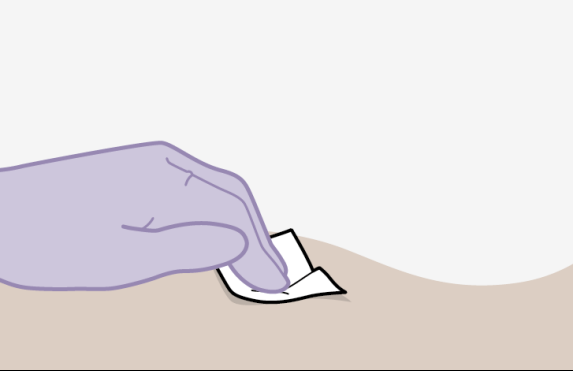
Σημείωση: Καθαρίστε τη θέση της ένεσης με ένα βαμβάκι εμποτισμένο με οινόπνευμα. Αφήστε το δέρμα να στεγνώσει προτού συνεχίσετε.

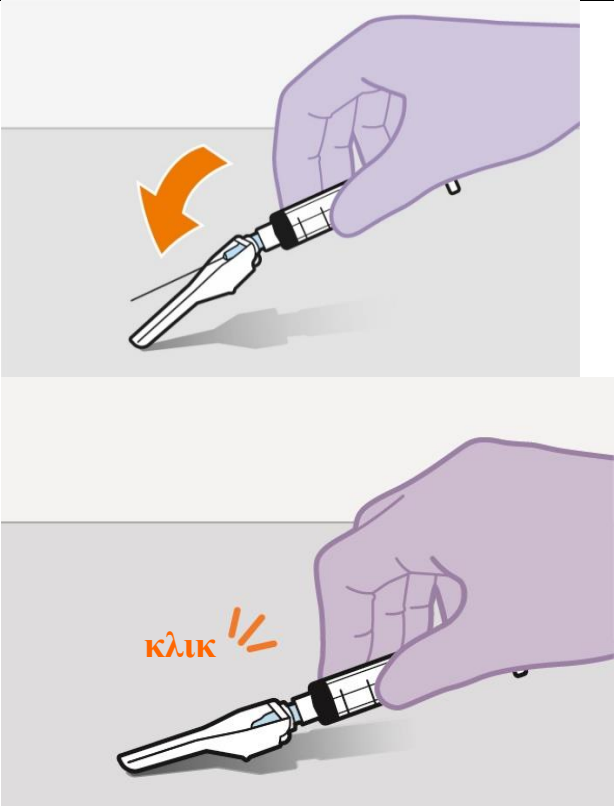
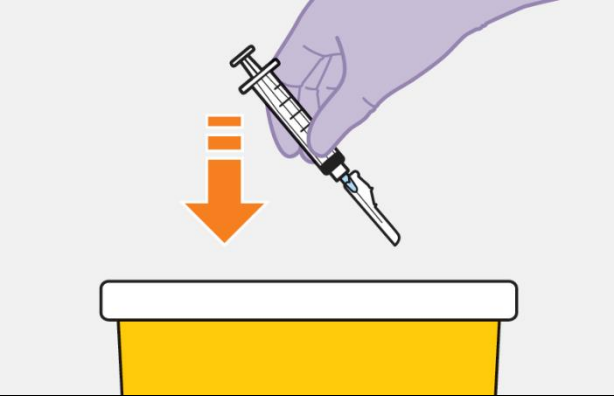
18. Τεντώστε το δέρμα



Χρησιμοποιήστε την τεχνική «Ζ» για την ένεση για να ελαχιστοποιήσετε τη διαρροή φαρμάκου από τη θέση της ένεσης.

- Τραβήξτε σταθερά το δέρμα καλύπτοντας τη θέση ένεσης, μετατοπίζοντάς το κατά περίπου 2,5 cm (1 ίντσα).
- Κρατήστε το σε αυτή τη θέση για την ένεση.

19. Εισάγετε τη βελόνα 	• Εισάγετε τη βελόνα σε όλο το μήκος της ή αρκετά βαθιά μέχρι να φτάσετε στον μυ.
20. Χορηγήστε τη δόση 	• Διατηρώντας τεντωμένο το δέρμα – σπρώξτε αργά το έμβολο μέχρι κάτω. • Βεβαιωθείτε ότι η σύριγγα έχει αδειάσει. • Τραβήξτε τη βελόνα και αφήστε αμέσως το τεντωμένο δέρμα.
21. Ελέγξτε τη θέση της ένεσης 	• Εφαρμόστε πίεση στη θέση της ένεσης χρησιμοποιώντας μία γάζα. • Μπορεί να χρησιμοποιηθεί ένας μικρός επίδεσμος εάν υπάρχει αιμορραγία. Μην κάνετε μάζαξη στην περιοχή.
22. Ασφαλίστε τη βελόνα	

	• Αναδιπλώστε το προστατευτικό της βελόνας πάνω από τη βελόνα. • Ασκήστε απαλά πίεση χρησιμοποιώντας μία σκληρή επιφάνεια για να ασφαλίσετε το προστατευτικό της βελόνας στη θέση του. • Το προστατευτικό της βελόνας θα κάνει κλικ όταν ασφαλίσει.
Μετά την ένεση	
23. Απορρίψτε με ασφάλεια τα υλικά	
	• Απορρίψτε τις χρησιμοποιημένες βελόνες, τις σύριγγες, τα φιαλίδια και τους προσαρμογείς των φιαλιδίων σύμφωνα με την κατά τόπους νομοθεσία περί υγείας και ασφάλειας.
Επαναλάβετε για το 2^ο φάρμακο	
 Επαναλάβετε όλα τα βήματα για το 2^ο φάρμακο	Εάν δεν έχετε ακόμη χορηγήσει και τα δύο φάρμακα, χρησιμοποιήστε τα βήματα για την προετοιμασία και την ένεση της ριλιβιρίνης, η οποία έχει τις δικές της ειδικές Οδηγίες Χρήσης.
Ερωτήσεις και απαντήσεις	
1. Πόσο χρόνο μπορεί να μείνει το φάρμακο στη σύριγγα;	

Μόλις το εναιώρημα αντληθεί στη σύριγγα, η ένεση πρέπει να χρησιμοποιηθεί άμεσα από μικροβιολογική άποψη. Η χημική και φυσική σταθερότητα κατά τη χρήση έχει αποδειχθεί για 2 ώρες στους 25°C.

2. Γιατί πρέπει να βάλω αέρα στο φιαλίδιο;

Η εισαγωγή 1 mL αέρα στο φιαλίδιο διευκολύνει την άντληση της δόσης στη σύριγγα.

Χωρίς τον αέρα, κάποια ποσότητα υγρού μπορεί να επιστρέψει στο φιαλίδιο, αφήνοντας στη σύριγγα ποσότητα λιγότερη από την προβλεπόμενη.

3. Έχει σημασία η σειρά χορήγησης των φαρμάκων;

Όχι, η σειρά δεν έχει σημασία.

4. Εάν η συσκευασία έχει αποθηκευτεί σε ψυγείο, είναι ασφαλές να ζεστάνω το φιαλίδιο για να επανέλθει σε θερμοκρασία δωματίου πιο γρήγορα;

Το καλύτερο είναι να αφήσετε το φιαλίδιο να επανέλθει σε θερμοκρασία δωματίου με φυσικό τρόπο. Ωστόσο, μπορείτε να χρησιμοποιήσετε τη θερμότητα των χεριών σας για να επιταχύνετε το ζέσταμα.

Μη χρησιμοποιείτε καμία άλλη μέθοδο για το ζέσταμα.

5. Γιατί συστήνεται η χορήγηση στον μέσο γλουτιαίο μυ;

Η χορήγηση στον μέσο γλουτιαίο μυ συστήνεται επειδή αυτή η θέση βρίσκεται μακριά από μείζονα νεύρα και αιμοφόρα αγγεία. Η χορήγηση στον μείζονα γλουτιαίο μυ είναι αποδεκτή εφόσον την προτιμά ο επαγγελματίας υγείας. Η ένεση δεν πρέπει να χορηγείται σε καμία άλλη θέση.

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή

Vocabria 600 mg ενέσιμο εναιώρημα παρατεταμένης αποδέσμευσης καμποτεγκραβίρη

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει τον γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Μπορείτε να βοηθήσετε μέσω της αναφοράς πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών που ενδεχομένως παρουσιάζετε. Βλ. τέλος της παραγράφου 4 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών

1. Τι είναι το Vocabria και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν σας χορηγηθεί το Vocabria
3. Πώς χορηγούνται οι ενέσεις Vocabria
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Vocabria
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Vocabria και ποια είναι η χρήση του

Η ένεση Vocabria περιέχει το δραστικό συστατικό καμποτεγκραβίρη. Η καμποτεγκραβίρη ανήκει σε μια ομάδα αντιρετροϊκών φαρμάκων που ονομάζονται *αναστολείς της ιντεγκράσης (INI)*.

Η ένεση Vocabria χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση της λοίμωξης από τον HIV (ιός της ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας) σε ενήλικες ηλικίας και εφήβους (ηλικίας τουλάχιστον 12 ετών και βάρους τουλάχιστον 35 kg), οι οποίοι λαμβάνουν επίσης ένα άλλο αντιρετροϊκό φάρμακο που ονομάζεται ριλπιβιρίνη και των οποίων η λοίμωξη από τον HIV-1 είναι υπό έλεγχο.

Οι ενέσεις Vocabria δεν θεραπεύουν τη λοίμωξη από τον HIV. Διατηρούν τα επίπεδα του ιού στον οργανισμό σας σε χαμηλό επίπεδο. Αυτό βοηθά στη διατήρηση του αριθμού των CD4 κυττάρων στο αίμα σας. Τα κύτταρα CD4 είναι ένα τύπος λευκών αιμοσφαιρίων που είναι σημαντικά για να βοηθούν τον οργανισμό σας να καταπολεμά τις λοιμώξεις.

Η ένεση Vocabria χορηγείται πάντα σε συνδυασμό με μία άλλη ένεση ενός αντιρετροϊκού φαρμάκου που ονομάζεται *ένεση ριλπιβιρίνης*. Ανατρέξτε στο φύλλο οδηγιών χρήσης της ριλπιβιρίνης για πληροφορίες σχετικά με αυτό το φάρμακο.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν σας χορηγηθεί το Vocabria

Μη λάβετε ένεση Vocabria:

- εάν έχετε εμφανίσει ποτέ σοβαρό δερματικό εξάνθημα, ξεφλούδισμα του δέρματος, φουσκάλες και/ή στοματικές πληγές.
- σε περίπτωση αλλεργίας (*υπερευαισθησίας*) στην καμποτεγκραβίρη ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6)
- εάν παίρνετε οποιοδήποτε από αυτά τα φάρμακα καθώς μπορεί να επηρεάσουν τον τρόπο δράσης του Vocabria:

- **καρβαμαζεπίνη, οξκαρβαζεπίνη, φαινυτοΐνη, φαινοβαρβιτάλη** (φάρμακα για την αντιμετώπιση της επιληψίας και για την πρόληψη των επιληπτικών κρίσεων).
- **ριφαμπικίνη ή ριφαπεντίνη** (φάρμακα για την αντιμετώπιση ορισμένων βακτηριακών λοιμώξεων όπως η φυματίωση)

➔ Εάν πιστεύετε ότι αυτό ισχύει για εσάς, **ενημερώστε τον γιατρό σας.**

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Σοβαρή δερματική αντίδραση:

Οι σοβαρές δερματικές αντιδράσεις, σύνδρομο Stevens-Johnson και τοξική επιδερμική νεκρόλυση, έχουν αναφερθεί πολύ σπάνια σε σχέση με το Vocabria. Σταματήστε να χρησιμοποιείτε το Vocabria και αναζητήστε αμέσως ιατρική βοήθεια εάν παρατηρήσετε κάποιο από τα συμπτώματα που σχετίζονται με αυτές τις σοβαρές δερματικές αντιδράσεις.

➔ **Διαβάστε τις πληροφορίες** στην παράγραφο 4 αυτού του φύλλου οδηγιών («Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες»).

➔

Αλλεργική αντίδραση

Το Vocabria περιέχει καμποτεγκραβίρη, η οποία είναι ένας αναστολέας της ιντεγκράσης. Οι αναστολείς της ιντεγκράσης συμπεριλαμβανομένης της καμποτεγκραβίρης μπορούν να προκαλέσουν μια σοβαρή αλλεργική αντίδραση που είναι γνωστή ως *αντίδραση υπερευαισθησίας*. Πρέπει να γνωρίζετε ποια είναι τα σημαντικά σημεία και συμπτώματα για τα οποία θα πρέπει να είστε σε εγρήγορση όσο λαμβάνετε το Vocabria.

➔ **Διαβάστε τις πληροφορίες** στην παράγραφο 4 του παρόντος φύλλου οδηγιών.

Ηπατικά προβλήματα συμπεριλαμβανομένης της ηπατίτιδας B και/ή C

Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν έχετε ή είχατε στο παρελθόν προβλήματα με το ήπαρ σας, συμπεριλαμβανομένης της ηπατίτιδας B και/ή C. Ο γιατρός σας μπορεί να αξιολογήσει πόσο σοβαρή είναι η ηπατική νόσος σας πριν αποφασίσει εάν μπορείτε να πάρετε το Vocabria.

Να είστε σε εγρήγορση για σημαντικά συμπτώματα

Ορισμένα άτομα που παίρνουν φάρμακα για τη λοίμωξη από τον HIV εμφανίζουν άλλες παθήσεις, οι οποίες μπορεί να είναι σοβαρές.

Πρέπει να γνωρίζετε ποια είναι τα σημαντικά σημεία και συμπτώματα για τα οποία θα πρέπει να είστε σε εγρήγορση όσο παίρνετε το Vocabria. Αυτά περιλαμβάνουν:

- συμπτώματα λοιμώξεων
- συμπτώματα ηπατικής βλάβης.

➔ **Διαβάστε τις πληροφορίες** στην παράγραφο 4 αυτού του φύλλου οδηγιών χρήσης («Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες»).

Εάν παρουσιάσετε συμπτώματα λοίμωξης ή ηπατικής βλάβης.

➔ **Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας.** Μην πάρετε άλλα φάρμακα για την αντιμετώπιση της λοίμωξης χωρίς να συμβουλευτείτε τον γιατρό σας.

Τα τακτικά ραντεβού είναι σημαντικά

Είναι σημαντικό να **προσέρχεστε στα προγραμματισμένα ραντεβού** για τη λήψη της ένεσης του Vocabria, έτσι ώστε να ελέγχεται η λοίμωξη από τον HIV και να μη χειροτερέψει η ασθένειά σας. Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν σκέφτεστε να σταματήσετε τη θεραπεία. Εάν καθυστερήσετε να κάνετε την ένεση του Vocabria, ή εάν σταματήσετε να παίρνετε το Vocabria, θα χρειαστεί να πάρετε άλλα φάρμακα για την αντιμετώπιση της λοίμωξης από τον HIV και τη μείωση του κινδύνου ανάπτυξης ιικής αντοχής.

Η ένεση Vocabria είναι ένα φάρμακο μακράς δράσης. Εάν σταματήσετε τη θεραπεία, χαμηλά επίπεδα καμποτεγκραβίρης (το δραστικό συστατικό του Vocabria) μπορεί να παραμείνουν στον οργανισμό σας για διάστημα έως 12 μηνών ή μεγαλύτερο μετά την τελευταία σας ένεση. Αυτά τα χαμηλά επίπεδα καμποτεγκραβίρης δεν θα σας προστατεύσουν έναντι του ιού και ο ιός ενδέχεται να καταστεί ανθεκτικός. Πρέπει να ξεκινήσετε μία διαφορετική θεραπεία για τον HIV μέσα σε ένα μήνα από την τελευταία ένεση Vocabria εάν κάνετε μηνιαίες ενέσεις, και μέσα σε δύο μήνες από την τελευταία ένεση Vocabria εάν κάνετε ενέσεις κάθε δύο μήνες.

Παιδιά και έφηβοι

Αυτό το φάρμακο δεν προορίζεται για χρήση σε παιδιά ηλικίας κάτω των 12 ετών ή εφήβους βάρους κάτω των 35 kg, διότι δεν έχει μελετηθεί σε αυτούς τους ασθενείς.

Άλλα φάρμακα και ένεση Vocabria

Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε οποιαδήποτε άλλα φάρμακα, συμπεριλαμβανομένων των φαρμάκων που μπορείτε να αγοράσετε χωρίς ιατρική συνταγή.

Το Vocabria δεν πρέπει να χορηγείται μαζί με ορισμένα άλλα φάρμακα. (βλ. «Μη λάβετε ένεση Vocabria» παραπάνω στην παράγραφο 2).

Ορισμένα φάρμακα μπορεί να επηρεάσουν τον τρόπο που δρα το Vocabria ή ενδέχεται να αυξήσουν την πιθανότητα να παρουσιάσετε **ανεπιθύμητες ενέργειες**. Το Vocabria μπορεί επίσης να επηρεάσει τον τρόπο με τον οποίο δρουν ορισμένα άλλα φάρμακα.

Ενημερώστε τον γιατρό σας αν παίρνετε:

- **ριφαμπουτίνη** (για τη θεραπεία ορισμένων βακτηριακών λοιμώξεων, όπως η φυματίωση).

➔ **Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας** εάν παίρνετε αυτό το φάρμακο. Ο γιατρός σας μπορεί να αποφασίσει ότι χρειάζεστε πρόσθετους ιατρικούς ελέγχους.

Κύηση και θηλασμός

Εάν είστε έγκυος ή θηλάζετε, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί:

➔ **Ενημερώστε τον γιατρό σας** πριν λάβετε την ένεση Vocabria

Κύηση

- **Το Vocabria δεν συνιστάται κατά τη διάρκεια της κύησης.** Εάν χρειαστεί, ο γιατρός θα εξετάσει το όφελος για εσάς και τον κίνδυνο για το μωρό σας από τη λήψη των ενέσεων Vocabria ενώ είστε έγκυος. Εάν σκοπεύετε να αποκτήσετε παιδί, **ενημερώστε τον γιατρό σας εκ των προτέρων.**
- Εάν έχετε μείνει έγκυος, μη σταματήσετε να πηγαίνετε στα ραντεβού σας για να λάβετε την ένεση Vocabria χωρίς να συμβουλευτείτε τον γιατρό σας

Θηλασμός

Ο θηλασμός **δεν συνιστάται** σε γυναίκες που ζούν με τον ιό HIV, καθώς η λοίμωξη από τον ιό HIV μπορεί να μεταδοθεί στο βρέφος μέσω του μητρικού γάλακτος.

Δεν είναι γνωστό εάν τα συστατικά της ένεσης Vocabria μπορούν να περάσουν στο μητρικό γάλα. Ωστόσο, είναι πιθανό η καμποτεγκραβίρη να εξακολουθεί να μπορεί να περάσει στο μητρικό γάλα για 12 μήνες μετά την τελευταία ένεση του Vocabria.

Εάν θηλάζετε, ή εάν σκέπτεστε να θηλάσετε, θα πρέπει **να το συζητήσετε με το γιατρό σας το συντομότερο δυνατόν.**

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Το Vocabria μπορεί να σας προκαλέσει ζάλη και να έχει άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες που μειώνουν την εγρήγορση.

➔ Μην οδηγείτε ή χειρίζεστε μηχανήματα εκτός εάν είστε σίγουροι ότι δεν έχετε επηρεαστεί.

Σημαντικές πληροφορίες σχετικά με ορισμένα από τα συστατικά του Vocabria

Η ένεση Vocabria περιέχει πολυσορβικό. Αυτό το φάρμακο περιέχει 60 mg πολυσορβικού ανά δόση 3 mL. Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν έχετε γνωστές αλλεργίες.

3. Πώς χορηγούνται οι ενέσεις Vocabria

Το Vocabria θα σας χορηγείται **με ένεση**, μία φορά κάθε μήνα ή μία φορά κάθε 2 μήνες, μαζί με μία άλλη ένεση ενός φαρμάκου που ονομάζεται ριλιβιρίνη. Ο γιατρός θα σας συμβουλεύσει για το δοσολογικό σας πρόγραμμα.

Ένας νοσοκόμος ή γιατρός θα σας χορηγεί το Vocabria με ένεση στον μυ του γλουτού σας (ενδομυϊκή ή IM ένεση).

Όταν ξεκινήσετε για πρώτη φορά τη θεραπεία με το Vocabria εσείς και ο γιατρός σας μπορείτε να αποφασίσετε, είτε:

- να ξεκινήσετε τη θεραπεία με δισκία Vocabria ή να ξεκινήσετε τη θεραπεία απευθείας με ένεση Vocabria (χορηγείται μαζί με ένεση ριλιβιρίνης). Εάν αποφασίσετε να ξεκινήσετε τη θεραπεία με δισκία, ο γιατρός θα σας ενημερώσει:
 - να παίρνετε ένα δισκίο Vocabria των 30 mg και ένα δισκίο ριλιβιρίνης των 25 mg, μία φορά την ημέρα, για περίπου **ένα μήνα**
 - στη συνέχεια θα λαμβάνετε **ενέσεις μηνιαία ή κάθε 2 μήνες**

Ο πρώτος μήνας με δισκία καμποτεγκραβίρης και ριλιβιρίνης ονομάζεται **εισαγωγική περίοδος** με χορήγηση από του στόματος. Επιτρέπει στον γιατρό σας να εκτιμήσει εάν είναι κατάλληλο να προχωρήσει στις ενέσεις.

Πρόγραμμα ενέσεων για τη μηνιαία χορήγηση

Ποιο φάρμακο	Πότε	
	Πρώτη ένεση	Δεύτερη ένεση και ακολούθως κάθε μήνα
Vocabria	Ένεση 600 mg	Ένεση 400 mg κάθε μήνα
Ριλιβιρίνη	Ένεση 900 mg	Ένεση 600 mg κάθε μήνα

Πρόγραμμα ενέσεων για τη χορήγηση κάθε 2 μήνες

Ποιο φάρμακο	Πότε	
	Πρώτη και δεύτερη ένεση με ένα μήνα διαφορά	Τρίτη ένεση και ακολούθως κάθε δύο μήνες
Vocabria	Ένεση 600 mg	Ένεση 600 mg κάθε 2 μήνες
Ριλιβιρίνη	Ένεση 900 mg	Ένεση 900 mg κάθε 2 μήνες

Αν παραλείψετε μία ένεση Vocabria

➔ Επικοινωνήστε αμέσως με τον γιατρό σας για να κανονίσετε νέο ραντεβού

Είναι σημαντικό να τηρείτε τα τακτικά προγραμματισμένα ραντεβού σας για τη λήψη της ένεσης έτσι ώστε να ελέγχεται ο HIV και να μη χειροτερέψει η ασθένειά σας. Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν σκέφτεστε να σταματήσετε τη θεραπεία.

Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν πιστεύετε ότι δεν θα μπορέσετε να κάνετε την ένεση του Vocabria τη συνηθισμένη χρονική στιγμή. Ο γιατρός σας μπορεί να σας συστήσει να πάρετε δισκία Vocabria ή άλλη θεραπεία για τον HIV, μέχρι να μπορέσετε να κάνετε ξανά την ένεση του Vocabria.

Εάν σας χορηγηθεί μεγαλύτερη δόση Vocabria από την κανονική

Αυτό το φάρμακο θα σας χορηγείται από έναν γιατρό ή νοσοκόμο, επομένως είναι απίθανο να σας χορηγηθεί μεγαλύτερη δόση από την κανονική. Εάν ανησυχείτε, ενημερώστε τον γιατρό ή τον νοσοκόμο.

Μη σταματήσετε να λαμβάνετε τις ενέσεις Vocabria χωρίς να συμβουλευτείτε τον γιατρό σας.

Συνεχίστε τη λήψη των ενέσεων Vocabria για όσο χρόνο συνιστά ο γιατρός σας. Μη σταματήσετε εκτός εάν το συστήσει ο γιατρός σας. Εάν σταματήσετε, ο γιατρός πρέπει να σας ξεκινήσει μία άλλη θεραπεία για την αντιμετώπιση του HIV εντός ενός μηνός από την τελευταία ένεση του Vocabria εάν λαμβάνετε μηνιαίες ενέσεις, και εντός δύο μηνών από την τελευταία ένεση του Vocabria εάν λαμβάνετε ενέσεις κάθε δύο μήνες, για τη μείωση του κινδύνου ανάπτυξης ιικής αντοχής.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Σταματήστε να χρησιμοποιείτε το Vocabria και αναζητήστε αμέσως ιατρική βοήθεια εάν παρατηρήσετε οποιοδήποτε από τα ακόλουθα συμπτώματα:

- κοκκινωπές, μη ανυψωμένες κηλίδες, με τη μορφή στόχου ή κυκλικές, στον κορμό, συχνά με κεντρικές φουσκάλες, ξεφλούδισμα του δέρματος, έλκη στο στόμα, στο λαιμό, στη μύτη, στα γεννητικά όργανα και στα μάτια. Πυρετός και συμπτώματα που μοιάζουν με γρίπη μπορεί να προηγηθούν αυτών των σοβαρών δερματικών εξανθημάτων (σύνδρομο Stevens-Johnson, τοξική επιδερμική νεκρόλυση). Αυτές οι σοβαρές δερματικές αντιδράσεις είναι πολύ σπάνιες (μπορεί να επηρεάσουν έως **1 στα 10.000** άτομα).

Αλλεργικές αντιδράσεις

Το Vocabria περιέχει καμποτεγκραβίρη, η οποία είναι ένας αναστολέας της ιντεγκράσης. Οι αναστολείς της ιντεγκράσης συμπεριλαμβανομένης της καμποτεγκραβίρης μπορούν να προκαλέσουν μια σοβαρή αλλεργική αντίδραση που είναι γνωστή ως αντίδραση υπερευαισθησίας. Αυτές οι αντιδράσεις υπερευαισθησίας δεν είναι συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως και **1 στα 100** άτομα).

Εάν εμφανίσετε οποιοδήποτε από τα παρακάτω συμπτώματα:

- δερματική αντίδραση (*εξάνθημα, κνίδωση*)
- υψηλή θερμοκρασία (*πυρετός*)
- έλλειψη ενέργειας (*κόπωση*)
- πρήξιμο, μερικές φορές του προσώπου ή του στόματος (*αγγειοοίδημα*), που προκαλεί δυσκολία στην αναπνοή

- πόνο στους μύες ή στις αρθρώσεις.

➔ **Επισκεφθείτε αμέσως έναν γιατρό.** Ο γιατρός σας μπορεί να αποφασίσει να διεξάγει εξετάσεις για να ελέγξει το ήπαρ, τους νεφρούς ή το αίμα σας και μπορεί να σας πει να σταματήσετε να παίρνετε το Vocabria.

Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες:

Αυτές ενδέχεται να επηρεάσουν **περισσότερα από 1 στα 10 άτομα:**

- πονοκέφαλος
- αντιδράσεις της θέσης ένεσης. Στις κλινικές μελέτες, οι περισσότερες ήταν γενικά ήπιες έως μέτριας έντασης και έγιναν λιγότερο συχνές με το πέρασμα του χρόνου. Τα συμπτώματα μπορεί να περιλαμβάνουν:
 - ο πόνος (που σπάνια μπορεί να περιλαμβάνει προσωρινή δυσκολία στο περπάτημα) και ενόχληση, μία σκληρή μάζα ή εξόγκωμα
- αίσθηση θερμότητας (*πυρεξία*), η οποία μπορεί να εμφανιστεί εντός μίας εβδομάδας μετά τις ενέσεις.

Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες

Αυτές ενδέχεται να επηρεάσουν **έως 1 στα 10 άτομα:**

- κατάθλιψη
- άγχος
- διαταραχές ονείρων
- δυσκολία στον ύπνο (*αϋπνία*)
- ζάλη
- τάση για έμετο (*ναυτία*)
- έμετος
- στομαχικός πόνος (*κοιλιακό άλγος*)
- αέρια (*μετεωρισμός*)
- διάρροια
- εξάνθημα
- μυϊκός πόνος (*μυαλγία*)
- έλλειψη ενέργειας (*κόπωση*)
- αίσθημα αδυναμίας (*εξασθένιση*)
- γενικό αίσθημα αδιαθεσίας (*αίσθημα κακουχίας*)
- αύξηση του σωματικού βάρους
- αντιδράσεις στη θέση ένεσης. Σε κλινικές μελέτες, οι περισσότερες ήταν γενικά ήπιες έως μέτριας έντασης και μειώνονταν σε συχνότητα με την πάροδο του χρόνου. Τα συμπτώματα μπορεί να περιλαμβάνουν: ερυθρότητα, φαγούρα, διόγκωση, αίσθηση θερμότητας, μωλωπισμός (που μπορεί να περιλαμβάνει αποχρωματισμό ή συλλογή αίματος κάτω από το δέρμα).

Όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες

Αυτές ενδέχεται να επηρεάσουν **έως 1 στα 100 άτομα:**

- απόπειρα αυτοκτονίας και σκέψεις αυτοκτονίας (ιδιαίτερα σε ασθενείς που είχαν προηγουμένως κατάθλιψη ή προβλήματα ψυχικής υγείας)
- αλλεργική αντίδραση (*υπερευαισθησία*)
- εξάνθημα (*κνίδωση*)
- πρήξιμο, μερικές φορές του προσώπου ή του στόματος (*αγγειοοίδημα*), που προκαλεί δυσκολία στην αναπνοή
- αίσθημα νύστας (*υπνηλία*)
- τάση για λιποθυμία, κατά τη διάρκεια της ένεσης ή μετά από αυτή. Αυτό μπορεί να οδηγήσει σε λιποθυμία.
- ηπατική βλάβη (τα σημεία μπορεί να περιλαμβάνουν κιτρίνισμα του δέρματος και του άσπρου μέρους των ματιών, απώλεια της όρεξης, φαγούρα, ευαισθησία στο στομάχι, ανοιχτόχρωμα κόπρανα ή ασυνήθιστα σκουρόχρωμα ούρα).

- μεταβολές στις εξετάσεις αίματος της ηπατικής λειτουργίας (αύξηση των *τρανσαμινασών* ή αύξηση της *χολερυθρίνης*)
- αντιδράσεις στη θέση ένεσης. Σε κλινικές μελέτες, οι περισσότερες ήταν γενικά ήπιες έως μέτριας έντασης και μειώνονταν σε συχνότητα με την πάροδο του χρόνου. Τα συμπτώματα μπορεί να περιλαμβάνουν: μούδιασμα, ελάσσων αιμορραγία, απόστημα (συλλογή πύου) ή κυτταρίτιδα (θερμότητα, διόγκωση ή ερυθρότητα).

Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες που μπορεί να εμφανιστούν σε εξετάσεις αίματος

- αύξηση των λιπασών (ουσία που παράγεται από το πάγκρεας)

Άλλες πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Τα άτομα που λαμβάνουν θεραπεία με Vocabria και ριλπιβιρίνη για τον HIV ενδέχεται να εμφανίσουν άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες.

Παγκρεατίτιδα

Εάν έχετε έντονο πόνο στην κοιλιά, αυτό μπορεί να προκληθεί από φλεγμονή του παγκρέατος (παγκρεατίτιδα).

➔ **Ενημερώστε το γιατρό σας**, ειδικά εάν ο πόνος εξαπλωθεί και επιδεινωθεί.

Συμπτώματα λοίμωξης και φλεγμονής

Οι ασθενείς με προχωρημένη λοίμωξη από τον HIV (AIDS) έχουν εξασθενημένο ανοσοποιητικό σύστημα και είναι πιο πιθανό να παρουσιάσουν σοβαρές λοιμώξεις (*ευκαιριακές λοιμώξεις*). Όταν ξεκινούν θεραπεία, το ανοσοποιητικό σύστημα γίνεται πιο ισχυρό και έτσι ο οργανισμός αρχίζει να καταπολεμάει τις λοιμώξεις.

Μπορεί να αναπτυχθούν συμπτώματα λοίμωξης και φλεγμονής, τα οποία προκαλούνται:

- Είτε από παλιές, σιωπηρές λοιμώξεις που ενεργοποιούνται ξανά καθώς τις καταπολεμά ο οργανισμός
- Είτε από επίθεση του ανοσοποιητικού συστήματος σε υγιείς ιστούς του οργανισμού (*αυτοάνοσες διαταραχές*).

Τα συμπτώματα των αυτοάνοσων διαταραχών μπορεί να εμφανιστούν πολλούς μήνες μετά την έναρξη του φαρμάκου για την αντιμετώπιση της λοίμωξης από τον HIV.

Τα συμπτώματα μπορεί να περιλαμβάνουν:

- **μυϊκή αδυναμία** και/ή **μυϊκό πόνο**
- **πόνο ή πρήξιμο στις αρθρώσεις**
- **αδυναμία** που ξεκινά από τα χέρια και τα πόδια και μεταφέρεται προς τα επάνω στον κορμό του σώματος.
- **αίσθημα παλμών ή τρόμο**
- **υπερδραστηριότητα** (υπερβολική ανησυχία και κίνηση)

Εάν παρουσιάσετε οποιαδήποτε συμπτώματα φλεγμονής:

➔ **Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας.** Μην πάρετε άλλα φάρμακα για την αντιμετώπιση της λοίμωξης χωρίς να συμβουλευτείτε τον γιατρό σας.

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς

ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το Vocabria

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στην επισήμανση και στο κουτί μετά τη ΛΗΞΗ. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Μην καταψύχετε.

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Vocabria

- Η δραστική ουσία είναι η καμποτεγκραβίρη.

Κάθε φιαλίδιο των 3 mL περιέχει 600 mg καμποτεγκραβίρης.

Τα άλλα συστατικά είναι:

Μαννιτόλη (E421)

Πολυσορβικό 20 (E432)

Πολυαιθυλενογλυκόλη (E1521)

Ύδωρ για ενέσιμα

Εμφάνιση του Vocabria και περιεχόμενα της συσκευασίας

Το ενέσιμο εναιώρημα καμποτεγκραβίρης παρατεταμένης αποδέσμευσης διατίθεται σε καφέ γυάλινο φιαλίδιο με ελαστικό πώμα. Η συσκευασία περιέχει επίσης 1 σύριγγα, 1 προσαρμογέα φιαλιδίου και 1 βελόνα για ένεση.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

ViiV Healthcare BV

Van Asch van Wijckstraat 55H,

3811 LP Amersfoort

Ολλανδία

Παρασκευαστής

GlaxoSmithKline Manufacturing SpA

Strada Provinciale Asolana, 90

San Polo di Torrile

Parma, 43056

Ιταλία

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας:

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

Luxembourg/Luxemburg

ViiV Healthcare srl/bv

Тел.: + 359 80018205

Česká republika

GlaxoSmithKline, s.r.o.
Tel: + 420 222 001 111
cz.info@gsk.com

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

Belgique/Belgien

Tél/Tel: + 32 (0) 10 85 65 00

Magyarország

ViiV Healthcare BV
Tel.: + 36 80088309

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

VIIHVHIV 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

Latvija
ViiV Healthcare BV
Tel: + 371 80205045

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις {MM/EEEE}

Άλλες πηγές πληροφοριών

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <https://www.ema.europa.eu>.

Οι πληροφορίες που ακολουθούν απευθύνονται μόνο σε επαγγελματίες υγείας:

Οδηγίες χρήσης για την ένεση Vocabria 3 mL:

Επισκόπηση

Για μία πλήρη δόση απαιτούνται δύο ενέσεις: μία **VOCABRIA** και μία ριλιβιρίνης 3 mL καμποτεγκραβίρης και 3 mL ριλιβιρίνης.

Η καμποτεγκραβίρη και η ριλιβιρίνη είναι εναιωρήματα τα οποία δεν χρειάζονται περαιτέρω αραίωση ή ανασύσταση. Τα βήματα της προετοιμασίας είναι ίδια και για τα δύο φάρμακα. Ακολουθήστε προσεκτικά αυτές τις οδηγίες κατά την προετοιμασία του ενέσιμου εναιωρήματος για να αποφύγετε τη διαρροή.

Η καμποτεγκραβίρη και η ριλιβιρίνη προορίζονται μόνο για ενδομυϊκή χρήση. Και οι δύο ενέσεις πρέπει να γίνονται στον γλουτό.

Σημείωση: Συνιστάται να χρησιμοποιείται ο μέσος γλουτιαίος μυς. **Η σειρά χορήγησης δεν έχει σημασία.**



Πληροφορίες φύλαξης



Μην καταψύχετε.

Η συσκευασία σας περιέχει

- 1 φιαλίδιο καμποτεγκραβίρης
- 1 προσαρμογέα φιαλιδίου
- 1 σύριγγα
- 1 βελόνα ένεσης (0,65 mm, 38 mm [23 gauge, 1,5 ίντσα])

Λάβετε υπόψη τη σωματική διάπλαση του ασθενούς και χρησιμοποιήστε την ιατρική σας κρίση για να επιλέξετε το κατάλληλο μήκος βελόνας για την ένεση.

Φιαλίδιο καμποτεγκραβίρης



Καπάκι φιαλιδίου
(ελαστικό πώμα
κάτω από το
καπάκι)

Προσαρμογέας φιαλιδίου



Σύριγγα



Έμβολο

Βελόνα ένεσης



Προστατευτικό βελόνας

Κάλυμμα βελόνας

Θα χρειαστείτε επίσης

- Μη αποστειρωμένα γάντια
- 2 κομμάτια βαμβάκι με οινόπνευμα
- 2 γάζες
- Έναν κατάλληλο περιέκτη αιχμηρών αντικειμένων

Φροντίστε να έχετε κοντά σας τη συσκευασία της ριλιβιρίνης πριν ξεκινήσετε.

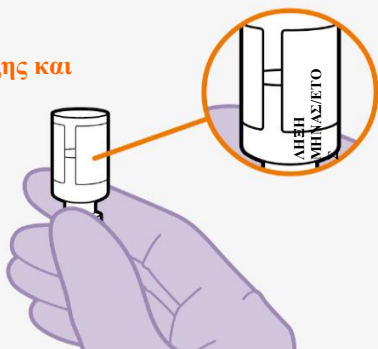
+ 1 συσκευασία ριλιβιρίνης 3 mL



Προετοιμασία

1. Επιθεωρήστε το φιαλίδιο

Ελέγξτε την
ημερομηνία λήξης και
το φάρμακο



- Ελέγξτε ότι δεν έχει παρέλθει η ημερομηνία λήξης.
- Επιθεωρήστε αμέσως το φιαλίδιο. Εάν μπορείτε να δείτε ξένα σώματα, μη χρησιμοποιήσετε το προϊόν.

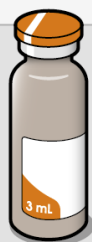
Σημείωση: Το γυαλί του φιαλιδίου της καμποτεγκραβίρης έχει καφέ απόχρωση.

Μην το χρησιμοποιήσετε εάν η ημερομηνία λήξης έχει παρέλθει.

2. Περιμένετε 15 λεπτά

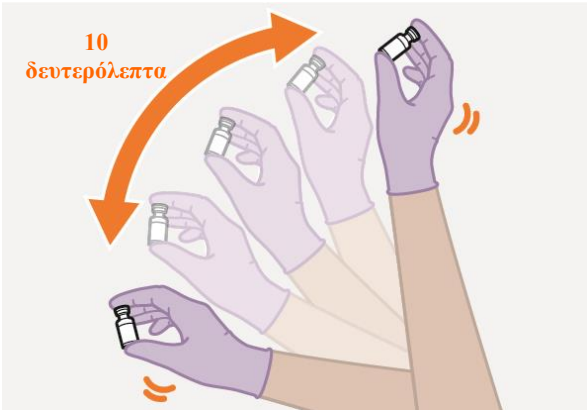
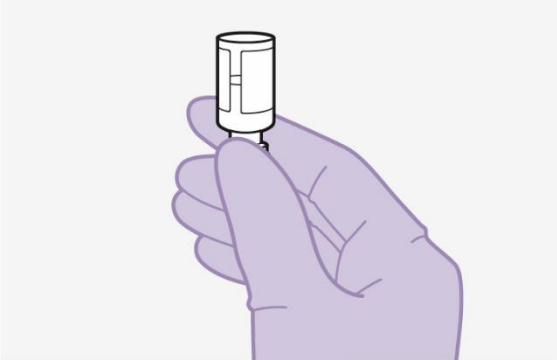
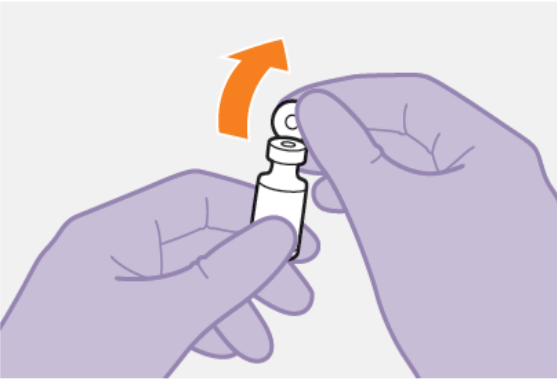
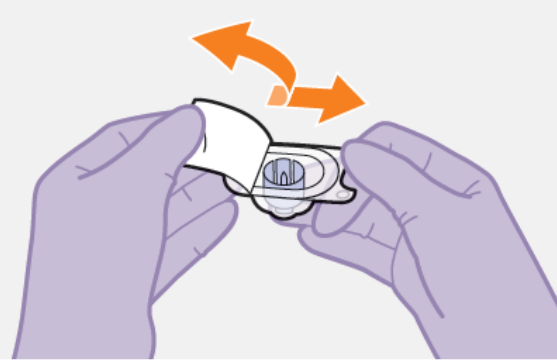


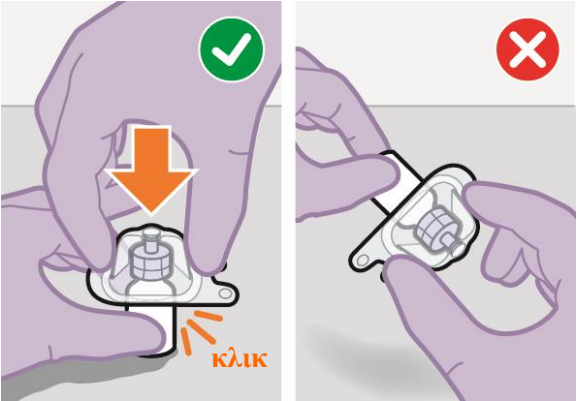
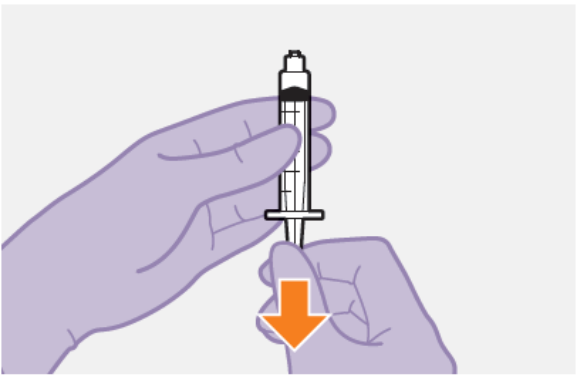
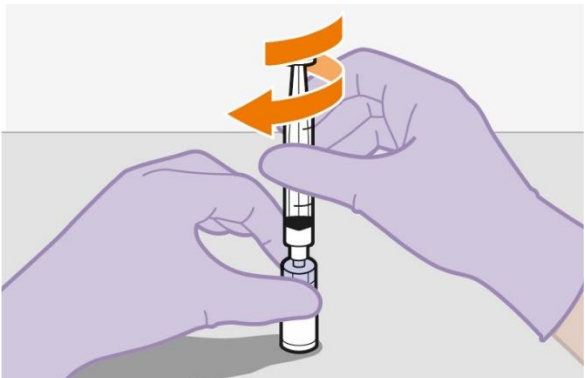
Περιμένετε
15 λεπτά

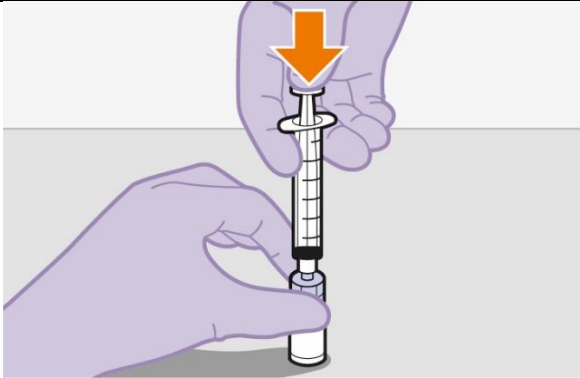
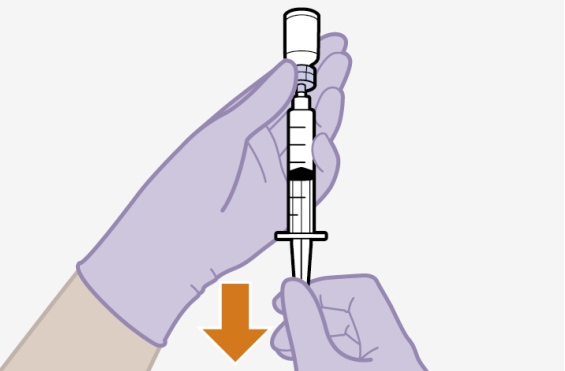
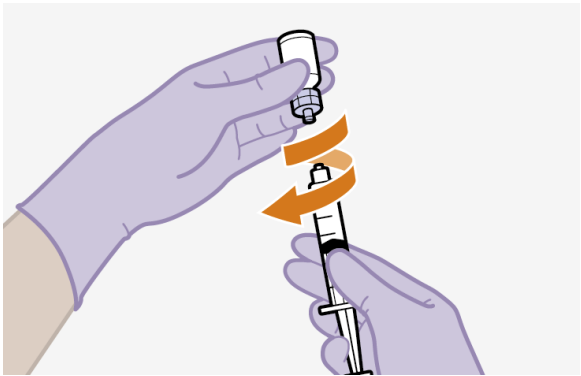
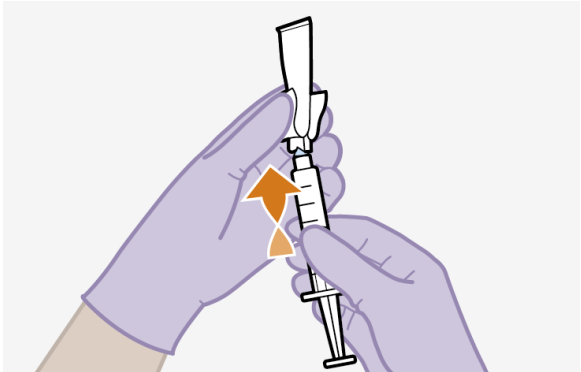


- Εάν η συσκευασία έχει αποθηκευτεί σε ψυγείο, αφαιρέστε την και περιμένετε τουλάχιστον 15 λεπτά πριν να είστε έτοιμοι για τη χορήγηση της ένεσης, για να επιτραπεί στο φάρμακο να φθάσει σε θερμοκρασία δωματίου.

3. Ανακινήστε έντονα

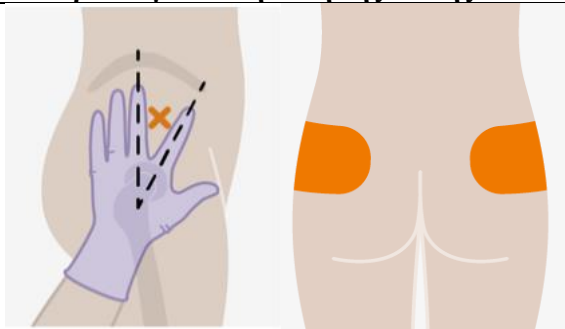
	• Κρατήστε το φιαλίδιο σταθερά και ανακινήστε το δυνατά για 10 ολόκληρα δευτερόλεπτα, όπως φαίνεται στην εικόνα.
4. Επιθεωρήστε το εναιώρημα	
	• Αναστρέψτε το φιαλίδιο και ελέγξτε την επανεναιώρηση. Το εναιώρημα θα πρέπει να είναι ομοιόμορφο. Εάν το εναιώρημα δεν είναι ομοιόμορφο, ανακινήστε ξανά το φιαλίδιο. • Επίσης είναι φυσιολογικό να παρατηρήσετε μικρές φυσαλίδες αέρα. Σημείωση: Η σειρά προετοιμασίας του φιαλιδίου δεν έχει σημασία.
5. Αφαιρέστε το καπάκι του φιαλιδίου	
	• Αφαιρέστε το καπάκι από το φιαλίδιο. • Καθαρίστε το ελαστικό πώμα με ένα βαμβάκι εμποτισμένο με οινόπνευμα. Μην αφήσετε τίποτα να έρθει σε επαφή με το ελαστικό πώμα μετά τον καθαρισμό.
6. Αφαιρέστε τη μεμβράνη από τον προσαρμογέα φιαλιδίου	
	• Αφαιρέστε τη χάρτινη μεμβράνη από τη συσκευασία του προσαρμογέα φιαλιδίου. Σημείωση: Μην αφαιρέσετε τον προσαρμογέα από την συσκευασία για το επόμενο βήμα. Ο προσαρμογέας δεν θα πέσει όταν η συσκευασία του αναποδογυριστεί.
7. Προσαρμόστε τον προσαρμογέα φιαλιδίου	

	• Τοποθετήστε το φιαλίδιο σε επίπεδη επιφάνεια. • Πιέστε τον προσαρμογέα φιαλιδίου προς τα κάτω μέσα στο φιαλίδιο, όπως φαίνεται στην εικόνα. • Ο προσαρμογέας φιαλιδίου πρέπει να κουμπώσει με ασφάλεια στη θέση του.
8. Αφαιρέστε τη συσκευασία 	• Αφαιρέστε τη συσκευασία του προσαρμογέα φιαλιδίου, όπως φαίνεται στην εικόνα.
9. Προετοιμάστε τη σύριγγα 	• Βγάλτε τη σύριγγα από τη συσκευασία της. • Αντλήστε 1 mL αέρα μέσα στη σύριγγα. Αυτό θα διευκολύνει την άντληση του υγρού αργότερα.
10. Προσαρμόστε τη σύριγγα 	• Κρατήστε τον προσαρμογέα φιαλιδίου και το φιαλίδιο σταθερά, όπως φαίνεται στην εικόνα. • Βιδώστε καλά τη σύριγγα στον προσαρμογέα φιαλιδίου.
11. Πιέστε το έμβολο	

	Πιέστε το έμβολο μέχρι το τέλος για να σπρώξετε τον αέρα μέσα στο φιαλίδιο.
12. Αντλήστε αργά τη δόση 	Αναστρέψτε τη σύριγγα και το φιαλίδιο και αντλήστε αργά όσο το δυνατό περισσότερη ποσότητα υγρού μέσα στη σύριγγα. Μπορεί να υπάρχει περισσότερο υγρό από την ποσότητα της δόσης. Σημείωση: Κρατήστε τη σύριγγα σε όρθια θέση για να αποφύγετε τη διαρροή.
13. Ξεβιδώστε τη σύριγγα 	- Κρατήστε τον προσαρμογέα της σύριγγας καλά όπως φαίνεται στην εικόνα για να αποφύγετε τη διαρροή. Είναι φυσιολογικό να αισθάνεστε κάποια πίεση. - Ξεβιδώστε τη σύριγγα από τον προσαρμογέα φιαλιδίου, κρατώντας τον προσαρμογέα φιαλιδίου όπως φαίνεται στην εικόνα. Σημείωση: Ελέγξτε ότι το εναιώρημα της καμποτεγκραβίρης είναι ομοιόμορφο και έχει λευκό έως ανοικτό ροζ χρώμα.
14. Προσαρμόστε τη βελόνα 	- Ανοίξτε τη συσκευασία της βελόνας για να φανεί η βάση της βελόνας. - Κρατήστε τη σύριγγα όρθια, στρίψτε δυνατά τη σύριγγα πάνω στη βελόνα. - Αφαιρέστε τη συσκευασία της βελόνας από τη βελόνα.

Ένεση

15. Προετοιμάστε τη θέση της ένεσης



Μέσος γλουτιαίος μυς

Μείζων γλουτιαίος μυς

Οι ενέσεις πρέπει να χορηγούνται στον γλουτό.

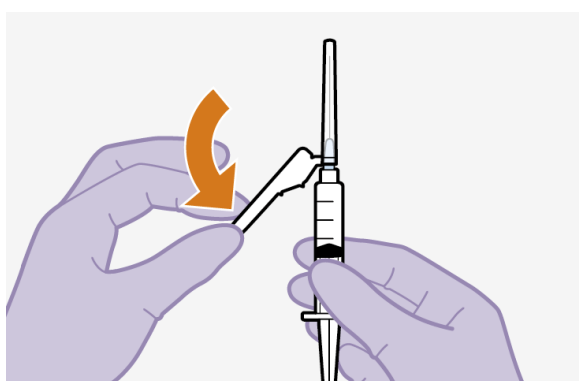
Επιλέξτε μία από τις ακόλουθες περιοχές για την ένεση:

- Μέσος γλουτιαίος μυς (συνιστάται)
- Μείζων γλουτιαίος μυς (άνω εξωτερικό τεταρτημόριο)

Σημείωση: Μόνο για ενδομυϊκή χρήση στον γλουτό.

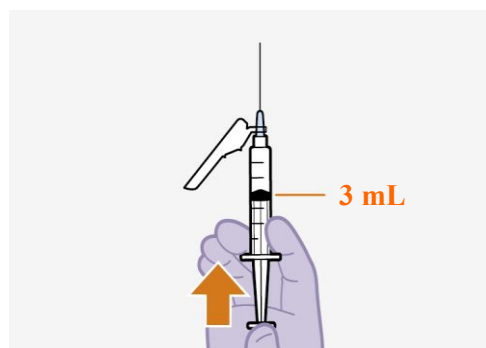
Να **μη** χορηγείται ενδοφλεβίως.

16. Αφαιρέστε το κάλυμμα



- Αναδιπλώστε το προστατευτικό της βελόνας μακριά από τη βελόνα.
- Τραβήξτε και αφαιρέστε το κάλυμμα της βελόνας.

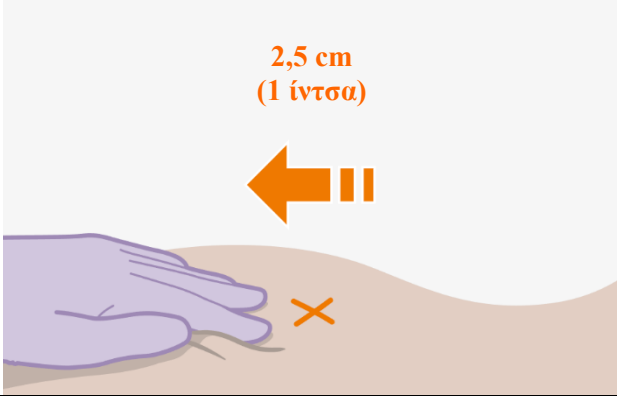
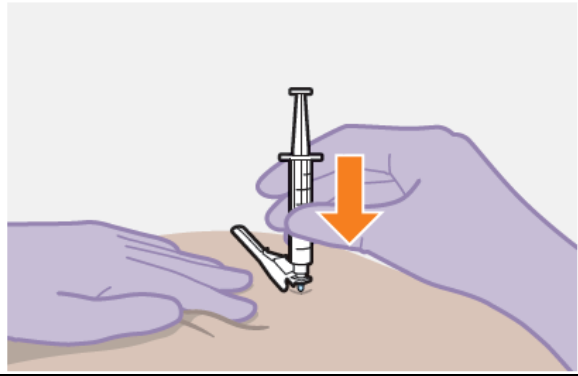
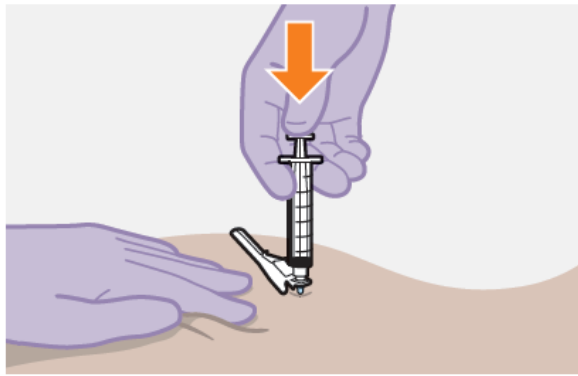
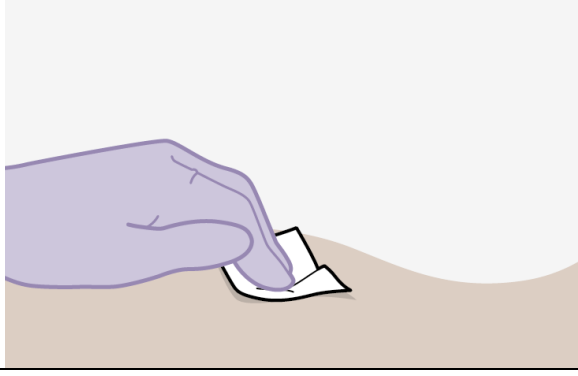
17. Απομακρύνετε το επιπλέον υγρό

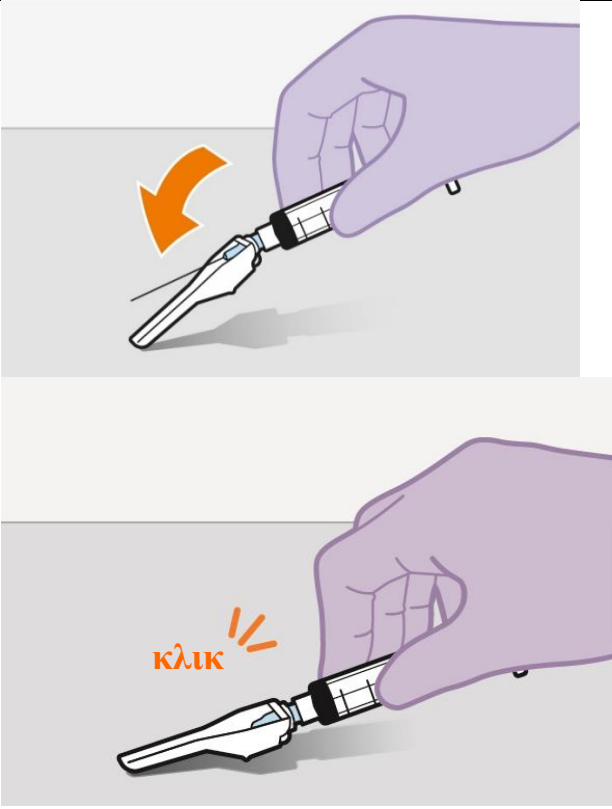


- Κρατήστε τη σύριγγα με τη βελόνα στραμμένη προς τα πάνω. Σπρώξτε το έμβολο στη δόση 3 mL για να απομακρυνθεί το επιπλέον υγρό και τυχόν φυσαλίδες αέρα.

Σημείωση: Καθαρίστε τη θέση της ένεσης με ένα βαμβάκι εμποτισμένο με οινόπνευμα. Αφήστε το δέρμα να στεγνώσει προτού συνεχίσετε.

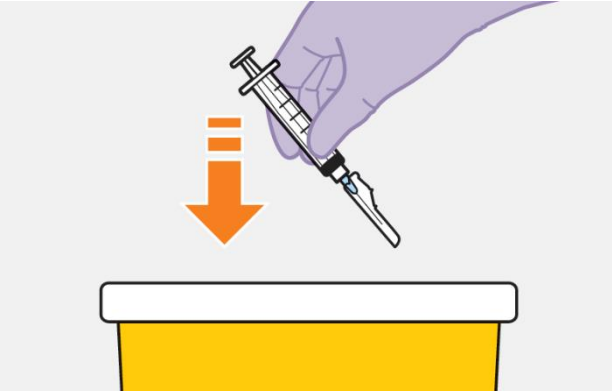
18. Τεντώστε το δέρμα

	Χρησιμοποιήστε την τεχνική «Ζ» για την ένεση για να ελαχιστοποιήσετε τη διαρροή φαρμάκου από τη θέση της ένεσης. • Τραβήξτε σταθερά το δέρμα καλύπτοντας τη θέση ένεσης, μετατοπίζοντάς το κατά περίπου 2,5 cm (1 ίντσα). • Κρατήστε το σε αυτή τη θέση για την ένεση.
19. Εισάγετε τη βελόνα 	• Εισάγετε τη βελόνα σε όλο το μήκος της ή αρκετά βαθιά μέχρι να φτάσετε στον μυ.
20. Χορηγήστε τη δόση 	• Διατηρώντας τεντωμένο το δέρμα – σπρώξτε αργά το έμβολο μέχρι κάτω. • Βεβαιωθείτε ότι η σύριγγα έχει αδειάσει. • Τραβήξτε τη βελόνα και αφήστε αμέσως το τεντωμένο δέρμα.
21. Ελέγξτε τη θέση της ένεσης 	• Εφαρμόστε πίεση στη θέση της ένεσης χρησιμοποιώντας μία γάζα. • Μπορεί να χρησιμοποιηθεί ένας μικρός επίδεσμος εάν υπάρχει αιμορραγία. Μην κάνετε μάζαξη στην περιοχή.
22. Ασφαλίστε τη βελόνα	

	• Αναδιπλώστε το προστατευτικό της βελόνας πάνω από τη βελόνα. • Ασκήστε απαλά πίεση χρησιμοποιώντας μία σκληρή επιφάνεια για να ασφαλίσετε το προστατευτικό της βελόνας στη θέση του. • Το προστατευτικό της βελόνας θα κάνει κλικ όταν ασφαλίσει.
---	---

Μετά την ένεση

23. Απορρίψτε με ασφάλεια τα υλικά

	• Απορρίψτε τις χρησιμοποιημένες βελόνες, τις σύριγγες, τα φιαλίδια και τους προσαρμογείς των φιαλιδίων σύμφωνα με την κατά τόπους νομοθεσία περί υγείας και ασφάλειας.
---	---

Επαναλάβετε για το 2^ο φάρμακο

 Επαναλάβετε όλα τα βήματα για το 2^ο φάρμακο	Εάν δεν έχετε ακόμη χορηγήσει και τα δύο φάρμακα, χρησιμοποιήστε τα βήματα για την προετοιμασία και την ένεση της ριλπιβιρίνης, η οποία έχει τις δικές της ειδικές Οδηγίες Χρήσης.
---	---

Ερωτήσεις και απαντήσεις

1. Πόσο χρόνο μπορεί να μείνει το φάρμακο στη σύριγγα;

Μόλις το εναιώρημα αντληθεί στη σύριγγα, η ένεση πρέπει να χρησιμοποιηθεί άμεσα από μικροβιολογική άποψη. Η χημική και φυσική σταθερότητα κατά τη χρήση έχει αποδειχθεί για 2 ώρες στους 25°C.

2. Γιατί πρέπει να βάλω αέρα στο φιαλίδιο;

Η εισαγωγή 1 mL αέρα στο φιαλίδιο διευκολύνει την άντληση της δόσης στη σύριγγα.

Χωρίς τον αέρα, κάποια ποσότητα υγρού μπορεί να επιστρέψει στο φιαλίδιο, αφήνοντας στη σύριγγα ποσότητα λιγότερη από την προβλεπόμενη.

3. Έχει σημασία η σειρά χορήγησης των φαρμάκων;

Όχι, η σειρά δεν έχει σημασία.

4. Εάν η συσκευασία έχει αποθηκευτεί σε ψυγείο, είναι ασφαλές να ζεστάνω το φιαλίδιο για να επανέλθει σε θερμοκρασία δωματίου πιο γρήγορα;

Το καλύτερο είναι να αφήσετε το φιαλίδιο να επανέλθει σε θερμοκρασία δωματίου με φυσικό τρόπο. Ωστόσο, μπορείτε να χρησιμοποιήσετε τη θερμότητα των χεριών σας για να επιταχύνετε το ζέσταμα.

Μη χρησιμοποιείτε καμία άλλη μέθοδο για το ζέσταμα.

5. Γιατί συστήνεται η χορήγηση στον μέσο γλουτιαίο μυ;

Η χορήγηση στον μέσο γλουτιαίο μυ συστήνεται επειδή αυτή η θέση βρίσκεται μακριά από μείζονα νεύρα και αιμοφόρα αγγεία. Η χορήγηση στον μείζονα γλουτιαίο μυ είναι αποδεκτή εφόσον την προτιμά ο επαγγελματίας υγείας. Η ένεση δεν πρέπει να χορηγείται σε καμία άλλη θέση.

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή

Vocabria 30 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία καμποτεγκραβίρη

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει τον γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Μπορείτε να βοηθήσετε μέσω της αναφοράς πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών που ενδεχομένως παρουσιάζετε. Βλ. τέλος της παραγράφου 4 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να το δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματα της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών

1. Τι είναι τα δισκία Vocabria και ποια είναι η χρήση τους
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε τα δισκία Vocabria
3. Πώς να πάρετε τα δισκία Vocabria
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε τα δισκία Vocabria
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Vocabria και ποια είναι η χρήση του

Τα δισκία Vocabria περιέχουν το δραστικό συστατικό καμποτεγκραβίρη. Η καμποτεγκραβίρη ανήκει σε μια ομάδα αντιρετροϊκών φαρμάκων που ονομάζονται *αναστολείς της ιντεγκράσης (INI)*.

Τα δισκία Vocabria χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση της λοίμωξης από τον HIV (ιός της ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας) σε ενήλικες και εφήβους (ηλικίας τουλάχιστον 12 ετών και βάρους τουλάχιστον 35 kg), οι οποίοι παίρνουν επίσης ένα άλλο αντιρετροϊκό φάρμακο που ονομάζεται ριλπιβιρίνη και των οποίων η λοίμωξη από τον HIV-1 είναι υπό έλεγχο.

Τα δισκία Vocabria δεν θεραπεύουν τη λοίμωξη από τον HIV. Διατηρούν την ποσότητα του ιού στον οργανισμό σας σε χαμηλό επίπεδο. Αυτό βοηθά στη διατήρηση του αριθμού των CD4+ κυττάρων στο αίμα σας. Τα κύτταρα CD4+ είναι ένα τύπος λευκών αιμοσφαιρίων που είναι σημαντικά για να βοηθούν τον οργανισμό σας να καταπολεμά τις λοιμώξεις.

Ο γιατρός θα σας συμβουλεύσει να πάρετε τα δισκία Vocabria πριν σας χορηγηθεί η ένεση Vocabria για πρώτη φορά.

Εάν σας χορηγείται ένεση Vocabria, αλλά δεν μπορείτε να λάβετε την ένεση, ο γιατρός σας μπορεί επίσης να σας συστήσει να πάρετε τα δισκία Vocabria, μέχρι να μπορέσετε να λάβετε ξανά την ένεση.

Τα δισκία Vocabria χορηγούνται πάντα σε συνδυασμό με ένα άλλο αντιρετροϊκό φάρμακο που ονομάζεται δισκία *ριλπιβιρίνης* για την αντιμετώπιση της λοίμωξης από τον HIV. Τα δισκία Vocabria και ριλπιβιρίνης θα αντικαταστήσουν τα τρέχοντα αντιρετροϊκά φάρμακα. Ανατρέξτε στο φύλλο οδηγιών χρήσης της ριλπιβιρίνης για πληροφορίες σχετικά με αυτό το φάρμακο.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Vocabria

Μην πάρετε τα δισκία Vocabria:

- εάν έχετε εμφανίσει ποτέ σοβαρό δερματικό εξάνθημα, ξεφλούδισμα του δέρματος, φουσκάλες και/ή στοματικές πληγές.
- σε περίπτωση **αλλεργίας** (*υπερευαισθησίας*) στην καμποτεγκραβίρη ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6)
- εάν παίρνετε οποιοδήποτε από αυτά τα φάρμακα καθώς μπορεί να επηρεάσουν τον τρόπο δράσης του Vocabria:
 - **καρβαμαζεπίνη, οξκαρβαζεπίνη, φαινυτοΐνη φαινοβαρβιτάλη** (φάρμακα για την αντιμετώπιση της επιληψίας και για την πρόληψη των επιληπτικών κρίσεων).
 - **ριφαμπικίνη ή ριφαπεντίνη** (φάρμακα για την αντιμετώπιση ορισμένων βακτηριακών λοιμώξεων όπως η φυματίωση)

➔ Εάν πιστεύετε ότι αυτό ισχύει για εσάς, **ενημερώστε τον γιατρό σας.**

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Σοβαρή δερματική αντίδραση:

Οι σοβαρές δερματικές αντιδράσεις, σύνδρομο Stevens-Johnson και τοξική επιδερμική νεκρόλυση, έχουν αναφερθεί πολύ σπάνια σε σχέση με το Vocabria. Σταματήστε να χρησιμοποιείτε το Vocabria και αναζητήστε αμέσως ιατρική βοήθεια εάν παρατηρήσετε κάποιο από τα συμπτώματα που σχετίζονται με αυτές τις σοβαρές δερματικές αντιδράσεις.

➔ **Διαβάστε τις πληροφορίες** στην παράγραφο 4 αυτού του φύλλου οδηγιών («Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες»).

Αλλεργική αντίδραση

Το Vocabria περιέχει καμποτεγκραβίρη, η οποία είναι ένας αναστολέας της ιντεγκράσης. Οι αναστολείς της ιντεγκράσης συμπεριλαμβανομένης της καμποτεγκραβίρης μπορούν να προκαλέσουν μια σοβαρή αλλεργική αντίδραση που είναι γνωστή ως *αντίδραση υπερευαισθησίας*. Πρέπει να γνωρίζετε ποια είναι τα σημαντικά σημεία και συμπτώματα για τα οποία θα πρέπει να είστε σε εγρήγορση όσο παίρνετε το Vocabria.

➔ **Διαβάστε τις πληροφορίες** στην παράγραφο 4 του παρόντος φύλλου οδηγιών.

Ηπατικά προβλήματα συμπεριλαμβανομένης της ηπατίτιδας B και/ή C

Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν έχετε ή είχατε στο παρελθόν προβλήματα με το ήπαρ σας, συμπεριλαμβανομένης της ηπατίτιδας B και/ή C. Ο γιατρός σας μπορεί να αξιολογήσει πόσο σοβαρή είναι η ηπατική νόσος σας πριν αποφασίσει εάν μπορείτε να πάρετε το Vocabria.

Να είστε σε εγρήγορση για σημαντικά συμπτώματα

Ορισμένα άτομα που παίρνουν φάρμακα για τη λοίμωξη από τον HIV εμφανίζουν άλλες παθήσεις, οι οποίες μπορεί να είναι σοβαρές. Πρέπει να γνωρίζετε ποια είναι τα σημαντικά σημεία και συμπτώματα για τα οποία θα πρέπει να είστε σε εγρήγορση όσο παίρνετε το Vocabria. Αυτά περιλαμβάνουν:

- συμπτώματα λοιμώξεων
- συμπτώματα ηπατικής βλάβης.

➔ **Διαβάστε τις πληροφορίες** στην παράγραφο 4 αυτού του φύλλου οδηγιών χρήσης («Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες»).

Εάν παρουσιάσετε συμπτώματα λοίμωξης ή ηπατικής βλάβης.

➔ **Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας.** Μην πάρετε άλλα φάρμακα για την αντιμετώπιση της λοίμωξης χωρίς να συμβουλευτείτε τον γιατρό σας.

Παιδιά και έφηβοι

Αυτό το φάρμακο δεν προορίζεται για χρήση σε παιδιά ηλικίας κάτω των 12 ετών ή εφήβους βάρους κάτω των 35 kg, διότι δεν έχει μελετηθεί σε αυτούς τους ασθενείς.

Άλλα φάρμακα και δισκία Vocabria

Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε οποιαδήποτε άλλα φάρμακα, συμπεριλαμβανομένων των φαρμάκων που μπορείτε να αγοράσετε χωρίς ιατρική συνταγή.

Το Vocabria δεν πρέπει να λαμβάνεται μαζί με ορισμένα άλλα φάρμακα (βλ. «Μην πάρετε τα δισκία Vocabria» παραπάνω στην παράγραφο 2):

Ορισμένα φάρμακα μπορεί να επηρεάσουν τον τρόπο που δρα το Vocabria ή ενδέχεται να αυξήσουν την πιθανότητα να παρουσιάσετε **ανεπιθύμητες ενέργειες**. Το Vocabria μπορεί επίσης να επηρεάσει τον τρόπο με τον οποίο δρουν ορισμένα άλλα φάρμακα.

Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν παίρνετε οποιοδήποτε από τα φάρμακα που αναφέρονται στην ακόλουθη λίστα:

- **Φάρμακα που ονομάζονται αντιόξινα, για την αντιμετώπιση της δυσπεψίας και της καούρας.** Τα αντιόξινα μπορούν να σταματήσουν την απορρόφηση του φαρμάκου που περιέχουν τα δισκία Vocabria από τον οργανισμό σας.
Μην πάρετε αυτά τα φάρμακα κατά τις τελευταίες 2 ώρες πριν από τη λήψη του Vocabria ή για τουλάχιστον 4 ώρες μετά τη λήψη του.
- **ριφαμπουτίνη** (για τη θεραπεία ορισμένων βακτηριακών λοιμώξεων, όπως η φυματίωση).

➔ **Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας** εάν παίρνετε οποιοδήποτε από αυτά. Ο γιατρός σας μπορεί να αποφασίσει ότι χρειάζεστε πρόσθετους ιατρικούς ελέγχους.

Κύηση και θηλασμός

Εάν είστε έγκυος ή θηλάζετε, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί:

➔ **Ενημερώστε τον γιατρό σας** πριν πάρετε το Vocabria.

Κύηση

Το Vocabria δεν συνιστάται κατά τη διάρκεια της κύησης. Εάν χρειάζεται, ο γιατρός σας θα εκτιμήσει το όφελος για εσάς και τον κίνδυνο για το μωρό σας από τη λήψη του Vocabria ενώ είστε έγκυος. Εάν σκοπεύετε να αποκτήσετε παιδί, **ενημερώστε τον γιατρό σας εκ των προτέρων**

- Εάν έχετε μείνει έγκυος, μη σταματήσετε να παίρνετε το Vocabria χωρίς να συμβουλευτείτε τον γιατρό σας

Θηλασμός

Ο θηλασμός **δεν συνιστάται** σε γυναίκες που ζούν με τον ιό HIV, καθώς η λοίμωξη από τον ιό HIV μπορεί να μεταδοθεί στο βρέφος μέσω του μητρικού γάλακτος.

Δεν είναι γνωστό εάν τα συστατικά των δισκίων Vocabria μπορούν να περάσουν στο μητρικό γάλα.

Εάν θηλάζετε, ή εάν σκέπτεστε να θηλάσετε, θα πρέπει **να το συζητήσετε με τον γιατρό σας το συντομότερο δυνατόν.**

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Το Vocabria μπορεί να σας προκαλέσει ζάλη και να έχει άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες που μειώνουν την εγρήγορση.

➔ **Μην οδηγείτε ή χειρίζεστε μηχανήματα** εκτός εάν είστε σίγουροι ότι δεν έχετε επηρεαστεί.

Σημαντικές πληροφορίες σχετικά με ορισμένα συστατικά του Vocabria

Αν ο γιατρός σας σας έχει ενημερώσει ότι έχετε δυσανεξία σε ορισμένα σάκχαρα, επικοινωνήστε μαζί του πριν πάρετε αυτό το φαρμακευτικό προϊόν.

Αυτό το φάρμακο περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δισκίο, δηλαδή ουσιαστικά θεωρείται «ελεύθερο νατρίου».

3. Πώς να πάρετε το Vocabria

Πάντοτε να παίρνετε αυτό το φάρμακο αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

Τα δισκία Vocabria πρέπει πάντα να λαμβάνονται μαζί με ένα άλλο φάρμακο για την αντιμετώπιση του HIV (δισκία ριλπιβιρίνης). Θα πρέπει επίσης να ακολουθείτε προσεκτικά τις οδηγίες για τη ριλπιβιρίνη. Το φύλλο οδηγιών χρήσης παρέχεται στο κουτί της ριλπιβιρίνης.

Δοσολογικό σχήμα για δισκία Vocabria ακολουθούμενα από μηνιαίες ενέσεις

Ποιο φάρμακο	Πότε		
	Κατά τον 1 ^ο μήνα (τουλάχιστον 28 ημέρες)	Τον Μήνα 2 μετά από ένα μήνα λήψης δισκίων	Από τον Μήνα 3 και μετά
Vocabria	Δισκίο 30 mg μία φορά την ημέρα	Ένεση 600 mg	Ένεση 400 mg κάθε μήνα
Ριλπιβιρίνη	Δισκίο 25 mg μία φορά την ημέρα	Ένεση 900 mg	Ένεση 600 mg κάθε μήνα

Δοσολογικό σχήμα για δισκία Vocabria ακολουθούμενα από ενέσεις ανά 2 μήνες

Ποιο φάρμακο	Πότε		
	Κατά τον 1 ^ο μήνα (τουλάχιστον 28 ημέρες)	Τον Μήνα 2 και μήνα 3 μετά από ένα μήνα λήψης δισκίων	Από τον Μήνα 5 και μετά
Vocabria	Δισκίο 30 mg μία φορά την ημέρα	Ένεση 600 mg	Ένεση 600 mg κάθε 2 μήνες
Ριλπιβιρίνη	Δισκίο 25 mg μία φορά την ημέρα	Ένεση 900 mg	Ένεση 900 mg κάθε 2 μήνες

Όταν ξεκινήσετε για πρώτη φορά τη θεραπεία με το Vocabria εσείς και ο γιατρός σας μπορείτε να αποφασίσετε, είτε να ξεκινήσετε τη θεραπεία με δισκία Vocabria ή να ξεκινήσετε τη θεραπεία απευθείας με ένεση Vocabria. Εάν αποφασίσετε να ξεκινήσετε τη θεραπεία με δισκία, ο γιατρός θα σας ενημερώσει:

- να παίρνετε ένα δισκίο Vocabria των 30 mg και ένα δισκίο ριλπιβιρίνης των 25 mg, μία φορά την ημέρα, για περίπου **ένα μήνα**
- στη συνέχεια, θα λαμβάνετε **ενέσεις μηνιαία ή ανά 2 μήνες**.

Ο πρώτος μήνας με δισκία Vocabria και ριλιπριρίνης ονομάζεται **εισαγωγική περίοδος** με χορήγηση από του στόματος. Επιτρέπει στον γιατρό σας να εκτιμήσει εάν είναι κατάλληλο να προχωρήσει στις ενέσεις.

Πώς να πάρετε τα δισκία

Τα δισκία Vocabria θα πρέπει να τα καταπίνετε με μικρή ποσότητα νερού.

Το Vocabria μπορεί να λαμβάνεται με ή χωρίς τροφή. Ωστόσο, όταν το Vocabria λαμβάνεται την ίδια στιγμή με τη ριλιπριρίνη, και τα δύο τα δισκία θα πρέπει να λαμβάνονται μαζί με ένα γεύμα.

Εάν δεν μπορείτε να λάβετε την ένεση του Vocabria

Εάν δεν μπορείτε να λάβετε την ένεση Vocabria, ο γιατρός μπορεί να σας συστήσει να πάρετε δισκία Vocabria ή άλλη θεραπεία για τον HIV μέχρι να μπορέσετε να κάνετε ξανά την ένεση.

Αντιόξινα φάρμακα

Τα αντιόξινα, για την αντιμετώπιση της **δυσπεψίας** και της **καούρας**, μπορεί να σταματήσουν την απορρόφηση των δισκίων του Vocabria από τον οργανισμό σας και να το καταστήσουν λιγότερο αποτελεσματικό.

Μην πάρετε κάποιο αντιόξινο κατά τις τελευταίες 2 ώρες πριν από τη λήψη ενός δισκίου Vocabria ή για τουλάχιστον 4 ώρες μετά τη λήψη του. Συμβουλευτείτε τον γιατρό σας σχετικά με τη λήψη φαρμάκων που μειώνουν τα οξέα (αντιόξινα) μαζί με τα δισκία Vocabria.

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Vocabria από την κανονική

Αν πάρετε πολλά δισκία Vocabria, **συμβουλευτείτε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας**. Εάν είναι δυνατό, δείξτε τους τη φιάλη με τα δισκία του Vocabria.

Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Vocabria

Εάν το αντιληφθείτε εντός 12 ωρών από την ώρα που συνήθως παίρνετε το Vocabria, πάρτε το δισκίο που παραλείψατε το συντομότερο δυνατό. Εάν το αντιληφθείτε μετά από 12 ώρες, τότε παραλείψτε τη συγκεκριμένη δόση και πάρτε την επόμενη δόση ως συνήθως.

➔ **Μην πάρετε διπλή δόση** για να αναπληρώσετε το δισκίο που ξεχάσατε.

Εάν κάνετε εμετό σε διάστημα μικρότερο των 4 ωρών μετά τη λήψη του Vocabria, πάρτε ένα άλλο δισκίο. Εάν κάνετε εμετό σε διάστημα μεγαλύτερο των 4 ωρών μετά τη λήψη του Vocabria, δεν χρειάζεται να πάρετε άλλο δισκίο έως την επόμενη προγραμματισμένη δόση.

Μη σταματήσετε να παίρνετε το Vocabria χωρίς να συμβουλευτείτε τον γιατρό σας

Συνεχίστε τη λήψη του Vocabria για όσο χρόνο συνιστά ο γιατρός σας. Μη σταματήσετε εκτός εάν το συστήσει ο γιατρός σας.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Σταματήστε να χρησιμοποιείτε το Vocabria και αναζητήστε αμέσως ιατρική βοήθεια εάν παρατηρήσετε οποιοδήποτε από τα ακόλουθα συμπτώματα:

- κοκκινωπές, μη ανυψωμένες κηλίδες, με τη μορφή στόχου ή κυκλικές, στον κορμό, συχνά με κεντρικές φουσκάλες, ξεφλούδισμα του δέρματος, έλκη στο στόμα, στο λαιμό, στη μύτη, στα γεννητικά όργανα και στα μάτια. Πυρετός και συμπτώματα που μοιάζουν με γρίπη μπορεί να προηγηθούν αυτών των σοβαρών δερματικών εξανθημάτων (σύνδρομο Stevens-Johnson, τοξική επιδερμική νεκρόλυση). Αυτές οι σοβαρές δερματικές αντιδράσεις είναι πολύ σπάνιες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 10.000 άτομα).

Αλλεργικές αντιδράσεις

Το Vocabria περιέχει καμποτεγκραβίρη, η οποία είναι ένας αναστολέας της ιντεγκράσης. Οι αναστολείς της ιντεγκράσης συμπεριλαμβανομένης της καμποτεγκραβίρης μπορούν να προκαλέσουν μια σοβαρή αλλεργική αντίδραση που είναι γνωστή ως αντίδραση υπερευαισθησίας, αν και αυτή δεν έχει παρατηρηθεί με το Vocabria. Αυτές οι αντιδράσεις υπερευαισθησίας δεν είναι συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως και **1 στα 100** άτομα).

Εάν εμφανίσετε οποιοδήποτε από τα παρακάτω συμπτώματα:

- δερματική αντίδραση (*εξάνθημα, κνίδωση*)
- υψηλή θερμοκρασία (*πυρετός*)
- έλλειψη ενέργειας (*κόπωση*)
- πρήξιμο, μερικές φορές του προσώπου ή του στόματος (*αγγειοοίδημα*), που προκαλεί δυσκολία στην αναπνοή
- πόνο στους μύες ή στις αρθρώσεις.

➔ **Επισκεφθείτε αμέσως έναν γιατρό.** Ο γιατρός σας μπορεί να αποφασίσει να διεξαγάγει εξετάσεις για να ελέγξει το ήπαρ, τους νεφρούς ή το αίμα σας και μπορεί να σας πει να σταματήσετε να παίρνετε το Vocabria.

Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες

Αυτές ενδέχεται να επηρεάσουν **περισσότερα από 1 στα 10** άτομα:

- πονοκέφαλος
- αίσθηση θερμότητας (*πυρεξία*).

Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες

Αυτές ενδέχεται να επηρεάσουν **έως 1 στα 10** άτομα:

- κατάθλιψη
- άγχος
- διαταραχές ονείρων
- δυσκολία στον ύπνο (*αϋπνία*)
- ζάλη
- τάση για έμετο (*ναυτία*)
- έμετος
- στομαχικός πόνος (*κοιλιακό άλγος*)
- αέρια (*μετεωρισμός*)
- διάρροια
- εξάνθημα
- μυϊκός πόνος (*μυαλγία*)
- έλλειψη ενέργειας (*κόπωση*)
- αίσθημα αδυναμίας (*εξασθένιση*)
- γενικό αίσθημα αδιαθεσίας (*αίσθημα κακουχίας*)
- αύξηση του σωματικού βάρους.

Όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες

Αυτές ενδέχεται να επηρεάσουν **έως 1 στα 100** άτομα:

- απόπειρα αυτοκτονίας και σκέψεις αυτοκτονίας (ιδιαίτερα σε ασθενείς που είχαν προηγουμένως κατάθλιψη ή προβλήματα ψυχικής υγείας)
- αλλεργική αντίδραση (*υπερευαισθησία*)
- εξάνθημα (*κνίδωση*)
- πρήξιμο, μερικές φορές του προσώπου ή του στόματος (*αγγειοοίδημα*), που προκαλεί δυσκολία στην αναπνοή
- αίσθημα νύστας (*υπνηλία*)

- ηπατική βλάβη (τα σημεία μπορεί να περιλαμβάνουν κιτρίνισμα του δέρματος και του άσπρου μέρους των ματιών, απώλεια της όρεξης, φαγούρα, ευαισθησία στο στομάχι, ανοιχτόχρωμα κόπρανα ή ασυνήθιστα σκουρόχρωμα ούρα).
- μεταβολές στις εξετάσεις αίματος της ηπατικής λειτουργίας (αύξηση των *τρανσαμινασών* ή αύξηση της *χολερυθρίνης*).

Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες που μπορεί να εμφανιστούν σε εξετάσεις αίματος

- αύξηση των λιπασών (ουσία που παράγεται από το πάγκρεας)

Άλλες πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Τα άτομα που λαμβάνουν θεραπεία με Vocabria και ριλπιβιρίνη για τον HIV ενδέχεται να εμφανίσουν άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες.

Παγκρεατίτιδα

Εάν έχετε έντονο πόνο στην κοιλιά, αυτό μπορεί να προκληθεί από φλεγμονή του παγκρέατος (παγκρεατίτιδα).

➔ **Ενημερώστε το γιατρό σας**, ειδικά εάν ο πόνος εξαπλωθεί και επιδεινωθεί.

Συμπτώματα λοίμωξης και φλεγμονής

Οι ασθενείς με προχωρημένη λοίμωξη από τον HIV (AIDS) έχουν εξασθενημένο ανοσοποιητικό σύστημα και είναι πιο πιθανό να παρουσιάσουν σοβαρές λοιμώξεις (*ευκαιριακές λοιμώξεις*). Όταν ξεκινούν θεραπεία, το ανοσοποιητικό σύστημα γίνεται πιο δυνατό και έτσι ο οργανισμός αρχίζει να καταπολεμά τις λοιμώξεις.

Μπορεί να αναπτυχθούν συμπτώματα λοίμωξης και φλεγμονής, τα οποία προκαλούνται:

- Είτε από παλιές, σιωπηρές λοιμώξεις που ενεργοποιούνται ξανά καθώς τις καταπολεμά ο οργανισμός
- Είτε από επίθεση του ανοσοποιητικού συστήματος σε υγιείς ιστούς του οργανισμού (*αυτοάνοσες διαταραχές*).

Τα συμπτώματα των αυτοάνοσων διαταραχών μπορεί να εμφανιστούν πολλούς μήνες μετά την έναρξη του φαρμάκου για την αντιμετώπιση της λοίμωξης από τον HIV.

Τα συμπτώματα μπορεί να περιλαμβάνουν:

- **μυϊκή αδυναμία** και/ή **μυϊκό πόνο**
- **πόνο ή πρήξιμο στις αρθρώσεις**
- **αδυναμία** που ξεκινά από τα χέρια και τα πόδια και μεταφέρεται προς τα επάνω στον κορμό του σώματος.
- **αίσθημα παλμών ή τρόμο**
- **υπερδραστηριότητα** (υπερβολική ανησυχία και κίνηση)

Εάν παρουσιάσετε συμπτώματα λοιμώξεων και φλεγμονής ή εάν παρατηρήσετε οποιαδήποτε από τα παραπάνω συμπτώματα:

➔ **Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας**. Μην πάρετε άλλα φάρμακα για την αντιμετώπιση της λοίμωξης χωρίς να συμβουλευτείτε τον γιατρό σας.

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας μέσω του **εθνικού συστήματος αναφοράς** που αναγράφεται στο **Παράρτημα V**. Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το Vocabria

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί και στη φιάλη μετά τη ΛΗΞΗ. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Vocabria

Η δραστική ουσία είναι η καμποτεγκραβίρη. Κάθε δισκίο περιέχει 30 mg καμποτεγκραβίρης.

Τα άλλα συστατικά είναι:

Πυρήνας του δισκίου

Λακτόζη μονοϋδρική

Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη (E460)

Υπρομελλόζη (E464)

Άμυλο καρβοξυμεθυλικό νατρίουχο

Μαγνήσιο στεατικό

Επικάλυψη του δισκίου

Υπρομελλόζη (E464)

Τιτανίου διοξείδιο (E171)

Πολυαιθυλενογλυκόλη (E1521)

Εμφάνιση του Vocabria και περιεχόμενα της συσκευασίας

Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία Vocabria είναι λευκά, οβάλ, επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία με χαραγμένη την ένδειξη «SV CTV» στη μία πλευρά.

Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία παρέχονται σε φιάλες με πώμα ασφαλείας για τα παιδιά.

Κάθε φιάλη περιέχει 30 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

ViiV Healthcare BV

Van Asch van Wijckstraat 55H,

3811 LP Amersfoort

Ολλανδία

Παρασκευαστής

Glaxo Wellcome, S.A.

Avda. Extremadura, 3

Aranda De Duero

Burgos 09400

Ισπανία

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας:

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

Malta

ViiV Healthcare BV
Tel: + 356 80065004

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

ViiV Healthcare BV
Tel: + 372 8002640

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

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

Hrvatska

ViiV Healthcare BV
Tel: + 385 800787089

România

ViiV Healthcare BV
Tel: + 40 800672524

Ireland

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

Slovenija

ViiV Healthcare BV
Tel: + 386 80688869

Ísland

Vistor ehf.

Slovenská republika

ViiV Healthcare BV
Tel: + 421 800500589

Σίμι: +354 535 7000

Italia

ViiV Healthcare S.r.l

Tel: + 39 (0)45 7741600

Suomi/Finland

GlaxoSmithKline Oy

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

Κύπρος

ViiV Healthcare BV

Τηλ: + 357 80070017

Sverige

GlaxoSmithKline AB

Tel: + 46 (0)8 638 93 00

info.produkt@gsk.com

Latvija

ViiV Healthcare BV

Tel: + 371 80205045

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις {MM/EEEE}

Άλλες πηγές πληροφοριών

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <https://www.ema.europa.eu>.