

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelvalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teatada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.8.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

400 mg

Vocabria 400 mg toimeainet prolongeeritult vabastav süstesuspensioon

600 mg

Vocabria 600 mg toimeainet prolongeeritult vabastav süstesuspensioon

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

400 mg

Üks 2 ml viaal sisaldab 400 mg kabotegraviiri.

600 mg

Üks 3 ml viaal sisaldab 600 mg kabotegraviiri.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

Teadaolevat toimet omav abiaine

400 mg

Üks 2 ml viaal sisaldab 40 mg polüsorbaat 20 (E432).

600 mg

Üks 3 ml viaal sisaldab 60 mg polüsorbaat 20 (E432).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Toimeainet prolongeeritult vabastav süstesuspensioon.

Valge kuni heleroosa suspensioon.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Vocabria süstelahus kombinatsioonis rilpiviriini süstelahusega on näidustatud inimese 1. tüüpi immuunpuudulikkuse viiruse (HIV-1) infektsiooni raviks täiskasvanutel ja noorukitel (vähemalt 12 aasta vanused ja kehakaaluga vähemalt 35 kg), kellel on stabiilse retroviirusvastase raviga saavutatud viroloogiline supressioon (HIV-1 RNA sisaldus < 50 koopiat/ml) ning kellel ei ole praegu ega varem esinenud viirusresistentsust ja ei ole varem esinenud ravivastuse puudumist ükskõik millise mittenukleosiidse pöördtranskriptaasi inhibiitori või integraasi inhibiitori suhtes (vt lõigud 4.2, 4.4 ja 5.1).

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Vocabriat tohib määrata HIV-infektsiooni ravis kogenud arst.

Iga süste peab manustama tervishoiutöötaja.

Vocabria süstelahus on näidustatud HIV-1 raviks kombinatsioonis rilpiviriini süstelahusega, mistõttu tuleb tutvuda rilpiviriini ravimiinfoga soovitatava annustamise määramiseks.

Enne Vocabria süstidega alustamist tuleb tervishoiutöötajal hoolikalt valida patsiendid, kes nõustuvad vajalike süstide ajakavaga, ja nõustada patsiente annustamisvisiitide ajakavast kinnipidamise olulisuse osas, et säilitada viiruse supressioon ning vähendada viiruse retsidiivi ja võimalikku resistentsuse teket vahelejäanud annuste tõttu.

Vocabria ja rilpiviriini süstelahusega ravi lõpetamise järel on väga tähtis jätkata alternatiivse, täielikult supressiivse retroviirusvastase raviga vähemalt ühe kuu jooksul pärast viimast süsti Vocabriaga, kui annustati üks kord kuus, ja vähemalt kahe kuu jooksul pärast viimast süsti Vocabriaga, kui annustati iga kahe kuu järel (vt lõik 4.4).

Arst ja patsient võivad otsustada enne kabotegraviiri süstimisega alustamist kasutada sissejuhataval perioodil kabotegraviiri tablette suukaudselt, et hinnata kabotegraviiri taluvust (vt tabel 1) või jätkata kohe kabotegraviiri süstetega (vt annustamissoovitused tabel 2 üks kord kuus ja tabel 3 iga 2 kuu järel).

Annustamine

Täiskasvanud ja noorukid (vähemalt 12 aasta vanused ja kehakaaluga vähemalt 35 kg)

Suukaudne sissejuhatav ravi

Enne Vocabria süstidega alustamist tuleb sissejuhataval perioodil võtta kabotegraviiri koos rilpiviriiniga suu kaudu ligikaudu kuu aega (vähemalt 28 päeva), et hinnata kabotegraviiri ja rilpiviriini taluvust (vt lõik 4.4). Üks kabotegraviiri 30 mg tablett koos ühe rilpiviriini 25 mg tabletiga tuleb võtta üks kord ööpäevas. Kabotegraviiri koos rilpiviriiniga tuleb võtta söögi ajal (vt kabotegraviiri ravimiinfot).

Tabel 1. Annustamisskeem suukaudsel sissejuhataval perioodil

	SUUKAUDNE SISSEJUHATAV PERIOOD
Ravim	üks kuu (vähemalt 28 päeva), millele järgneb alustusannuse süste^a
Kabotegraviir	30 mg üks kord ööpäevas
Rilpiviriin	25 mg üks kord ööpäevas

^avt tabel 2 igakuise annustamisskeemi kohta ja tabel 3 iga 2-kuu järgse annustamisskeemi kohta.

Üks kord kuus annustamine

Alustusannus (600 mg, mis vastab 3 ml annusele)

Vocabria soovitatav alustusannus on ühekordne 600 mg intramuskulaarne süste, kas praeguse antiretroviiruse ravi või suukaudse sissejuhatava perioodi viimasel päeval. Vocabria ja rilpiviriin tuleb süstida samal visiidil tuharalihasesse, erinevatesse süstekohtadesse.

Säilitusannus (400 mg, mis vastab 2 ml-le)

Pärast alustusannust on Vocabria säilitusannus ühekordne 400 mg intramuskulaarne süste üks kord kuus. Vocabria ja rilpiviriin tuleb süstida samal visiidil tuharalihasesse, erinevatesse süstekohtadesse. Patsientidele võib süsti teha kuni seitse päeva enne või pärast plaanipärase üks kord kuus ette nähtud 400 mg süsti kuupäeva.

Tabel 2. Soovitatav annustamisskeem üks kord kuus intramuskulaarsel süstimisel

		ALUSTUSANNUS	SÄILITUSANNUS
Ravim		Alustage süstimisega praeguse ART-ravi või suukaudse sissejuhatava ravi (kui seda kasutatakse) viimasel päeval	Üks kuu pärast süstimise alustamist ja selle järgselt igakuiselt
Vocabria		600 mg	400 mg
Rilpiviriin		900 mg	600 mg

*Annustamine iga kahe kuu järel**Alustusannused – kuuajase vahega (600 mg)*

Vocabria soovitatav alustusannus on ühekordne 600 mg intramuskulaarne süste, kas praeguse antiretroviiruse ravi või suukaudse sissejuhatava perioodi viimasel päeval.

Üks kuu hiljem tuleb manustada teine 600 mg intramuskulaarne süste. Patsientidele võib manustada teise 600 mg alustusannuse kuni seitse päeva enne või pärast plaanipärast annustamise kuupäeva.

Vocabria ja rilpiviriini süstid tuleb manustada samal visiidil tuharalihasesse, erinevatesse süstekohtadesse.

Säilitusannused – kahekuulise vahega (600 mg)

Pärast alustusannuseid on soovitatav Vocabria säilitusannus ühekordne 600 mg intramuskulaarne süste, mis manustatakse kahe kuu järel. Vocabria ja rilpiviriini süstid tuleb manustada samal visiidil tuharalihasesse, erinevatesse süstekohtadesse. Patsientidele võib teha süsti kuni seitse päeva enne või pärast plaanipärase iga kahe kuu järel tehtava 600 mg süsti kuupäeva.

Tabel 3. Soovitatavannustamisskeem iga kahe kuu järel intramuskulaarsel süstimisel

		ALUSTUSANNUSED	SÄILITUSANNUSED
Ravim		Alustage süstimisega praeguse ART-ravi või suukaudse sissejuhatava ravi (kui seda kasutatakse) viimasel päeval. Kuu aega hiljem tuleb süstida teine alustusannus	Kaks kuud pärast viimast ravi alustamist ja iga 2 kuu järel
Vocabria		600 mg	600 mg
Rilpiviriin		900 mg	900 mg

Annustamissoovitused üleminekul üks kord kuus manustamiselt iga kahe kuu järel manustamisele

Patsientidele, kes lähevad üks kord kuus säilitusannusega skeemilt üle iga kahe kuu järel säilitusannusega skeemile, tuleb manustada kabotegraviiri ühekordne 600 mg intramuskulaarne süste üks kuu pärast viimast 400 mg säilitusannuse süsti ja seejärel edaspidi 600 mg iga kahe kuu järel.

Annustamissoovitused üleminekul iga kahe kuu järel manustamiselt üks kord kuus manustamisele
Patsientidele, kes lähevad iga kahe kuu järel säilitusannusega skeemilt üle üks kord kuus säilitusannusega skeemile, tuleb manustada ühekordne kabotegraviiri 400 mg intramuskulaarne süste kaks kuud pärast viimast 600 mg säilitusannuse süsti ja seejärel edaspidi 400 mg üks kord kuus.

Vahelejäänud annused

Patsiente, kellel jääb plaanipärane annustamisvisiit vahele, tuleb kliiniliselt hinnata, veendumaks, et raviga jätkamine on asjakohane. Vt annustamissoovitusi pärast vahelejäänud annust tabelist 4 ja 5.

Vahelejäänud igakuine annus

Kui patsient peab plaanipärase visiidi vahele jätma rohkem kui seitse päeva, võib kuni kahe järjestikuse igakuise süstivisiidi asendamiseks kasutada suukaudset ravi (üks 30 mg kabotegraviiri tablett ja üks 25 mg rilpiviriini tablett üks kord ööpäevas). Olemas on piiratud andmed suukaudseüleminekuravi kohta teise täielikult supresseeriva retroviirusvastase (peamiselt INI-põhine) ravi (*antiretroviral therapy*, ART) korral, vt lõik 5.1. Enam kui kaks kuud kestvate suukaudsete ravikuuride korral soovitatakse kasutada alternatiivset suukaudset raviskeemi.

Esimene suukaudse ravimi annus tuleb võtta üks kuu (± 7 päeva) pärast viimast Vocabria ja rilpiviriini annuse süstimist. Annuse süstimisega tuleb jätkata päeval, kui suu kaudu manustatud raviga lõpetatakse, nagu on soovitatud tabelis 4.

Tabel 4. Vocabria annustamissoovitused pärast vahelejäänud annust või suukaudset ravi üks kord kuus süstitava annusega patsientidele

Viimasest süstist möödunud aeg	Soovitus
≤ 2 kuud	Jätkata üks kord kuus 400 mg süstimise raviskeemiga niipea kui võimalik.
> 2 kuud	Taasalustada patsiendi ravi 600 mg annusega ja seejärel jätkake üks kord kuus 400 mg süstimisega.

Vahelejäänud 2 kuu annus

Kui patsient plaanib Vocabria kavakohase süstimiskorra vahele jätta rohkem kui seitse päeva, võib ühe kahekuulise süstimiskorra asendada suukaudse raviga (üks 30 mg kabotegraviiri tablett ja üks 25 mg rilpiviriini tablett üks kord ööpäevas). Olemas on piiratud andmed suukaudseüleminekuravi kohta teise täielikult supresseeriva retroviirusvastase (peamiselt INI-põhine) ravi (*antiretroviral therapy*, ART) korral, vt lõik 5.1. Enam kui kaks kuud kestvate suukaudsete ravikuuride korral soovitatakse kasutada alternatiivset ravikuuri suu kaudu.

Esimene suukaudse ravimi annus tuleb võtta üks kuu (± 7 päeva) pärast viimase kabotegraviiri ja rilpiviriini annuse süstimist. Süstitava annusega tuleb jätkata päeval, kui suu kaudu manustatud ravi lõpetatakse, nagu on soovitatud tabelis 5.

Tabel 5. Vocabria annustamissoovitused pärast vahelejäänud annust või suukaudset ravi kahe kuu järel süstitava annusega patsientidel

Vahelejäänud annustamisvisiit	Viimasest süstist möödunud aeg	Soovitused (kõik süstid on 3 ml)
2. süst	≤ 2 kuud	Jätkake uuesti 600 mg süstimisega niipea kui võimalik ja seejärel jätkake süstimisega iga kahe kuu järel.
	> 2 kuud	Taasalustage patsiendi ravi 600 mg annusega, millele järgneb teine 600 mg alustusannus üks kuu hiljem. Seejärel järgige iga kahe kuu järel süstimisskeemi.

3. süst või hiljem	≤ 3 kuud	Jätkake uuesti 600 mg süstimisega niipea kui võimalik ja seejärel jätkake süstimisega iga kahe kuu järel.
	> 3 kuud	Taasalustage patsiendi ravi 600 mg annusega, millele järgneb teine 600 mg alustusannus üks kuu hiljem. Seejärel järgige iga kahe kuu järel süstimisskeemi.

Eakad

Eakatel patsientidel ei ole annust vaja kohandada. Kabotegraviiri kasutamise kohta 65-aastastel ja vanematel on andmeid piiratud hulgal (vt lõik 5.2).

Neerukahjustus

Kerge (kreatiniini kliirens ≥ 60 kuni < 90 ml/min), mõõduka (kreatiniini kliirens ≥ 30 kuni < 60 ml/min) või raske (kreatiniini kliirens ≥ 15 kuni < 30 ml/min, dialüüsi ei saa) neerukahjustusega patsientidel ei ole vaja annust kohandada (vt lõik 5.2). Lõppstaadiumis neeruhaigusega ja neeruasendusraviga patsientidel ei ole kabotegraviiri uuritud. Kuivõrd kabotegraviir seondub valkudega üle 99%, ei eeldata, et dialüüs muudaks kabotegraviiri ekspositsiooni. Neeruasendusraviga patsientidel tuleb kabotegraviiri kasutada ettevaatusega.

Maksakahjustus

Kerge või mõõduka maksakahjustusega (Childi-Pugh' klass A või B) patsientidel ei ole vaja annust kohandada. Raske maksakahjustusega (Childi-Pugh' klass C) patsientidel ei ole kabotegraviiri uuritud (vt lõik 5.2). Raske maksakahjustusega patsientidel tuleb kabotegraviiri kasutada ettevaatusega.

Lapsed

Vocabria ohutus ja efektiivsus lastel vanuses alla 12 aasta või noorukitel kehakaaluga alla 35 kg ei ole tõendatud. Andmed puuduvad.

Manustamisviis

Intramuskulaarseks süstimiseks. Tuleb olla ettevaatlik, et vältida tahtmatut süstimist veresoonde.

Manustamisjuhiseid lugege pakendi infolehest lõigust „Kasutusjuhend“. Süstesuspensiooni valmistamisel tuleb neid juhiseid hoolikalt järgida, et vältida lekkimist.

Vocabria süste tuleb alati teha koos rilpiviriini süstega. Süstete manustamise järjekord ei ole tähtis.

Vocabria süstimisel tuleb tervishoiutöötajal arvestada patsiendi kehamassiindeksiga, tagamaks, et nõela pikkus on tuharalihasesse ulatumiseks piisav.

Hoidke viaali kindlalt ja loksutage jõuliselt vähemalt 10 sekundit. Pöörake viaal ümber ja kontrollige suspensioon on korralikult segunenud. See peab olema ühtlane. Kui suspensioon ei ole ühtlane, loksutage viaali uuesti. On normaalne, kui näete väikseid õhumulle.

Süste tuleb manustada tuharalihase kõõtmisse (keskmine tuharalihas, soovitatav) või selgmisse (suur tuharalihas) piirkonda.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes suhtes.

Koostoime rifampitsiini, rifapentiini, karbamasepiini, okskarbasepiini, fenütoiini või fenobarbitaaliga (vt lõik 4.5).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Resistentsuse tekkerisk ravi lõpetamise järel

Viirusvastase resistentsuse tekkeriski vähendamiseks on väga tähtis jätkata alternatiivse, täielikult supressiivse retroviirusvastase raviga vähemalt ühe kuu jooksul pärast viimast Vocabria süstimist, kui annustati üks kord kuus, ja vähemalt kahe kuu jooksul pärast viimast Vocabria süstimist, kui annustati iga kahe kuu järel.

Kui kahtlustatakse viirusvastase ravivastuse puudumist, tuleb üle minna alternatiivsele ravikuurile niipea kui võimalik.

Vocabria süstelahuse kauakestev toime

Kabotegraviiri jääkkontsentratsioon võib jääda patsiendi süsteemsesse ringesse püsima pikemaks ajaks (kuni 12 kuud või kauem), seetõttu tuleb arstidel arvestada Vocabria süstelahuse toimeainet prolongeeritult vabastava omadusega ravi lõpetamisel (vt lõigud 4.5, 4.7 ja 4.9).

Viroloogilise ravivastuse puudumisega seostatud ravieelsed tegurid

Enne raviskeemiga alustamist tuleb arvestada, et mitme muutujaga analüüsiga on näidatud vähemalt kahe järgneva ravi eelse teguri koostoimet, mida võib seostada viroloogilise ravivastuse puudumise suurenenud riskiga: dokumenteeritud rilpiviriini resistentsuse mutatsioonid, HIV-1 alatüüp A6/A1 või $KMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$. Olemasolevad andmed viitavad sellele, et viroloogilist ebaõnnestumist esineb sagedamini, kui neid patsiente ravitakse iga 2 kuu järeltoimuva annustamisskeemi kohaselt, võrreldes igakuise annustamisskeemiga. Patsientidega, kelle kohta puudub täielik ravianamnees või see on ebaselge ja kellele ei ole tehtud ravieelset resistentsuse analüüsi, tuleb olla ettevaatlik, kui esineb kas $KMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$ või HIV-1 alatüüp A6/A1 (vt lõik 5.1).

Rasked nahareaktsioonid (*severe cutaneous adverse reactions, SCAR*)

Kabotegraviiri manustamisega seoses on väga harva teatatud rasketest nahareaktsioonidest Stevensi-Johnsoni sündroomist (SJS) ja toksilisest epidermaalsest nekrolüüsist (TEN), mis võivad olla eluohtlikud või lõppeda surmaga.

Ravi määramise ajal tuleb patsiente teavitada nahareaktsioonide nähtudest ja sümptomitest ning patsiente nende suhtes hoolikalt jälgida. Nendele reaktsioonidele viitavate nähtude ja sümptomite ilmnemisel tuleb ravi kabotegraviiriga otsekohe lõpetada ja kaaluda muud ravi (vastavalt vajadusele). Kui patsiendil on kabotegraviiri kasutamise ajal tekkinud raske reaktsioon nagu SJS või TEN, ei tohi sellel patsiendil ravi kabotegraviiriga mitte mingil ajahetkel uuesti alustada.

Ülitundlikkusreaktsioonid

Teatatud on ülitundlikkusreaktsioonidest integraasi inhibiitorite, sealhulgas kabotegraviiri suhtes. Neid reaktsioone iseloomustab lööve, üldsümptomid ja mõnikord organpuudulikkus, sh maksakahjustus. Allergianähtude või sümptomite ilmnemisel (sh tugev lööve või lööbega kaasnev palavik, üldine halb enesetunne, väsimus, lihase- või liigesevalu, villid, suuhaavandid, konjunktiviit, näo turse, hepatiit, eosinofiilia või angioödeem) tuleb kohe lõpetada Vocabria ja teiste kahtlustatavate ravimite manustamine. Jälgida tuleb kliinilist seisundit, sh maksa aminotransferaase, ja alustada asjakohase raviga (vt lõigud 4.2, Vocabria süstelahuse kauakestev toime, 4.8 ja 5.1).

Maksatoksilisus

Maksatoksilisust on täheldatud Vocabriaga ravimisel piiratud arvul patsientidel, kellel on või ei ole varem diagnoositud maksahaigus (vt lõik 4.8). Kliinilistes uuringutes kasutati kabotegraviiri suukaudset sissejuhatavat annust, et aidata tuvastada patsiente, kellel võib olla hepatotoksilisuse tekke oht.

Soovitav on jälgida maksafunktsiooni biokeemilisi näitajaid ja katkestada ravi Vocabriaga kohe, kui kahtlustatakse maksatoksilisuse tekkimist (vt Vocabria süstelahuse kauakestev toime).

Kaasuv HBV/HCV infektsioon

Kaasuva B-hepatiidi viirusinfektsiooniga patsiendid jäeti Vocabria uuringutest välja. Kaasuva B-hepatiidi viirusinfektsiooniga patsientidel ei ole soovitatav Vocabriaga ravi alustada. Kaasuva B-hepatiidi viirusinfektsiooniga patsientide HIV infektsiooni ravis peavad arstid jälgima kehtivaid ravijuhiseid.

Kaasuva C-hepatiidi viirusinfektsiooniga patsientide kohta on andmeid piiratud koguses. Kaasuva C-hepatiidi viirusinfektsiooniga patsientidel on soovitatav maksafunktsiooni jälgimine.

Koostoimed teiste ravimitega

Ettevaatlik tuleb olla Vocabria määramisel koos teiste ravimitega, mis võivad vähendada selle ekspositsiooni (vt lõik 4.5).

Vocabria manustamine koos rifabutiiniga ei ole soovitatav (vt lõik 4.5).

Immuunsüsteemi reaktivatsioonisündroom

HIV-sse nakatunud patsientidel, kellel on kombineeritud retroviirusvastase ravi (*combination antiretroviral therapy*, CART) alustamise ajal raske immuunpuudulikkus, võib tekkida põletikureaktsioon asümptomaatiliste või residuaalsete oportunistlike patogeene suhtes ja põhjustada tõsiseid kliinilisi seisundeid või sümptomite raskenemist. Tüüpiliselt täheldatakse selliseid reaktsioone paaril esimesel nädalal või kuul pärast kombineeritud retroviirusvastase ravi alustamist. Asjaomasteks näideteks on tsütomegaloviirusest põhjustatud retiniit, generaliseerunud ja/või fokaalsed mükobakteriaalsed infektsioonid ning *Pneumocystis jirovecii* tekitatud kopsupõletik. Hinnata tuleb mis tahes põletikunähtusid ja vajadusel alustada ravi. Immuunsüsteemi reaktivatsiooni puhul on teatatud ka autoimmuunhaiguste (nt Gravesi tõbi ja autoimmuunne hepatiit) esinemisest. Nende avaldumise aeg varieerub ja võib ilmneda mitu kuud pärast ravi algust.

Oportunistlikud infektsioonid

Patsientidele tuleb selgitada, et Vocabria või mis tahes muu retroviirusvastane ravi ei ravi neid HIV nakkusest terveks ning neil võib sellegipoolest tekkida oportunistlikke infektsioone ja muid HIV infektsiooni tüsistusi. Seetõttu peavad patsiendid jääma HIV-ga seotud haiguste ravis kogenud arstide hoolika kliinilise jälgimise alla.

Abiained

Ravim sisaldab polüsorbaat 20 (vt lõik 2), mis võib põhjustada allergilisi reaktsioone.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Vocabria süstelahus on näidustatud HIV-1 raviks kombinatsioonis rilpiviriini süstelahusega, mistõttu tuleb seotud koostoimetega tutvumiseks vaadata rilpiviriini ravimiinfot.

Teiste ravimite toime kabotegraviiri farmakokineetikale

Kabotegraviiri metaboliseerib peamiselt uridiindifosfaat-glükuronosüültransferaas (UGT) 1A1 ja vähemal määral UGT1A9. Ravimid, mis on UGT1A1 ja UGT1A9 tugevad indutseerijad, vähendavad arvatavasti kabotegraviiri plasmakontsentratsiooni, mis viib toime puudumiseni (vt lõik 4.3 ja alltoodud tabel 6). UGT1A1 aeglastel metaboliseerijatel, mida esindab maksimaalne kliiniline UGT1A1 inhibeerimine, on suukaudse kabotegraviiri keskmine kõvera alune pindala (AUC), C_{max} ja $C_{1\alpha}$ suurenenud 1,5-korda. UGT1A1 inhibiitori mõju võib olla veidi suurem, kuid arvestades kabotegraviiri ohutusvahemikku, ei peeta taolist suurenemist kliiniliselt oluliseks. UGT1A1

inhibeerijate (nt atasanaviir, erlotiniib, sorafeniib) kasutamisel ei soovitata Vocabria annust kohandada.

Kabotegraviir on P-glükoproteiini (P-gp) ja rinnavähi resistentse valgu (*breast cancer resistance protein*, BCRP) substraat, kuid tänu suurele läbitungimisvõimele ei muuda kabotegraviiri koosmanustamine P-gp ega BCRP inhibiitoritega selle absorptsiooni.

Kabotegraviiri toime teiste ravimite farmakokineetikale

In vivo katsetel ei täheldatud kabotegraviiri toimet midasolaamile, mis on tsütokroom P450 (CYP) 3A4 sond. *In vitro* katsetel ei indutseerinud kabotegraviir CYP1A2, CYP2B6 ega CYP3A4.

In vitro katsetel inhibeeris kabotegraviir orgaanilisi aniooni transportereid (OAT) 1 ($IC_{50} = 0,81 \mu M$) ja OAT3 ($IC_{50} = 0,41 \mu M$). Seetõttu tuleb ettevaatlik olla kabotegraviiri koosannustamisel kitsa terapeutilise indeksiga OAT1/3 substraatidega (nt metotreksaat).

Vocabria ja süstitav rilpiviriin on tervikliku ravikuurina ette nähtud HIV-1 infektsiooni raviks ja neid ei tohi manustada koos teiste retroviirusvastaste HIV ravimitega. Järgnev ravimite koostoimealane teave teiste retroviirusvastaste ravimitega on toodud juhuks, kui Vocabria ja rilpiviriini manustamine peatatakse ning alternatiivse viirusvastase ravi alustamine on vajalik (vt lõik 4.4). *In vitro* ja kliinilisele ravimite koostoime profiilile tuginedes ei tohiks kabotegraviir teiste retroviirusvastaste ravimite kontsentratsiooni muuta, sh proteaaside inhibiitorid, nukleosiid-pöördtranskriptaasi inhibiitorid, mittenukleosiid-pöördtranskriptaasi inhibiitorid, integraasi inhibiitorid, rakku sisenemise inhibiitorid või ibalizumab.

Kabotegraviiri süstelahusega ei ole ravimite koostoimete uuringuid tehtud. Tabelis 5 toodud ravimite koostoime teave on pärit suukaudse kabotegraviiri uuringutest (sisalduse suurenemine on tähistatud „↑“, sisalduse vähenemine on tähistatud „↓“, muutuste puudumine on tähistatud „↔“, kontsentratsiooni kõvera alune pindala *vs.* aja kõvera alune pindala on tähistatud „AUC“, maksimaalne täheldatud kontsentratsioon on tähistatud „ C_{max} “, kontsentratsioon annustamise intervalli lõpus on tähistatud „ C_t “).

Tabel 6. Ravimite koostoime

Ravimid ravivaldkonna järgi	Koostoime Geomeetrilise keskmise muutus (%)	Soovitused seoses koosmanustamisega
<i>HIV-1 viirusvastased ravimid</i>		
Mittenukleosiid- pöördtranskriptaasi inhibiitorid: etraviriin	Kabotegraviir ↔ AUC ↑ 1% C_{max} ↑ 4% C_t ↔ 0%	Etraviriin ei muutnud märkimisväärselt kabotegraviiri plasmakontsentratsiooni. Etraviriini kasutamise järel ei ole vaja Vocabria annust kohandada.
Mittenukleosiid- pöördtranskriptaasi inhibiitorid: rilpiviriin	Kabotegraviir ↔ AUC ↑ 12% C_{max} ↑ 5% C_t ↑ 14% Rilpiviriin ↔ AUC ↓ 1% C_{max} ↓ 4% C_t ↓ 8%	Rilpiviriin ei muutnud märkimisväärselt kabotegraviiri plasmakontsentratsiooni. Rilpiviriiniga koosmanustamisel ei ole vaja Vocabria süstelahuse annust kohandada.

<i>Antikonvulsandid</i>		
Karbamasepiin Okskarbasepiin Fenütoiin Fenobarbitaal	Kabotegraviir ↓	Metabolismi indutseerijad võivad märkimisväärselt vähendada kabotegraviiri plasmakontsentratsiooni. Samaaegne manustamine on vastunäidustatud (vt lõik 4.3).
<i>Mükobakterivastased ravimid</i>		
Rifampitsiin	Kabotegraviir ↓ AUC ↓ 59% C _{max} ↓ 6%	Rifampitsiin vähendab märkimisväärselt kabotegraviiri plasmakontsentratsiooni, mis tõenäoliselt viib ravimi toime kadumiseni. Annustamissoovitusi Vocabria koosmanustamisel rifampitsiiniga ei ole kindlaks tehtud ja Vocabria samaaegne manustamine rifampitsiiniga on vastunäidustatud (vt lõik 4.3).
Rifapentiin	Kabotegraviir ↓	Rifapentiin võib märkimisväärselt vähendada kabotegraviiri plasmakontsentratsioone. Samaaegne manustamine on vastunäidustatud (vt lõik 4.3).
Rifabutiin	Kabotegraviir ↓ AUC ↓ 21% C _{max} ↓ 17% C _t ↓ 26%	Rifabutiin võib vähendada kabotegraviiri plasmakontsentratsiooni. Samaaegset kasutamist tuleb vältida.
<i>Suukaudsed rasestumisvastased vahendid</i>		
Etüüülöstradiool (EE) ja levonorgestreel (LNG)	EE ↔ AUC ↑ 2% C _{max} ↓ 8% C _t ↔ 0% LNG ↔ AUC ↑ 12% C _{max} ↑ 5% C _t ↑ 7%	Kabotegraviir ei muutnud kliiniliselt olulisel määral etüüülöstradioli ja levonorgestreeli plasmakontsentratsioone. Vocabriaga koosmanustamisel ei ole vaja suukaudsete rasestumisvastaste vahendite annust kohandada.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Kabotegraviiri kasutamise kohta rasedatel ei ole piisavalt andmeid. Vocabria mõju rasedusele ei ole teada.

Uuringutes ei olnud kabotegraviir teratogeenne tiinetel rottidel ja küülikutel, kuid kokkupuutel terapeutilisest annusest suuremate annustega täheldati loomadel reproduktiivtoksilisust (vt lõik 5.3). Kliiniline tähtsus raseduse korral ei ole teada.

Vocabria manustamine raseduse ajal ei ole soovitatav, välja arvatud juhul, kui loodetav kasu emale ületab võimaliku ohu lootele.

Kabotegraviiri on tuvastatud süsteemses ringluses kuni 12 kuud või kauem pärast manustamist (vt lõik 4.4).

Imetamine

Loomadelt pärit andmetele tuginedes eritub kabotegraviir arvatavasti inimese rinnapiima, kuigi seda ei ole inimestel kinnitatud. Kabotegraviir võib pärast viimast kabotegraviiri süsti püsida inimese rinnapiimas kuni 12 kuud või kauem.

HIV ülekande vältimiseks ei soovitata HIV infektsiooniga naistel oma lapsi rinnaga toita.

Fertiilsus

Puuduvad andmed kabotegraviiri toime kohta meeste või naiste viljakusele. Loomkatsetes ei ole täheldatud kabotegraviiri toimet isas- või emasloomade viljakusele (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Patsientidele tuleb teavitada, et ravi ajal Vocabriaga on teatatud pearinglust, väsimust ja unisust. Hinnates patsiendi võimet juhtida autot või käsitseda masinaid, tuleb silmas pidada patsiendi kliinilist seisundit ja Vocabria kõrvaltoimete profiili.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimed olid süstekoha reaktsioonid, peavalu ja pürektsia⁵. Kabotegraviiri manustamisega seoses on teatatud rasketest nahareaktsioonidest nagu SJS ja TEN (vt lõik 4.4).

Kõrvaltoimete loend tabelina

Kabotegraviiri või rilpiviriiniga tekkinud kõrvaltoimed on organsüsteemi klassi ja esinemissageduse järgi toodud tabelis 6. Sagedused on määratletud järgmiselt: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\,000$ kuni $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10\,000$).

Tabel 7. Kõrvaltoimete koondtabel¹

MedDRA organsüsteemi klass	Esinemissagedus	Kõrvaltoime Vocabria + rilpiviriin
Immuunsüsteemi häired	Aeg-ajalt	Ülitundlikkus*
Psühhiaatrilised häired	Sage	Depressioon Ärevus Ebatavalised unenäod Unetus
	Aeg-ajalt	Enesetapukatse; Enesetapumõtted (eriti patsientidel, kellel on varem esinenud psühhiaatrilisi haigusi)
Närvisüsteemi häired	Väga sage	Peavalu
	Sage	Peapööritus
	Aeg-ajalt	Unisus Vasovagaalne reaktsioon (süstimisele)
Seedetrakti häired	Sage	Iiveldus Oksendamine Kõhuvalu ² Kõhupuhitus Kõhulahtisus
Maksa ja sapiteede häired	Aeg-ajalt	Maksatoksilisus
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Sage	Lööve ³
	Aeg-ajalt	Urtikaaria* Angioödeem*
	Väga harv	Stevensi-Johnsoni sündroom*, toksiline epidermaalne nekrolüüs*

Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	Sage	Müalgia
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Väga sage	Süstekoha reaktsioonid (valu ⁴ ja ebamugavustunne, sõlme teke, induratsioon) Pürekia ⁵
	Sage	Süstekoha reaktsioonid (turse: punetus, sügelus, verevalum, kuumatunne, hematoom) Väsimus Asteenia Halb enesetunne
	Aeg-ajalt	Süstekoha reaktsioonid (tselluliit, abstsess, anesteesia, verejooks, värvimuutus)
Uuringud	Sage	Kehakaalu tõus
	Aeg-ajalt	Transaminaaside sisalduse suurenemine Vere bilirubiinisalduse suurenemine

¹ Tuvastatud kõrvaltoimete esinemissagedused põhinevad kõigil esinenud juhtudel ega piirne ainult nendega, mida uurija peab vähemalt võimalikeks.

² Kõhuvalu hõlmab järgmisi rühmitatud MedDRA eelistamineid: kõhuvalu, ülakõhuvalu.

³ Lööve hõlmab järgmisi rühmitatud MedDRA eelistamineid: lööve, erütematoosne lööve, generaliseerunud lööve, makuloosne lööve, makulopapulaarne lööve, morbilliformne lööve, papulaarne lööve, sügelev lööve.

⁴ Võib harva põhjustada mööduvat kõndimishäiret.

⁵ Pürekia hõlmab järgmisi rühmitatud MedDRA eelistamineid: kuumatunne, kehatemperatuuri tõus. Enamik pürekia juhtudest teatati ühe nädala jooksul pärast süstmist.

*Palun vt lõik 4.4.

FLAIRi uuringu üldine ohutusprofiil 96. ja 124. nädalal oli kooskõlas 48. nädalal täheldatuga, uusi ohutusalseid leide ei tuvastatud. FLAIRi uuringu pikendusfaasis ei tuvastatud Vocabria ja rilpiviriini süstimise annustamisskeemi kohese süstimisega alustamisel suukaudse sissejuhatava perioodi ära jätmisega seotud uusi ohutusprobleeme (vt lõik 5.2).

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Paiksed süstekoha reaktsioonid

Kuni 1% patsientidest lõpetas ravi Vocabria + rilpiviriiniga süstekoha reaktsioonide tõttu. Üks kord kuus annustamise korral teatas 84% patsientidest süstekoha reaktsioonidest, 30 393 süsti kohta teatati 6815-st süstekoha reaktsioonist. Iga kahe kuu järel annustamise korral teatas 76% patsientidest süstekoha reaktsioonidest; 8470 süsti kohta teatati 2507-st süstekoha reaktsioonist.

Kõrvaltoimed olid olemuselt kerged (1. aste 70...75% patsientidest) või möödukad (2. aste 27...36% patsientidest). 3...4% patsientidest esinesid rasked (3. aste) süstekoha reaktsioonid. Üldine süstekoha reaktsioonide mediaanne kestus oli kolm päeva. Süstekoha reaktsioonidest teatanud patsientide protsent vähenes ajaga.

Kehakaalu tõus

48. nädala ajapunktis oli uuringutes FLAIR ja ATLAS osalenud patsientidel, kes said ravi Vocabria + rilpiviriiniga, mediaanne kehakaalu tõus 1,5 kg ja käesolevat retroviirusvastast ravi (CAR) jätkavatel patsientidel oli mediaanne kehakaalu tõus 1 kg (koondanalüüs). Uuringutes FLAIR ja ATLAS oli Vocabria + rilpiviriini rühmades mediaanne kehakaalu tõus vastavalt 1,3 kg ja 1,8 kg võrreldes 1,5 kg ja 0,3 kg-ga CAR-i rühmades.

48. nädala ajapunktis oli uuringus ATLAS-2M mediaanne kehakaalu tõus üks kord kuus ja kahe kuu järel annustamisega Vocabria + rilpiviriini rühmades 1,0 kg.

Muutused biokeemilistes laborianalüüsides

Ravimisel Vocabria + rilpiviriiniga täheldati väikest, mitteprogresseeruvat üldise bilirubiini sisalduse suurenemist (ilma kliinilise ikteruseta). Taolisi muutusi ei peeta kliiniliselt oluliseks, sest arvatavasti

on need tingitud kabotegraviiri ja konjugeerimata bilirubiini konkureerimisest ühise eliminatsiooniraja nimel (UGT1A1).

Kliinilistel uuringutel täheldati transaminaaside (ALAT/ASAT) sisalduse suurenemist patsientidel, kes said ravi Vocabria + rilpiviriiniga. Taoline sisalduse suurenemine oli peamiselt tingitud ägedast viirushepatiidist. Mõnel suukaudse raviga patsiendil suurenes transaminaaside sisaldus, mida seostati ravimist tingitud maksatoksilisusega; muutuste mõju kadus ravi lõpetamisega (vt lõik 4.4).

Suurenenud lipaasisisaldust täheldati Vocabria + rilpiviriini kliiniliste uuringute ajal, kusjuures 3. ja 4. astme lipaasisisalduse suurenemist esines sagedamini Vocabria + rilpiviriini puhul võrreldes CAR-raviga. Taoline sisalduse suurenemine oli üldiselt asümptomaatiline ega põhjustanud ravi lõpetamist Vocabria + rilpiviriiniga. Uuringus ATLAS-2M teatati ühest letaalsest pankreatiidi juhust 4. astme lipaasisisalduse suurenemise ja kaasnevate teguritega (sh anamneesis pankreatiit), mille korral ei saanud välistada süstimisskeemi põhjuslikku seost.

Lapsed

Uuringu MOCHA (IMPAACT 2017) 16. nädala (kohort 1C, n = 30) ja 24. nädala analüüsist (kohort 2, n = 144) saadud andmete põhjal ei tuvastatud noorukitel (vähemalt 12 aasta vanused ja kehakaaluga 35 kg või enam) uusi ohutusprobleeme võrreldes täiskasvanutel kindlaks tehtud ohutusprofiiliga.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Vocabria üleannustamise vastu puudub spetsiifiline ravi. Üleannustamise korral paeb patsiendi ravi olema toetav koos vajaliku asjakohase jälgimisega.

On teada, et kabotegraviir seondub tugevalt plasmavalkudega; seetõttu on dialüüs tõenäoliselt ebaefektiivne viis ravimi kehast väljavõtmiseks. Vocabria üleannustamisega tegelemisel tuleb arvestada ravimi süstimisjärgse prolongeeritud ekspositsiooniga.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: viirusvastased ained süsteemseks kasutamiseks, integraasi inhibiitorid, ATC kood: J05AJ04.

Toimemehhanism

Kabotegraviir inhibeerib HIV integraasi, seondudes integraasi aktiivtsentriga ja blokeerides retroviiruse deoksüribonukleiinhappe (DNA) integratsiooni protsessis ahela ülekande etappi, mis on vajalik HIV replikatsioonitsükliks.

Farmakodünaamilised omadused

Viirusvastane aktiivsus rakukultuuris

Kabotegraviiril täheldati viirusvastast aktiivsust metsikut tüüpi HIV-1 laboritüvede vastu; keskmine kabotegraviiri kontsentratsioon, mis oli vajalik viiruse replikatsiooni vähendamiseks 50% võrra (EC₅₀), oli 0,22 nM perifeersetes mononukleaar-rakkudes (*peripheral blood mononuclear cell*, PBMC), 0,74 nM 293T rakkudes ja 0,57 nM MT-4 rakkudes. Kabotegraviiril esines viirusvastane aktiivsus rakukultuuris testitud 24 HIV-1 kliinilise isolaadiga paneeli vastu (kolm igas M-rühma klaadis A, B,

C, D, E, F ja G ning 3 O-rühmas) ning HIV-1 EC₅₀ väärtused jäid vahemikku 0,02...1,06 nM. Kabotegraviiri EC₅₀ väärtused kolme HIV-2 kliinilise isolaadi vastu olid vahemikus 0,10...0,14 nM. Puuduvad kliinilised andmed HIV-2 infektsiooniga patsientide kohta.

Viirusvastane aktiivsus kombinatsioonis teiste ravimitega

Mitte ükski HIV vastase aktiivsusega ravim ei pärssinud kabotegraviiri retroviirusvastast aktiivsust (*in vitro* uuringud tehti kombinatsioonis rilpiviriini, lamivudiini, tenofoviiri ja emtritsitabiiniga).

Resistentsus in vitro

Metsikut tüüpi HIV-1-st isoleerimine ja resistentsete tüvede vastane aktiivsus: 112-päevase perioodi jooksul siiratud IIIB tüvega ei täheldatud viiruseid, mille kabotegraviiri EC₅₀ oli > 10 korra suurem. Kabotegraviiri juuresolekul tekkisid järgmised integraasi (IN) mutatsioonid metsikut tüüpi HIV-1 siirdamisel (T124A polümorfismiga): Q146L (kordne muutuse [*fold change*, FC] vahemik 1,3...4,6), S153Y (FC vahemik 2,8...8,4) ja I162M (FC = 2,8). Nagu üleval mainitud, oli T124A puhul tegemist eelneva vähemusvariandi selektsiooniga, millel puudus diferentsiaalne tundlikkus kabotegraviiri suhtes. Metsikut tüüpi HIV-1 siirdamisel NL-432 rakkudesse 6,4 nM kabotegraviiri juuresolekul ei selekteerunud ühtegi aminohappelise asendamise integraasi regioonis 56. päevaks.

Mitme mutatsiooniga isolaatide hulgas esines kõige suurema FC mutantides, mis sisaldasid Q148K või Q148R mutatsiooni. E138K/Q148H puhul esines 0,92-kordne tundlikkuse vähenemine kabotegraviiri suhtes, kuid E138K/Q148R puhul esines 12-kordne ning E138K/Q148K puhul esines 81-kordne tundlikkuse vähenemine kabotegraviiri suhtes. G140C/Q148R ja G140S/Q148R puhul esines vastavalt 22- ja 12-kordne tundlikkuse vähenemine kabotegraviiri suhtes. Kuigi N155H puhul ei muutunud tundlikkus kabotegraviiri suhtes, esines N155H/Q148R puhul 61-kordne tundlikkuse vähenemine kabotegraviiri suhtes. Teised mitme mutatsiooniga isolaadid, mille puhul kordne muutus (*fold change*, FC) jäi vahemikku 5...10, olid: T66K/L74M (FC = 6,3), G140S/Q148K (FC = 5,6), G140S/Q148H (FC = 6,1) ja E92Q/N155H (FC = 5,3).

Resistentsus in vivo

Koondatud uuringutes FLAIR ja ATLAS oli patsientide arv, kes vastasid kinnitatud viirusvastase ravi ebaõnnestumise (*Confirmed Virologic Failure*, CVF) kriteeriumitele, üsna väike. Koondanalüüsis oli seitse CVF-iga patsienti, kes said kabotegraviiri + rilpiviriini (7/591, 1,2%), ja seitse CVF-iga patsienti, kes jätkasid käesolevat retroviirusvastast ravi (7/591, 1,2%). Kolmel resistentsuse andmetega ning CVF-iga patsiendil, kes said uuringus FLAIR ravi kabotegraviiri + rilpiviriiniga, oli A1 alatüüp. Lisaks esines kolmest kahel CVF-iga patsiendil ravi käigus tekkinud integraasi inhibiitori resistentsusega seotud asendus Q148R ning kolmest ühel esines G140R ja vähenenud tundlikkusega fenotüüp kabotegraviiri suhtes. Kõigil kolmel CVF-iga patsiendil esines üks rilpiviriini resistentsusega seotud asendus: K101E, E138E/A/K/T või E138K ja kolmest kahel esines rilpiviriini suhtes vähenenud tundlikkusega fenotüüp. Kolmel CVF-iga uuringu ATLAS patsiendil oli A, A1 ja AG alatüüp. Kolmest ühel CVF-iga patsiendil oli ravi ebaõnnestumise hetkel INI resistentsusega seotud asendus N155H koos kabotegraviiri suhtes vähenenud tundlikkusega fenotüübiga. Kõigil kolmel CVF-iga patsiendil esines ravi ebaõnnestumise hetkel üks rilpiviriini resistentsusega seotud asendus: E138A, E138E/K või E138K ning rilpiviriini suhtes vähenenud tundlikkusega fenotüüp. Kolmest kahel CVF-iga patsiendil täheldati ravi ebaõnnestumise hetkel esinenud resistentsusega seotud asendusi ka enne ravi PBMC HIV-1 DNA puhul. Seitsmendale CVF-iga patsiendile (uuringus FLAIR) ei tehtudki süsti.

Koondatud uuringute ATLAS ja FLAIR analüüsis täheldatud pika toimeajaga kabotegraviiri resistentsusega seotud asendused olid G140R (n = 1), Q148R (n = 2) ja N155H (n = 1).

Uuringus ATLAS-2M vastasid 10 patsienti CVF-i kriteeriumitele 48. nädalaks: kaheksa patsienti (1,5%) Q8W rühmas ja kaks patsienti (0,4%) Q4W rühmas. Kaheksa patsienti vastasid CVF-i kriteeriumitele 24. nädala ajapunktiks või varem.

Enne ravi esinesid Q8W rühmas viiel patsiendil rilpiviriini resistentsusega seotud mutatsioonid Y181Y/C + H221H/Y, Y188Y/F/H/L, Y188L, E138A või E138E/A ning ühel patsiendil esines kabotegraviiri resistentsusega seotud mutatsioon G140G/R (lisaks eelnevale Y188Y/F/H/L rilpiviriini resistentsusega seotud mutatsioonile). Q8W rühmas esinesid kahtlustatud viirusvastase ravi

ebaõnnestumise (*suspected virological failure*, SVF) ajapunktis kuuel patsiendil rilpiviriini resistentsusega seotud mutatsioonid, kahel patsiendil esines lisaks K101E mutatsioon ja ühel patsiendil esines lisaks E138E/K mutatsioon ravi eelsest kuni SVF-i punktini. Rilpiviriini FC oli seitsmel patsiendil bioloogilisest äralõikepunktist suurem ja jäi vahemikku 2,4...15. Kuuest viiel rilpiviriini resistentsusega seotud asendusega patsiendil oli lisaks integraasi ahela ülekande inhibiitori (*integrase strand transfer inhibitor*, INSTI) resistentsusega seotud asendus N155H (n = 2); Q148R; Q148Q/R + N155N/H (n = 2). INSTI asendus L74I esines neljal patsiendil seitsmest. Integraasi genotüübi ja fenotüübi analüüs nurjus ühel patsiendil ning kabotegraviiri genotüüp ei olnud teise patsiendi puhul kättesaadav. Q8W rühma patsientide FC väärtused olid vahemikus 0,6...9,1 kabotegraviiri, 0,8...2,2 dolutegraviiri ja 0,8...1,7 biktegraviiri korral.

Q4W rühmas ei olnud kummalgi patsiendil rilpiviriini ega INSTI resistentsusega seotud asendusi enne ravi. Ühel patsiendil oli NNRTI asendus G190Q kombinatsioonis NNRTI polümorfismiga V189I. SVF-i ajapunktis olid ühel patsiendil ravi ajal tekkinud rilpiviriini resistentsusega seotud mutatsioonid K101E + M230L ning teisel patsiendil säilis G190Q + V189I NNRTI asendus koos V179V/I lisamisega. Mõlemal patsiendil esines rilpiviriini suhtes vähenenud tundlikkusega fenotüüp. Mõlemal patsiendil olid lisaks INSTI resistentsusega seotud mutatsioonid kas Q148R + E138E/K või N155N/H SVF-i punktis ja ühel patsiendil esines vähenenud tundlikkus kabotegraviiri suhtes. Mitte kummalgi patsiendil ei olnud INSTI asendust L74I. Q4W rühma FC väärtused olid 1,8 ja 4,6 kabotegraviiri, 1,0 ja 1,4 dolutegraviiri ning 1,1 ja 1,5 biktegraviiri korral.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Täiskasvanud

Kabotegraviir+ rilpiviriini efektiivsust hinnati kahe II faasi randomiseeritud, mitmekeskuselise, aktiivse võrdlusravimiga, paralleelrühmadega, avatud, ravimi samaväärsuse uuringutega FLAIR (uuring 201584) ja ATLAS (uuring 201585). Esialgne analüüs tehti punktis, kui kõik patsiendid olid 48. nädala visiidi läbinud või uuringu enneaegu katkestanud.

Viroloogilise supressiooni saavutanud patsiendid (eelnevalt 20 nädalat kestnud ravi dolutegraviiriga)
Uuringus FLAIR said 629 HIV-1 infektsiooniga retroviirusvastase raviga varem ravimata patsienti dolutegraviiri INSTI-raviskeemi 20 nädala jooksul (kas kombinatsiooni dolutegraviir/abakaviir/lamivudiin või dolutegraviir + kaks muud nukleosiidide pöördtranskriptaasi inhibiitorit, kui patsient oli HLA-B*5701-positiivne). Patsiendid, kes saavutasid viroloogilise supressiooni (HIV-1 RNA < 50 koopiat ml kohta, n = 566), randomiseeriti suhtes 1 : 1 saama ravi kas kabotegraviir + rilpiviriiniga või jätkama käesoleva retroviirusvastase raviga (CAR). Patsiendid, kes randomiseeriti saama ravi kabotegraviir + rilpiviriiniga, alustasid sissejuhatava suukaudse raviga üks 30 mg kabotegraviir tablett + üks 25 mg rilpiviriini tablett vähemalt 4 nädala jooksul, millele järgnes kabotegraviir süst (esimene kuu: 600 mg; teine kuu ja edaspidi: 400 mg) + rilpiviriini süst (esimene kuu: 900 mg; teine kuu ja edaspidi: 600 mg) iga kuu täiendava 44 nädala jooksul. Käesolevat uuringut pikendati 96 nädalani.

Viroloogilise supressiooni saavutanud patsiendid (stabiilsed eelneva retroviirusvastase raviga vähemalt kuue kuu jooksul)

Uuringus ATLAS randomiseeriti 616 HIV-1 infektsiooniga, eelneva retroviirusvastase raviga ja viroloogilise supressiooniga (vähemalt 6 kuud) (HIV-1 RNA < 50 koopiat ml kohta) patsienti suhtes 1 : 1 ja raviti kas kabotegraviir + rilpiviriiniga või jätkasid CAR-raviga. Patsiendid, kes randomiseeriti saama ravi kabotegraviir + rilpiviriiniga, alustasid sissejuhatava suukaudse raviga üks 30 mg kabotegraviir tablett + üks 25 mg rilpiviriini tablett vähemalt 4 nädala jooksul, millele järgnes kabotegraviir süst (esimene kuu: 600 mg; teine kuu ja edaspidi: 400 mg) + rilpiviriini süst (esimene kuu: 900 mg; teine kuu ja edaspidi: 600 mg) iga kuu täiendava 44 nädala jooksul. Uuringus ATLAS said 50%, 17% ja 33% patsientidest NNRTI-d, PI-d või INI-d (vastavalt) oma ravieelse kolmanda raviklassi ravimina enne randomiseerimist ning see oli uuringurühmade vahel sarnane.

Koondandmed

Koondanalüüsis oli enne ravi kabotegraviir + rilpiviriini rühmas patsientide mediaanvanus 38 aastat, 27% olid naised, 27% olid mitteeuroopiidset rassi, 1% olid ≥ 65 -aastased ja 7%-l oli CD4+ rakkude arv alla 350 raku mm³ kohta; need näitajad olid ravirühmade vahel sarnased.

Mõlema uuringu esmane tulemusnäitaja oli patsientide osakaal, kelle plasma HIV-1 RNA oli ≥ 50 koopiat/ml 48. nädalal (ajahetke algoritm ITT-E populatsioonis).

Kahe keske uuringu koondanalüüs näitaskabotegraviir + rilpiviriini rühm mittehalvemust võrreldes CAR-i rühma patsientide, kelle plasma HIV-1 RNA oli 48. nädalal ≥ 50 koopiat/ml (vastavalt 1,9% ja 1,7%), osakaalu osas. Kohandatud ravierinevus kabotegraviir + rilpiviriini ja CAR-i rühmade vahel (0,2; 95% CI: -1,4; 1,7) vastas mittehalvemuse kriteeriumitele (95% CI ülemine piir oli alla 4%).

Uuringute FLAIR ja ATLAS esmane tulemusnäitaja ning teised 48. nädala tulemused, sh tulemused põhiliste ravieelsete näitajate järgi, on toodud tabelites 8 ja 9.

Tabel 8. Uuringute FLAIR ja ATLAS randomiseeritud ravi viroloogilised tulemused 48. nädalal ajahetke analüüs)

	FLAIR		ATLAS		Koondandmed	
	Kabotegraviir + RPV N = 283	CAR N = 283	Kabotegraviir + RPV N = 308	CAR N = 308	Kabotegraviir +RPV N = 591	CAR N = 591
HIV-1 RNA ≥ 50 koopiat/ml† (%)	6 (2,1)	7 (2,5)	5 (1,6)	3 (1,0)	11 (1,9)	10 (1,7)
Ravi erinevus % (95% CI)*	-0,4 (-2,8; 2,1)		0,7 (-1,2; 2,5)		0,2 (-1,4; 1,7)	
HIV-1 RNA < 50 koopiat/ml (%)	265 (93,6)	264 (93,3)	285 (92,5)	294 (95,5)	550 (93,1)	558 (94,4)
Ravi erinevus % (95% CI)*	0,4 (-3,7; 4,5)		-3,0 (-6,7; 0,7)		-1,4 (-4,1; 1,4)	
48. nädala punktis viroloogilised andmed puuduvad (%)	12 (4,2)	12 (4,2)	18 (5,8)	11 (3,6)	30 (5,1)	23 (3,9)
Põhjused						
Uuringu/uuringuravimi katkestamine kõrvaltoimete või surma tõttu (%)	8 (2,8)	2 (0,7)	11 (3,6)	5 (1,6)	19 (3,2)	7 (1,2)
Uuringu/uuringuravimi katkestamine muudel põhjustel (%)	4 (1,4)	10 (3,5)	7 (2,3)	6 (1,9)	11 (1,9)	16 (2,7)
Andmed puuduvad käesolevas punktis, kuid uuringus osalemine (%)	0	0	0	0	0	0

* Kohandatud ravieelsete stratifitseerimistegurite järgi.

† Sealhulgas patsiendid, kes katkestasid toime puudumise tõttu ja ajal, kui supressiooni ei olnud saavutatud.

N = iga ravirühma patsientide arv, CI = usaldusvahemik, CAR = käesolev viirusvastane ravi.

Tabel 9. Patsientide osakaal, kellel 48. nädalal oli HIV-1 RNA plasmas ≥ 50 koopiat/ml, põhiliste ravieelsete näitajate järgi ajahetke tulemused)

Ravieelsed näitajad		Uuringute FLAIR ja ATLAS koondandmed	
		Kabotegraviir + RPV N = 591 n/N (%)	CAR N = 591 n/N (%)
Ravieelne CD4+ (rakku/mm ³)	< 350	0/42	2/54 (3,7)
	$\geq 350 \dots < 500$	5/120 (4,2)	0/117
	≥ 500	6/429 (1,4)	8/420 (1,9)
Sugu	Mees	6/429 (1,4)	9/423 (2,1)
	Naine	5/162 (3,1)	1/168 (0,6)
Rass	Valgenahaline	9/430 (2,1)	7/408 (1,7)
	Mustanahaline/afroameeriklane	2/109 (1,8)	3/133 (2,3)
	Aasialane/muu	0/52	0/48
KMI	< 30 kg/m ²	6/491 (1,2)	8/488 (1,6)
	≥ 30 kg/m ²	5/100 (5,0)	2/103 (1,9)
Vanus (aastates)	< 50	9/492 (1,8)	8/466 (1,7)
	≥ 50	2/99 (2,0)	2/125 (1,6)
Ravieelne viirusvastane ravi randomiseerimisel	PI	1/51 (2,0)	0/54
	INI	6/385 (1,6)	9/382 (2,4)
	NNRTI-d	4/155 (2,6)	1/155 (0,6)

KMI = kehamassiindeks

PI = proteaasi inhibiitor

INI = integraasi inhibiitor

NNTRI = mittenukleosiid-pöördranskriptaasi inhibiitor (*non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor*)

Uuringutes FLAIR ja ATLAS olid ravierinevused ravieelsete näitajate (CD4+ arv, sugu, rass, KMI, vanus, ravieelne kolmanda ravimiklassi ravim) lõikes omavahel võrreldavad.

96. nädal FLAI

Uuringus FLAIR püsisid tulemused 96. nädalal kooskõlas 48. nädala tulemustega. Patsientide osakaal, kellel oli HIV-1 plasmas RNA ≥ 50 koopiat/ml kabotegraviir + rilpiviriini (n = 283) ning CAR-i (n = 283) rühmades, oli vastavalt 3,2% ja 3,2% (kohandatud ravierinevustele kabotegraviir + rilpiviriini ja CAR-i rühma vahel [0,0; 95% CI: -2,9; 2,9]). Patsientide osakaal, kellel oli HIV-1 RNA plasmas < 50 koopiat/ml kabotegraviir + rilpiviriini ning CAR-i rühmades, oli vastavalt 87% ja 89% (kohandatud ravierinevus kabotegraviir + rilpiviriini ja CAR-i rühma vahel [-2,8; 95% CI: -8,2; 2,5]).

124. nädal FLAIR kohene süstimine vs. suukaudne sissejuhatusperiood

FLAIRi uuringus hinnati 124. nädalal ohutust ja efektiivsust patsientidel, kellel uuringu pikendusfaasis (100. nädalal) abakaviir/dolutegraviir/lamivudiin vahetati kabotegraviir pluss rilpiviriini vastu. Katsealustele anti võimalus vahetus teha suukaudse sissejuhatava faasiga või ilma, moodustades suukaudse sissejuhatava faasi (OLI) rühma (n = 121) ja kohe süstimisega alustajate (DTI) rühma (n = 111).

124. nädalal oli katsealuste osakaal, kellel HIV-1 RNA oli ≥ 50 koopiat / ml, suukaudse sissejuhatava faasiga ja kohe süstimisega alustavas rühmas vastavalt 0,8% ja 0,9%. Viroloogilise supressiooni määr (HIV-1 RNA <50 c / ml) oli sarnane nii OLI (93,4%) kui ka DTI (99,1%) rühmas.

Annustamine iga kahe kuu järel

Viroloogilise supressiooni saavutanud patsiendid (stabiilsed eelneva retroviirusvastase raviga vähemalt kuue kuu jooksul)

Iga kahe kuu järel süstitava kabotegraviiri efektiivsust ja ohutust hinnati ühes IIIb faasi randomiseeritud, mitmekeskuselise, paralleelrühmadega, avatud, ravimi mittehalemuse uuringus ATLAS-2M (uuring 207966). Esialgne analüüs tehti punktis, kui kõik patsiendid olid 48. nädala visiidi läbinud või uuringu enneaegu katkestanud.

Uuringus ATLAS-2M randomiseeriti 1045 HIV-1-infektsiooniga, enne viirusvastast ravi saanud ja viroloogilise supressiooni saavutanud patsienti suhtes 1 : 1 saama ravi kabotegraviiri + süstitava rilpiviriiniga kas iga kahe kuu järel või üks kord kuus. Patsiendid, kes algselt ei olnud kabotegraviiri/rilpiviriini ravil, said suukaudset sissejuhatavat ravi ühe 30 mg kabotegraviiri tableti + ühe 25 mg rilpiviriini tabletiga, manustatuna üks kord päevas vähemalt nelja nädala jooksul. Patsiendid, kes olid randomiseeritud saama üks kord kuus kabotegraviiri süste (esimene kuu: 600 mg, teine kuu ja edaspidi: 400 mg) ja rilpiviriini süste (esimene kuu: 900 mg, teine kuu ja edaspidi: 600 mg) said ravi täiendava 44 nädala jooksul. Patsiendid, kes olid randomiseeritud saama iga kahe kuu järel kabotegraviiri süste (600 mg annus esimesel, teisel, neljandal kuul ja seejärel iga kahe kuu järel) ja rilpiviriini süste (900 mg annus esimesel, teisel, neljandal kuul ja seejärel iga kahe kuu järel) said ravi täiendava 44 nädala jooksul. Enne randomiseerimist said 63%, 13% ja 24% patsientidest kabotegraviiri + rilpiviriini kombinatsiooni vastavalt 0 nädala, 1...24 nädala ja > 24 nädala jooksul.

Enne ravi oli patsientide mediaanvanus 42 aastat, 27% olid naised, 27% olid mitteeuroopiidest rassi, 4% olid ≥ 65-aastased ja 6%-l oli CD4+ rakkude arv all 350 raku mm³ kohta; need näitajad olid ravirühmade vahel sarnased.

Uuringu ATLAS-2M esmane tulemusnäitaja oli patsientide osakaal, kellel oli HIV-1 RNA plasmas ≥ 50 koopiat/ml 48. nädalal (ajahetke algoritm ITT-E populatsioonis).

Patsientide osakaalu poolest, kellel oli 48. nädalal HIV-1 RNA plasmas ≥ 50 koopiat/ml (vastavalt 1,7% ja 1,0%), näidati uuringus ATLAS-2M iga kahe kuu järel manustatud kabotegraviiri ja rilpiviriini mittehalemust võrreldes üks kord kuus manustatud kabotegraviiri ja rilpiviriiniga. Kohandatud ravierinevus iga kahe kuu järel või üks kord kuus manustatud kabotegraviiri ja rilpiviriini rühmade vahel (0,8; 95% CI: -0,6; 2,2), vastas mittehalemuse kriteeriumitele (95% CI ülemine piir oli alla 4%).

Tabel 10. Uuringu ATLAS-2M randomiseeritud ravi viroloogilised tulemused 48. nädalal (ajahetke analüüs)

	2 kuu järel annustamine (Q8W)	Üks kord kuus annustamine (Q4W)
	N = 522 (%)	N = 523 (%)
HIV-1 RNA ≥ 50 koopiat/ml[†] (%)	9 (1,7)	5 (1,0)
Ravi erinevus % (95% CI)*	0,8 (-0,6; 2,2)	
HIV-1 RNA < 50 koopiat/ml (%)	492 (94,3)	489 (93,5)
Ravi erinevus % (95% CI)*	0,8 (-2,1; 3,7)	
48. nädala punktis viroloogilised andmed puuduvad (%)	21 (4,0)	29 (5,5)
Põhjused		
Uuringu katkestamine kõrvaltoimete või surma tõttu (%)	9 (1,7)	13 (2,5)
Uuringu katkestamine muudel põhjustel (%)	12 (2,3)	16 (3,1)
Uuringus osalemine, kuid andmed puuduvad käesolevas punktis (%)	0	0

* Kohandatud ravieelsete stratifitseerimistegurite järgi.

[†] Sealhulgas patsiendid, kes katkestasid toime puudumise tõttu ja ajal, kui supressiooni ei olnud saavutatud.

N = iga ravirühma patsientide arv, CI = usaldusvahemik, CAR = käesolev viirusvastane ravi.

Tabel 11. Patsientide osakaal, kellel oli HIV-1 RNA plasmas ≥ 50 koopiat/ml 48. nädalal, põhiliste ravieelsete näitajate järgi (ajahetke tulemused)

Ravieelsed tegurid		HIV-1 RNA ≥ 50 koopiat/ml arv/ kokku hinnatud (%)	
		2 kuu järel annustamine (Q8W)	Üks kord kuus annustamine (Q4W)
Ravieelne CD4+ rakkude arv (rakku/mm ³)	< 350	1/35 (2,9)	1/27 (3,7)
	350...< 500	1/96 (1,0)	0/89
	≥ 500	7/391 (1,8)	4/407 (1,0)
Sugu	Mees	4/385 (1,0)	5/380 (1,3)
	Naine	5/137 (3,5)	0/143
Rass	Valgenahaline	5/370 (1,4)	5/393 (1,3)
	Mittevalgenahaline	4/152 (2,6)	0/130
	Mustanahaline/afroameeriklane	4/101 (4,0)	0/90
	Mitemustanahaline/afroameeriklane	5/421 (1,2)	5/421 (1,2)
KMI	< 30 kg/m ²	3/409 (0,7)	3/425 (0,7)
	≥ 30 kg/m ²	6/113 (5,3)	2/98 (2,0)
Vanus (aastates)	< 35	4/137 (2,9)	1/145 (0,7)

Ravieelsed tegurid		HIV-1 RNA ≥ 50 koopiat/ml arv/ kokku hinnatud (%)	
		2 kuu järel annustamine (Q8W)	Üks kord kuus annustamine (Q4W)
	35...< 50	3/242 (1,2)	2/239 (0,8)
	≥ 50	2/143 (1,4)	2/139 (1,4)
Eelnev kokkupuude CAB/RPV kombinatsiooniga	Puudub	5/327 (1,5)	5/327 (1,5)
	1...24 nädalat	3/69 (4,3)	0/68
	> 24 nädalat	1/126 (0,8)	0/128

KMI = kehamassiindeks

Uuringus ATLAS-2M ei olnud esmase tulemusnäitaja ravierinevused ravieelsete näitajate (CD4+ lümfotsüütide arv, sugu, rass, KMI, vanus ja eelnev kokkupuude kabotegraviiri/rilpiviriiniga) lõikes kliiniliselt olulised.

96. nädala efektiivsustulemused on kooskõlas esmase tulemusnäitaja 48. nädala tulemustega. Iga 2 kuu järel manustatud kabotegraviir pluss rilpiviriini süstete puhul täheldati mittehalvemust võrreldes igakuiselt manustatud kabotegraviiri ja rilpiviriiniga. Uuritavate osakaal, kellel oli 96. nädalal plasma HIV-1 RNA ≥ 50 koopiat/ml, oli iga 2 kuu järel manustatud kabotegraviir pluss rilpiviriini (n=522) ja igakuiselt manustatud kabotegraviiri ja rilpiviriini (n=523) puhul vastavalt 2,1% ja 1,1% (kohandatud ravierinevus iga 2 kuu järel ja igakuiselt manustatud kabotegraviir pluss rilpiviriini puhul [1,0; 95% CI: -0,6; 2,5]). Uuritavate osakaal, kellel oli 96. nädalal plasma HIV-1 RNA <50 koopiat/ml, oli iga 2 kuu järel manustatud kabotegraviir pluss rilpiviriini ja igakuiselt manustatud kabotegraviir pluss rilpiviriini puhul vastavalt 91% ja 90,2% (kohandatud ravierinevus iga 2 kuu järel ja igakuiselt manustatud kabotegraviir pluss rilpiviriini puhul [0,8; 95% CI: -2,8; 4,3]).

152. nädala efektiivsustulemused on kooskõlas esmase tulemusnäitaja 48. ja 96. nädala tulemustega. Iga 2 kuu järel manustatud kabotegraviir pluss rilpiviriini süstete puhul täheldati mittehalvemust võrreldes igakuiselt manustatud kabotegraviiri ja rilpiviriiniga. ITT analüüsi põhjal oli uuritavate osakaal, kellel oli 152. nädalal plasma HIV-1 RNA ≥ 50 koopiat/ml, iga 2 kuu järel manustatud kabotegraviir pluss rilpiviriini (n=522) ja igakuiselt manustatud kabotegraviir pluss rilpiviriini (n=523) puhul vastavalt 2,7% ja 1,0% (kohandatud ravierinevus iga 2 kuu järel ja igakuiselt manustatud kabotegraviir pluss rilpiviriini puhul [1,7; 95% CI: 0,1; 3,3]). ITT analüüsi põhjal oli uuritavate osakaal, kellel oli 152. nädalal plasma HIV-1 RNA <50 koopiat/ml, iga 2 kuu järel manustatud kabotegraviir pluss rilpiviriini ja igakuiselt manustatud kabotegraviir pluss rilpiviriini puhul vastavalt 87% ja 86% (kohandatud ravierinevus iga 2 kuu järel ja igakuiselt manustatud kabotegraviir pluss rilpiviriini puhul [1,5; 95% CI: -2,6; 5,6]).

Post hoc analüüsid

III faasi uuringute (ATLAS 96 nädalat, FLAIR 124 nädalat ja ATLAS-2M 152 nädalat) mitme muutujaga koondanalüüsides uuriti erinevate tegurite mõju CVF-i riskile. Ravieelsete tegurite analüüs (*baseline factors analysis*, BFA) uuris ravieelseid viiruse ja patsientide näitajaid ja annustamisskeemi ning mitme muutujaga analüüs (*multivariable analysis*, MVA) hõlmas ravieelseid tegureid ja ravijärgsete prognoositavate ravimi plasmakontsentratsioonide mõju kinnitatud viirusvastase raviga ebaõnnestunud (*confirmed virologic failure*, CVF) patsientidel mitme muutuja valikuga regressioonimudeliga. Pärast kokku 4291 isikuaastat oli kohandamata CVF-i esinemismäär 0,54 100 isikuaasta kohta; teatati 23 CVF-ist (1,4% nimetatud uuringutes osalenud 1651 isiku seas).

BFA näitas, et rilpiviriini resistentsusmutatsioonid (esinemismäära suhe IRR=21,65; p<0,0001), HIV-1 alatüüp A6/A1 (IRR=12,87; p<0,0001) ja kehamassiindeks (IRR=1,09 1-ühikulise suurenemise kohta,

$p=0,04$; $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ IRR=3,97; $p=0,01$) olid seotud CVF-iga. Teistel muutujatel, sh Q4W või Q8W annustamine, naissugu või CAB/INSTI resistentsusmutatsioonid, ei olnud olulist seost CVF-iga. Vähemalt kahe järgmise põhilise ravieelse teguri kombinatsioon oli seotud CVF-i suurenenud riskiga: rilpiviriini resistentsusega seotud mutatsioonid; HIV-1 alatüüp A6/A1 või KMI $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ (vt tabel 12).

Tabel 12. Viroloogilised tulemused põhiliste ravieelsete tegurite lõikes: rilpiviriini resistentsusega seotud mutatsioon; alatüüp A6/A1¹ ja KMI $\geq 30 \text{ kg/m}^2$

Ravieelsed tegurid (arv)	Viirusvastase ravi edukus (%) ²	Kinnitatud viirusvastase ravi ebaõnnestumine (%) 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
KOKKU (95% usaldusintervall)	1231/1431 (86,0) (84,1%; 87,8%)	23/1431 (1,6) ⁶ (1,0%; 2,4)

¹ HIV-1 alatüübi A1 või A6 klassifikatsioon põhineb Los Alamos National Library paneeli HIV järjestuse andmebaasil (juuni 2020).

² Põhineb FDA RNA < 50 koopiat/ml ajahetke algoritmil 48. nädalal uuringus ATLAS, 124. nädalal uuringus FLAIR, 152. nädalal uuringus ATLAS-2M.

³ Määratletud kui HIV RNA > 200 koopiat/ml kahel järjestikusel määramisel.

⁴ Positiivne prognostiline väärtus (*positive predictive value*, PPV) < 2%; negatiivne prognostiline väärtus (*negative predictive value*, NPV) 98,5%; tundlikkus 34,8%; spetsiifilisus 71,9%.

⁵ PPV 19,3%; NPV 99,1%; tundlikkus 47,8%; spetsiifilisus 96,7%.

⁶ Analüüsi andmestik koos kõigi algtegurite mittepuuduvate ühismuutujatega (kokku 1651 isikust).

Patsientidel, kellel oli vähemalt kaks neist riskifaktoritest, oli CVF-ga patsientide osakaal suurem kui ilma riskifaktorita või ühe riskifaktoriga patsientidel, kusjuures CVF tuvastati 6 patsiendil 24-st [25,0%, 95% CI (9,8%) , 46,7%)], keda raviti iga 2 kuu järel, ja 5/33 patsiendil [15,2%, 95% CI (5,1%, 31,9%)], keda raviti igakuise annustamisskeemiga.

Üleminek muule suukaudsele ART-ile

Kolme kliinilise uuringu (FLAIR, ATLAS-2M ja LATTE-2/uuring 200056) koondandmete retrospektiivses analüüsis kaasati 29 isikut, kes said kabotegraviir pluss rilpiviriini pikatoimelise (*long-acting*, LA) intramuskulaarse (IM) süstimise ajal suukaudset üleminekuravi mediaankestusega 59 päeva (25. ja 75. protsentiil 53-135) muu ART-ga kui kabotegraviir pluss rilpiviriin (alternatiivne suukaudne ülemineku raviskeem). Uuritavate vanuse mediaan oli 32 aastat, 14% olid naised, 31% olid mittevalged, 97% said integraasi inhibiitoril (INI) põhinevat alternatiivset suukaudset üleminekuravi ja 41% said NNRTI-d osana nende alternatiivsest suukaudsest üleminekuravist (sh rilpiviriin 11/12 juhul) ja 62% said NRTI-d. Kolm isikut loobus suukaudse üleminekuravi ajal või vahetult pärast suukaudset üleminekuravi ohutusega mitte-seotud põhjustel. Enamus uuritavatest ($\geq 96\%$) säilitas viroloogilise supressiooni (HIV-1 RNA plasmas <50 c/ml). Alternatiivse suukaudse ülemineku ajal ja alternatiivse suukaudse ülemineku järgsel perioodil (kuni 2 kabotegraviir pluss rilpiviriini süstimist pärast suukaudset üleminekut) ei täheldatud ühtegi CVF juhtumit (HIV-1 RNA plasmas $\geq 200 \text{ c/ml}$).

Noorukid

Noorukitel pikatoimeline süstitav kabotegraviir kombinatsioonis pikatoimelise rilpiviriini ohutust, taluvust ja farmakokineetikat (FK) on hinnatud käimasolevas I/II faasi mitmekeskuselises avatud mittevõrdlevas uuringus MOCHA (IMPAACT 2017).

Selle uuringu kohordis 2 lõpetasid 144 viroloogilise supressiooni saavutanud noorukit uuringueelse cART-raviskeemi ning said ühe 30 mg kabotegraviir tableti ja ühe 25 mg rilpiviriini tableti ööpäevas vähemalt 4 nädala jooksul, millele järgnesid iga 2 kuu järel kabotegraviir süsted (1. ja 2. kuul 600 mg süste ning pärast seda 600 mg süste iga 2 kuu järel) ja rilpiviriini süsted (1. ja 2. kuul 900 mg süste ning pärast seda 900 mg süste iga 2 kuu järel).

Osalejate ravieelne vanuse mediaan oli 15,0 aastat, kehakaalu mediaan 48,5 kg (vahemik: 35,2; 100,9), KMI mediaan 19,5 kg/m² (vahemik: 16,0; 34,3), 51,4% olid naissoost, 98,6% mitte-euroopiidse rassi esindajad ning 4 osalejal oli CD4+ rakkude arv väiksem kui 350 rakku/mm³.

Viirusvastast aktiivsust hinnati teise eesmärgina, kus 139 osalejal 144-st (96,5%) (*snapshot*-algoritm) püsis 24. nädalal viroloogiline supressioon (plasma HIV-1 RNA väärtus < 50 koopiat/ml).

Euroopa Ravimiamet on peatanud kohustuse esitada HIV-1 nakkuse ravis kabotegraviiri õhukese polümeerikattega tablettide ja toimeainet prolungeeritult vabastavate süstesuspensioonidega läbi viidud uuringute tulemused laste ühe või mitme alarühma kohta. Teavet lastel kasutamise kohta vt lõik 4.2.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Täiskasvanud

Kabotegraviiri farmakokineetika on sarnane tervete ja HIV infektsiooniga patsientide vahel. Kabotegraviiri farmakokineetiline varieeruvus on mõõdukas kuni suur. III faasi uuringus osalenud HIV infektsiooniga patsientidevaheline CVb% C_{tau} varieerus vahemikus 39...48%. Suuremat patsientidevahelist varieeruvust vahemikus 41...89% täheldati kabotegraviiri ühekordse pikatoimelise annuse manustamisel.

Tabel 13. Farmakokineetilised parameetrid pärast kabotegraviiri suukaudset manustamist üks kord päevas ja intramuskulaarsete süstide alustusannust ja jätkamist iga kuu ning iga 2 kuu järel täiskasvanud osalejatel

Annustamisetaap	Annustamisskeem	Geomeetriline keskmine (5.; 95. protsentiil) ^a		
		AUC _(0-tau) ^b (µg·h/ml)	C _{max} (µg/ml)	C _{tau} (µg/ml)
Suukaudne sissejuhatav ravi ^c	30 mg üks kord ööpäevas	145 (93,5; 224)	8,0 (5,3; 11,9)	4,6 (2,8; 7,5)
Alustussüste ^d	600 mg intramuskulaarselt Algannus	1591 (714; 3245)	8,0 (5,3; 11,9)	1,5 (0,65; 2,9)
Üks kord kuus süstimine ^e	400 mg intramuskulaarselt Kord kuus	2415 (1494; 3645)	4,2 (2,5; 6,5)	2,8 (1,7; 4,6)
Iga kahe kuu järel süstimine ^e	600 mg intramuskulaarselt Iga kahe kuu järel	3764 (2431; 5857)	4,0 (2,3; 6,8)	1,6 (0,8; 3,0)

^a Farmakokineetiliste parameetrite väärtused põhinesid populatsiooni farmakokineetika mudeli individuaalsel *post hoc* analüüsil uuringutes FLAIR ja ATLAS kord kuus ning uuringus ATLAS-2M iga kahe kuu järel annustamisskeemi korral.

^b tau on annustamisintervall: 24 tundi suukaudse manustamise korral; üks kord kuus iga kuu ja 2 kuud iga 2 kuu tagant pikatoimelise intramuskulaarse süstesuspensiooni manustamise korral.

^c Suukaudse sissejuhatava ravi farmakokineetiliste parameetrite väärtused tähistavad stabiilset olekut.

^d Esmase süsti C_{max} väärtused peegeldavad peamiselt suukaudset annustamist, kuna esimene süst tehti samal päeval kui viimane suukaudne annus võeti; siiski peegeldavad esialgset süsti AUC_(0-tau) ja C_{tau} väärtused. Manustamisel ilma OLI-ta (DTI n = 110) oli täheldatud geomeetriline keskmine (5., 95. protsentiil) CAB C_{max} (1 nädal pärast esmast süstimist) 1,89 µg/ml (0,438, 5,69) ja CAB C_{tau} 1,43 µg/ml (0,403, 3,90).

^e Kord kuus ja iga kahe kuu järel annustamise farmakokineetiliste parameetrite väärtused tähistavad 48. nädala andmeid.

Imendumine

Kabotegraviir näitab imendumiskiirusega piiratud kineetikat (*flip-flop*-kineetika), mis on tingitud aeglasest imendumisest tuharalihasest süsteemsesse tsirkulatsiooni ja tagades püsiva

plasmakontsentratsiooni. Ühekordse intramuskulaarse annuse järel on kabotegraviiri plasmakontsentratsioon määratav esimesel päeval ja sisaldus suureneb tasapisi kuni maksimaalse plasmakontsentratsiooni saavutamiseni mediaaniga T_{max} 7 päeva. Kabotegraviiri on määratud plasmas kuni 52 nädalat ja kauem pärast ühekordset süstimist. Farmakokineetiline püsiseisund saavutatakse 44. nädalaks.

Kabotegraviiri plasmasisaldus suurenes proportsionaalselt või veidi vähem kui proportsionaalselt 100...800 mg suuruse annusega ühekordse ja korduva intramuskulaarse süsti järel.

Jaotumine

In vitro andmete põhjal seondub kabotegraviir tugevalt (> 99%) inimese plasmavalkudega. Suukaudsete tablettide manustamise järel oli keskmine näiline jaotusruumala (V_Z/F) plasmas 12,3 l. Inimestel on hinnanguline kabotegraviiri plasma V_c/F 5,27 l ja V_p/F oli 2,43 l. Käesolevad mahu hinnangud koos oodatava suure biosaadavusega viitavad võimalusele, et kabotegraviir jaotub osaliselt ekstratsellulaarruumis.

Kabotegraviiri leidub naiste ja meeste genitaaltraktis. Emakakaela- ja tupekoe ning plasma suhte mediaanväärtused olid vahemikus 0,16...0,28 ning pärasoolekoe ja plasma suhte mediaanväärtus oli ≤0,08 ühekordse 400 mg intramuskulaarse annuse järel manustatuna 4., 8. ja 12. nädalal.

Kabotegraviiri leidub liikvoris. HIV infektsiooniga patsientidel, keda raviti kabotegraviiri + rilpiviiriini süstidega, oli kabotegraviiri liikvori ja plasmakontsentratsioonide suhe [mediaan (vahemik)] (n = 16) 0,003 (vahemik: 0,002...0,004) üks nädal pärast püsiseisundis pikatoimelise kabotegraviiri (Q4W või Q8W) annust. Kooskõlas kabotegraviiri ravikontsentratsioonidega liikvoris oli liikvori HIV-1 RNA (n = 16) < 50 koopiat/ml 100% patsientidest ja < 2 koopiat/ml 15/16 (94%) patsiendil. Samas ajapunktis oli plasma HIV-1 RNA (n = 18) < 50 koopiat/ml 100% patsientidest ja < 2 koopiat/ml 12 patsiendil (66,7%) 18-st.

In vitro ei olnud kabotegraviir orgaanilise anioone transportiva polüpeptiidi (OATP) 1B1, OATP2B1, OATP1B3 ega orgaanilise kationide transporteri (OCT1) substraat.

Biotransformatsioon

Kabotegraviir metaboliseeritakse peamiselt UGT1A1 kaudu ja vähemal määral UGT1A9 kaudu. Kabotegraviir on peamine plasmas tsirkuleeriv ühend, moodustades > 90% plasma kogu radiosüsiniku mahust. Uuringud inimestel on näidanud, et suu kaudu manustamise järel eritatakse kabotegraviir peamiselt metabolismi kaudu; muutumatul kujul kabotegraviiri neerude kaudu eritamine on vähene (< 1% annusest). Kogu suukaudsest kabotegraviiri annusest eritatakse 47% muutumata kujul väljaheidetega. Ei ole teada, kas see on tingitud imendumata ravimist või glükuroniidkonjugaadina eritumisest sapi kaudu, mis võib edasi laguneda soolestiku lähteühenditeks. Kabotegraviiri leiti kaksteistsõrmiksoole sapiproovidest. Samuti leiti osades ja mitte kõigis kaksteistsõrmiksoole sapiproovides glükuroniidi metaboliite. Kogu suukaudsest annusest eritatakse 27% uriiniga, peamiselt glükuroniidi metaboliidi kujul (75% uriini radioaktiivsusest, 20% koguannusest).

Kabotegraviir ei ole järgmiste ensüümide ja transporterite kliiniliselt oluline inhibiitor: CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4, UGT1A1, UGT1A3, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9, UGT2B4, UGT2B7, UGT2B15 ja UGT2B17, P-gp, BCRP, sapisoola eksportpump (*bile salt export pump*, BSEP), OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3, mitme ravimi ja toksiinide ekstrusiooni transporter (*multidrug and toxin extrusion transporter*, MATE) 1, MATE 2-K, mitme ravimi suhtes resistentne valk (*multidrug resistance protein*, MRP) 2 või MRP4.

Eritumine

Kabotegraviiri keskmine terminaalne eritumise poolväärtusaeg on piiratud imendumise kiiruse tõttu ja jääb vahemikku 5,6...11,5 nädalat ühekordse intramuskulaarse annuse järel. Süstimise järgne oluliselt pikem poolväärtusaeg võrreldes suukaudse manustamisega näitab süstekohast eritumist süsteemsesse tsirkulatsiooni. Näiline kliirens oli 0,151 l/h.

Lineaarsus/mittelineaarsus

CAB plasmasisaldus suurenes proportsionaalselt või veidi vähem kui proportsionaalselt 100...800 mg suuruse annusega ühekordse ja korduva intramuskulaarse süsti järel.

Polümorfismid

Tervete ja HIV infektsiooniga patsientide metaanalüüsis leiti HIV infektsiooniga UGT1A1 genotüübiga patsientidel, kelle kabotegraviiri metaboliseerimise võime oli halvenenud, püsiseisundi kabotegraviiri näitajate AUC, $C_{\max}$ ja C_{τ} 1,2-kordne suurenemine pärast pikatoimelise süste manustamist võrreldes patsientidega, kelle genotüüp oli seotud normaalse metabolismiga UGT1A1 kaudu. Neid erinevusi ei loeta kliiniliselt olulisteks. UGT1A1 polümorfismiga patsientidel ei ole annuse kohandamine vajalik.

Patsientide erirühmad

Sugu

Populatsiooni farmakokineetilisel analüüsil ei avaldanud sugu kliiniliselt olulist mõju kabotegraviiri ekspositsioonile, seega ei ole soo põhjal annust vaja kohandada.

Rass

Populatsiooni farmakokineetilisel analüüsil ei avaldanud rass kliiniliselt olulist mõju kabotegraviiri ekspositsioonile, seega ei ole rassi põhjal annust vaja kohandada.

Kehamassiindeks (KMI)

Populatsiooni farmakokineetilisel analüüsil ei avaldanud KMI kliiniliselt olulist mõju kabotegraviiri ekspositsioonile, seega ei ole KMI põhjal annust vaja kohandada.

Eakad

Populatsiooni farmakokineetilisel analüüsil ei avaldanud vanus kliiniliselt olulist mõju kabotegraviiri ekspositsioonile. Kabotegraviiri farmakokineetika kohta > 65-aastastel patsientidel on andmeid piiratud koguses.

Neerukahjustus

Kliiniliselt olulisi farmakokineetilisi erinevusi raske neerukahjustusega (kreatiniini kliirens ≥ 15 kuni < 30 ml/min, ei saanud dialüüsi) patsientidel võrreldes samaväärsete tervetega ei täheldatud. Kerge, mõõduka või raske neerupuudulikkusega (ei saa dialüüsi) patsientidel ei ole annuse kohandamine vajalik. Kabotegraviiri ei ole uuritud patsientidel, kes saavad dialüüsi.

Maksakahjustus

Kliiniliselt olulisi farmakokineetilisi erinevusi mõõduka maksakahjustusega patsientidel võrreldes samaväärsete tervetega ei täheldatud. Kerge kuni keskmise maksakahjustusega (Child-Pugh' klass A või B) patsientidel ei ole annuse kohandamine vajalik. Raske maksakahjustuse (Child-Pugh' klass C) mõju kabotegraviiri farmakokineetikale ei ole uuritud.

Noorukid

Populatsiooni samaaegsetes farmakokineetilistes analüüsides ei ilmnenu ravimi ekspositsiooni kliiniliselt olulisi erinevusi kabotegraviiri arendusprogrammis osalenud noorukite (vähemalt 12 aasta vanused ja kehakaaluga 35 kg või enam) ning HIV-infektsiooniga ja -infektsioonita täiskasvanute vahel, seetõttu ei ole ≥ 35 kg kaaluvatel noorukitel annuse kohandamine vajalik.

Tabel 14 Farmakokineetilised parameetrid pärast kabotegraviiri suukaudset manustamist üks kord ööpäevas uuringus osalenud noorukitel vanuses 12 kuni 18 aastat (≥ 35 kg)

Annustamisetapp	Annustamisskeem	Geomeetriline keskmine (5.; 95. protsentiil) ^a		
		AUC _(0...tau) ^b ($\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$)	C _{max} ($\mu\text{g/ml}$)	C _{tau} ($\mu\text{g/ml}$)
Suukaudne sissejuhatav ravi ^c	30 mg üks kord ööpäevas	203 (136; 320)	11 (7,4; 16,6)	6,4 (4,2; 10,5)
Alustussüste ^d	600 mg i.m. algannus	2085 (1056; 4259)	11 (7,4; 16,6)	1,9 (0,80; 3,7)
Süstimine üks kord kuus ^e	400 mg i.m. üks kord kuus	3416 (2303; 5109)	5,7 (3,8; 8,9)	4,2 (2,7; 6,5)
Süstimine iga 2 kuu järel ^e	600 mg i.m. iga 2 kuu järel	5184 (3511; 7677)	5,1 (3,1; 8,2)	2,5 (1,3; 4,2)

^a Farmakokineetiliste (FK) parameetrite väärtused põhinesid populatsiooni FK mudelist saadud individuaalsetel *post-hoc* tulemustel nii HIV-1 infektsiooniga 35,2...98,5 kg kaaluvate noorukite populatsioonis (n = 147) kui ka 39,9...167 kg kaaluvate HIV-infektsioonita noorukite populatsioonis (n = 62).

^b tau on annustamisintervall: 24 tundi suukaudse manustamise korral; 1 kuu alustussüste ja üks kord kuus tehtavate i.m. süstete puhul ning 2 kuud iga 2 kuu järel tehtavate i.m. süstete puhul pikatoimelise süstesuspensiooni kasutamisel.

^c Suukaudse sissejuhatava ravi farmakokineetiliste parameetrite väärtused tähistavad tasakaaluseisundit.

^d Alustussüste C_{max} väärtused peegeldavad peamiselt suukaudset annustamist, kuna alustussüste tehti samal päeval viimase suukaudse annuse manustamisega, samas peegeldavad alustussüste AUC_(0...tau) ja C_{tau} väärtused.

^e Farmakokineetiliste parameetrite väärtused tähistavad tasakaaluseisundit.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Kartsinogenees ja mutagenees

Kabotegraviir ei olnud mutageenne ega klastogeenne *in vitro* analüüsidest bakteritel ega imetajate rakukultuuris ning *in vivo* mikrotuumade test närilistel oli negatiivne. Hiirtel ja närilistel ei täheldatud kabotegraviiri pikaajalistes uuringutes kantserogeenset toimet.

Reproduktiivtoksilisuse uuringud

Rottidel, keda raviti suukaudse kabotegraviiri annusega kuni 1000 mg/kg ööpäevas (> 20 korda suurem ekspositsioon kui maksimaalne inimestele soovitatav annus), ei täheldatud toimet isas- ega emasloomade viljakusele.

Loomade embrüo ja loote arengu uuringutes, kus tiinetele küülikutele manustati kabotegraviiri suu kaudu kuni emasloomale toksilise annuseni 2000 mg/kg ööpäevas (0,66 korda suurem ekspositsioon kui maksimaalne inimesele soovitatav annus) või tiinetele rottidele annuses kuni 1000 mg/kg ööpäevas (> 30 korda suurem ekspositsioon kui maksimaalne inimesele soovitatav annus), ei leitud mõju arengutulemustele. Rottidel täheldati muutusi loote kasvus (kehakaalu vähenemist) annusega 1000 mg/kg ööpäevas. Tiinete rottide uuringutes leiti, et kabotegraviir läbib platsentat ja on loote kudedes määratav.

Rottidel läbi viidud pre- ja postnataalsetes uuringutes põhjustas kabotegraviir korduvalt hilisemat poegimist ning suurendas surnultsündinud poegade ja neonataalsete surmade esinemist annuse 1000 mg/kg ööpäevas juures (> 30 korda suurem ekspositsioon kui maksimaalne inimesele soovitatav annus). Väiksemat kabotegraviiri annust 5 mg/kg ööpäevas (ligikaudu 10 korda suurem ekspositsioon kui maksimaalne inimesele soovitatav annus) ei seostatud hilinenud poegimise või neonataalsete surmadega. Uuringutes küülikutel ja rottidel ei täheldatud mõju elumusele, kui pojad sündisid keisrilõike teel. Ekspositsiooni suhte tähtsus inimestele ei ole teada.

Korduvannuse toksilisus

Prolongeeritud igapäevase ravi mõju kabotegraviiri suure annusega on hinnatud korduva suukaudse annusega toksilisuse uuringutes rottidel (26 nädalat) ja ahvidel (39 nädalat). Rottidel ja ahvidel, kellele manustati vastavalt suukaudset kabotegraviiri annuses kuni 1000 mg/kg ööpäevas või 500 mg/kg ööpäevas, ei täheldatud ravimiga seotud kõrvaltoimete esinemist.

14- ja 28-päevastes ahvide läbi viidud uuringutes tekkisid seedetraktiga seotud kõrvaltoimed (kehakaalu vähenemine, oksendamine, vedel/vesine väljaheide ja mõõdukas kuni raske dehüdratsioon), mis olid seotud ravimi paikse manustamise, mitte süsteemse toksilisusega.

Kolmekuulises uuringus rottidel, kus kabotegraviiri manustati kord kuus subkutaanse süstina (kuni 100 mg/kg annus); kord kuus intramuskulaarse süstina (kuni 75 mg/kg annus) või kord nädalas subkutaanse süstina (100 mg/kg annus), ei leitud kõrvaltoimeid ega uusi toksilisuse sihtmärkelundeid (> 30 korda suurema ekspositsiooni juures kui maksimaalne inimesele soovitatav annus 400 mg intramuskulaarselt).

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Mannitool (E421)
Polüsorbaat 20 (E432)
Makrogool (E1521)
Süstevesi

6.2 Sobimatus

Sobivusuuringute puudumise tõttu ei tohi seda ravimpreparaati teiste ravimitega segada.

6.3 Kõlblikkusaeg

Avamata viaal
3 aastat

Suspensiooni kõlblikkusaeg süstlas

Ravimi kasutusaegne keemilis-füüsikaline stabiilsus on tõestatud 2 tunni jooksul temperatuuril 25 °C. Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks tuleb süstlasse tõmmatud suspensioon kohe ära kasutada. Kui ravimit ei kasutata kohe, vastutab selle säilitamis aja ja -tingimuste eest kasutaja.

6.4 Säilitamise eritingimused

Avamata viaal
Mitte lasta külmuda.

Suspensioon süstlas
Hoida temperatuuril kuni 25 °C

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

400 mg (2 ml viaal)
2 ml I tüüpi pruunist klaasist viaal, mis on suletud bromobutüülkummist puunkorgi, halli alumiinium ümbrisega ja tumehalli plastist eemaldatava kattega.

Iga pakend sisaldab 1 viaali (400 mg), 1 gradueeritud süstalt (steriilne, ühekordselt kasutatav skaalajaotistega 0,2 ml), 1 viaali adapterit ja 1 süstlanõela (0,65 mm, 38 mm [23 G]).

600 mg (3 ml viaal)

3 ml I tüüpi pruunist klaasist viaal, mis on suletud bromobutüülkummist punnkorgi, halli alumiiniumümbrisega ja oranži plastist eemaldatava kattega.

Iga pakend sisaldab 1 viaali (600 mg), 1 gradueeritud süstalt (steriilne, ühekordselt kasutatav skaalajaotisega 0,2 ml), 1 viaali adapterit ja 1 süstlanõela (0,65 mm, 38 mm [23 G]).

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

Vocabria täielik kasutamise ja käsitlemise juhend on pakendi infolehel (vt „Kasutusjuhend“).

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/20/1481/002

EU/1/20/1481/003

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 17. detsember 2020

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev:

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:

<https://www.ema.europa.eu>.

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teatada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.8.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Vocabria 30 mg õhukese polümeerkattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks tablett sisaldab naatriumkabotegraviiri, mis vastab 30 mg kabotegraviirile.

Teadaolevat toimet omav(ad) abiaine(d)

Üks õhukese polümeerkattega tablett sisaldab 155 mg laktoosi (monohüdraadina).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerkattega tablett (tablett).

Valged ovaalsed õhukese polümeerkattega tabletid (mõõtmetega ligikaudu 8,0 mm x 14,3 mm), mille ühel küljel on pimetrükk „SV CTV“.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Vocabria tabletid kombinatsioonis rilpiviriini tablettidega on näidustatud inimese 1. tüüpi immuunpuudulikkuse viiruse (HIV-1) infektsiooni lühiajaliseks raviks täiskasvanutel ja noorukitel (vähemalt 12 aasta vanused ja kehakaaluga vähemalt 35 kg), kellel on stabiilse retroviirusvastase raviga saavutatud viroloogiline supressioon (HIV-1 RNA sisaldus < 50 koopiat/ml) ning kellel ei ole praegu ega varem esinenud viirusresistentsust ja ei ole varem esinenud ravivastuse puudumist ükskõik millise mittenukleosiidse pöördtranskriptaasi inhibiitori või integraasi inhibiitori suhtes (vt lõigud 4.2, 4.4 ja 5.1), et:

- suukaudse sissejuhatava ravina hinnata kabotegraviiri ja rilpiviriini talutavust enne pikatoimeliste kabotegraviiri + rilpiviriini süstide manustamist;
- kasutada suukaudse ravina täiskasvanutel ja noorukitel, kes peavad plaanitava kabotegraviiri + rilpiviriini süsti vahele jätma.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Vocabriat tohib määrata HIV infektsiooni ravis kogenud arst.

Vocabria tabletid on näidustatud HIV lühiajaliseks raviks kombinatsioonis rilpiviriini tablettidega, mistõttu tuleb tutvuda rilpiviriini ravimiinfoga soovitatava annustamise määramiseks.

Enne ravi alustamist Vocabriaga tuleb tervishoiutöötajal hoolikalt valida patsiendid, kes nõustuvad vajaliku üks kord kuus või iga 2 kuu järel süstimise ajakavaga ja nõustada patsiente annustamisvisiitide ajakavast kinnipidamise olulisuse osas, et säilitada viiruse supressioon ning vähendada viiruse retsidiivi ja võimalikku resistentsuse teket vahelejäänud annuste tõttu (vt lõik 4.4).

Arst ja patsient võivad otsustada enne kabotegraviiri süstimisega alustamist kasutada sissejuhataval perioodil kabotegraviiri tablette, et hinnata kabotegraviiri taluvust (vt tabel 1), või jätkata kohe kabotegraviiri süstimisega (vt kabinetgraviiri ravimi omaduste kokkuvõte).

Annustamine

Täiskasvanud ja noorukid (vähemalt 12 aasta vanused ja kehakaaluga vähemalt 35 kg)

Suukaudne ravi

Kui kasutada suukaudselt sissejuhatava ravina tuleb võtta Vocabria tablette koos rilpiviriini tablettidega ligikaudu kuu aega (vähemalt 28 päeva), et hinnata kabotegraviiri ja rilpiviriini talutavust (vt lõik 4.4). Üks Vocabria 30 mg tablett koos ühe rilpiviriini 25 mg tabletiga tuleb võtta üks kord ööpäevas.

Tabel 1. Soovitatav annustamisskeem

	SUUKAUDNE SISSEJUHATAV RAVI
Ravim	1. kuu jooksul
Vocabria	30 mg üks kord ööpäevas
Rilpiviriin	25 mg üks kord ööpäevas

Suukaudne annustamine vahelejäänud kabotegraviiri süsti korral

Kui patsient peab plaanipärase visiidi vahele jätma rohkem kui seitse päeva, võib kuni kahe järjestikuse igakuise süstiviisi või ühe iga kahe kuu järel ette nähtud süstiviisi asendamiseks kasutada suukaudset ravi (üks 30 mg Vocabria tablett ja üks 25 mg rilpiviriini tablett üks kord ööpäevas). Olemas on piiratud andmed suukaudseüleminekuravi kohta teise täielikult supresseeriva retroviirusvastase (peamiselt INI-põhine) ravi (*antiretroviral therapy*, ART) korral, vt lõik 5.1. Enam kui kaks kuud kestvate suukaudsete ravikuuride korral soovitatakse kasutada alternatiivset suukaudset raviskeemi.

Esimene suukaudse ravimi annus tuleb võtta üks kuu (± 7 päeva) pärast viimast kabotegraviiri ja rilpiviriini annuse süstimist patsientidel, kelle manustatakse süste üks kord kuus. Patsientidel, kellele manustatakse süste iga kahe kuu järel, tuleb esimene suukaudse ravimi annus võtta kaks kuud (± 7 päeva) pärast viimast kabotegraviiri ja rilpiviriini annuse süstimist. Annuste süstimisega tuleb jätkata päeval, kui võetakse viimane suukaudne annus.

Vahelejäänud annused

Kui Vocabria tablett jäi võtmata, peab patsient võtma vahelejäänud annuse niipea kui võimalik, tingimusel, et järgmise annuse võtmise aeg ei ole 12 tunni jooksul. Kui järgmise annuse võtmise aeg on 12 tunni jooksul, ei tohi patsient võtta vahelejäänud annust, vaid lihtsalt naasma tavapärase annustamisskeemi juurde.

Juhul kui patsient oksendab kuni nelja tunni jooksul pärast Vocabria võtmist, tuleb võtta veel üks tablett Vocabriat. Juhul kui patsient oksendab rohkem kui nelja tunni möödumisel pärast Vocabria võtmist, ei ole Vocabria lisaannuse võtmine enne järgmise tavapärase ettenähtud annuse võtmist vajalik.

Eakad

Eakatel patsientidel ei ole annust vaja kohandada. Kabotegraviiri kasutamise kohta 65-aastastel ja vanematel on andmeid piiratud hulgal (vt lõik 5.2).

Neerukahjustus

Kerge (kreatiniini kliirens ≥ 60 kuni < 90 ml/min), mõõduka (kreatiniini kliirens ≥ 30 kuni < 60 ml/min) või raske (kreatiniini kliirens ≥ 15 kuni < 30 ml/min, dialüüsi ei saa) neerukahjustusega patsientidel ei ole vaja annust kohandada (vt lõik 5.2). Lõppstaadiumis neeruhaigusega ja neeruasendusraviga patsientidel ei ole kabotegraviiri uuritud. Kuivõrd kabotegraviir seondub

valkudega üle 99%, ei eeldata, et dialüüs muudaks kabotegraviiri ekspositsiooni. Neeruasendusraviga patsientidel tuleb kabotegraviiri kasutada ettevaatusega.

Maksakahjustus

Kerge või mõõduka maksakahjustusega (Child-Pugh' klass A või B) patsientidel ei ole vaja annust kohandada. Raske maksakahjustusega (Child-Pugh' klass C) patsientidel ei ole kabotegraviiri uuritud (vt lõik 5.2).

Raske maksakahjustusega patsientidel tuleb kabotegraviiri kasutada ettevaatusega.

Lapsed

Vocabria ohutus ja efektiivsus lastel vanuses alla 12 aasta või noorukitel kehakaaluga alla 35 kg ei ole tõendatud. Andmed puuduvad.

Manustamisviis

Suukaudne.

Vocabria tablette võib võtta koos toiduga või ilma. Juhul kui Vocabria tablette võetakse samal ajal rilpiviriini tablettidega, siis tuleb neid võtta koos toiduga.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes suhtes.

Koostoime rifampitsiini, rifapentiini, karbamasepiini, okskarbasepiini, fenütoiini või fenobarbitaaliga (vt lõik 4.5).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Viroloogilise ravivastuse puudumisega seostatud ravieelsed tegurid

Enne raviskeemiga alustamist tuleb arvestada, et mitme muutujaga analüüsiga on näidatud vähemalt kahe järgneva ravieelse teguri koostoimet, mida võib seostada viroloogilise ravivastuse puudumise suurenenud riskiga: dokumenteeritud rilpiviriini resistentsuse mutatsioonid, HIV-1 alatüüp A6/A1 või $KMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$. Olemasolevad andmed viitavad sellele, et viroloogilist ebaõnnestumist esineb sagedamini, kui neid patsiente ravitakse iga 2 kuu järeltoimiva annustamisskeemi kohaselt, võrreldes igakuise annustamisskeemiga. Patsientidega, kelle kohta puudub täielik ravianamnees või see on ebaselge ja kellele ei ole tehtud ravieelset resistentsuse analüüsi, tuleb olla ettevaatlik, kui esineb kas $KMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$ või HIV-1 alatüüp A6/A1 (vt lõik 5.1).

Rasked nahareaktsioonid (*severe cutaneous adverse reactions, SCAR*)

Kabotegraviiri manustamisega seoses on väga harva teatatud rasketest nahareaktsioonidest Stevensi-Johnsoni sündroomist (SJS) ja toksilisest epidermaalsest nekrolüüsist (TEN), mis võivad olla eluohtlikud või lõppeda surmaga.

Ravi määramise ajal tuleb patsiente teavitada nahareaktsioonide nähtudest ja sümptomitest ning patsiente nende suhtes hoolikalt jälgida. Nendele reaktsioonidele viitavate nähtude ja sümptomite ilmnemisel tuleb ravi kabotegraviiriga otsekohe lõpetada ja kaaluda muud ravi (vastavalt vajadusele). Kui patsiendil on kabotegraviiri kasutamise ajal tekkinud raske reaktsioon nagu SJS või TEN, ei tohi sellel patsiendil ravi kabotegraviiriga mitte mingil ajahetkel uuesti alustada.

Ülitundlikkusreaktsioonid

Teatatud on ülitundlikkusreaktsioonidest integraasi inhibiitorite, sealhulgas kabotegraviiri suhtes. Neid reaktsioone iseloomustab lööve, üldsümptomid ja mõnikord organpuudulikkus, sh maksakahjustus. Allergianähtude või sümptomite ilmnemisel (sh tugev lööve või lööbega kaasnev palavik, üldine halb

enesetunne, väsimus, lihase- või liigesevalu, villid, suuhaavandid, konjunktiviit, näo turse, hepatiit, eosinofiilia või angioödeem) tuleb kohe lõpetada Vocabria ja teiste kahtlustatavate ravimite manustamine. Jälgida tuleb kliinilist seisundit, sh maksa aminotransferaase, ja alustada asjakohase raviga (vt lõigud 4.2, 4.8 ja 5.1).

Maksatoksilisus

Maksatoksilisust on täheldatud Vocabriaga ravimisel piiratud arvul patsientidel, kellel on või ei ole varem diagnoositud maksahaigus (vt lõik 4.8). Kliinilistes uuringutes kasutati kabotegraviiri suukaudset sissejuhatavat annust, et aidata tuvastada patsiente, kellel võib olla hepatotoksilisuse tekke oht.

Soovitatakse jälgida maksafunktsiooni biokeemilisi näitajaid ja katkestada ravi Vocabriaga kohe, kui kahtlustatakse maksatoksilisuse tekkimist (vt Vocabria süstelahuse kauakestev toime).

Kaasuv HBV/HCV infektsioon

Kaasuva B-hepatiidi viirusinfektsiooniga patsiendid jäeti Vocabria uuringutest välja. Kaasuva B-hepatiidi viirusinfektsiooniga patsientidel ei ole soovitatav Vocabriaga ravi alustada. Kaasuva B-hepatiidi viirusinfektsiooniga patsientide HIV infektsiooni ravis peavad arstid jälgima kehtivaid ravijuhiseid.

Kaasuva C-hepatiidi viirusinfektsiooniga patsientide kohta on andmeid piiratud koguses. Kaasuva C-hepatiidi viirusinfektsiooniga patsientidel on soovitatav maksafunktsiooni jälgimine.

Koostoimed teiste ravimitega

Ettevaatlik tuleb olla Vocabria määramisel koos teiste ravimitega, mis võivad vähendada selle ekspositsiooni (vt lõik 4.5).

Polüvalentseid katioone sisaldavaid antatsiide on soovitatav võtta vähemalt kaks tundi enne ja neli tundi pärast Vocabria tableti manustamist (vt lõik 4.5).

Immuunsüsteemi reaktivatsioonisündroom

HIV-sse nakatunud patsientidel, kellel on kombineeritud retroviirusvastase ravi (*combination antiretroviral therapy*, CART) alustamise ajal raske immuunpuudulikkus, võib tekkida põletikureaktsioon asümptomaatiliste või residuaalsete oportunistlike patogeenide suhtes ja põhjustada tõsiseid kliinilisi seisundeid või sümptomite raskenemist. Tüüpiliselt täheldatakse selliseid reaktsioone paaril esimesel nädalal või kuul pärast kombineeritud retroviirusvastase ravi alustamist. Asjaomasteks näideteks on tsütomegaloviirusest põhjustatud retiniit, generaliseerunud ja/või fokaalsed mükobakteriaalsed infektsioonid ning *Pneumocystis jirovecii* tekitatud kopsupõletik. Hinnata tuleb mis tahes põletikunähtusid ja vajadusel alustada ravi. Immuunsüsteemi reaktivatsiooni puhul on teatatud ka autoimmuunhaiguste (nt Gravesi tõbi ja autoimmuunne hepatiit) esinemisest. Nende avaldumise aeg varieerub ja võib ilmuda mitu kuud pärast ravi algust.

Oportunistlikud infektsioonid

Patsientidele tuleb selgitada, et Vocabria või mis tahes muu retroviirusvastane ravi ei ravi neid HIV nakkusest terveks ning neil võib sellegipoolest tekkida oportunistlikke infektsioone ja muid HIV infektsiooni tüsistusi. Seetõttu peavad patsiendid jääma HIV-ga seotud haiguste ravis kogenud arstide hoolika kliinilise jälgimise alla.

Abiained

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol naatriumi (23 mg) ühe tableti kohta, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

Harvaesineva päriliku galaktoositalumatuse, täieliku laktaasipuudulikkuse või glükoosi-galaktoosi malabsorptsiooniga patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Vocabria tabletid kombinatsioonis rilpiviriini tablettidega on näidustatud HIV-1 raviks, mistõttu tuleb seotud koostoimetega tutvumiseks vaadata rilpiviriini ravimiinfot.

Teiste ravimite toime kabotegraviiri farmakokineetikale

Kabotegraviiri metaboliseerib peamiselt uridiindifosfaat-glükuronosüültransferaas (UGT) 1A1 ja vähemal määral UGT1A9. Ravimid, mis on UGT1A1 ja UGT1A9 tugevad indutseerijad, vähendavad arvatavasti kabotegraviiri plasmakontsentratsiooni, mis viib toime puudumiseni (vt lõik 4.3 ja alltoodud tabel 5). UGT1A1 aeglastel metaboliseerijatel, mida esindab maksimaalne kliiniline UGT1A1 inhibeering, on suukaudse kabotegraviiri keskmine kõvera alune pindala (AUC), C_{max} ja C_{tau} suurenenud 1,5-korda. UGT1A1 inhibiitori mõju võib olla veidi suurem, kuid arvestades kabotegraviiri ohutusvahemikku, ei peeta taolist suurenemist kliiniliselt oluliseks. UGT1A1 inhibeeringate (nt atasanaviir, erlotiniib, sorafeniib) kasutamisel ei soovitata Vocabria annust kohandada.

Kabotegraviir on P-glükoproteiini (P-gp) ja rinnavähi resistentse valgu (*breast cancer resistance protein*, BCRP) substraat, kuid tänu suurele läbitungimisvõimele ei muuda kabotegraviiri koosmanustamine P-gp ega BCRP inhibiitoritega selle absorptsiooni.

Kabotegraviiri toime teiste ravimite farmakokineetikale

In vivo katsetel ei täheldatud kabotegraviiri toimet midasolaamile, mis on tsütokroom P450 (CYP) 3A4 sond. *In vitro* katsetel ei indutseerinud kabotegraviir CYP1A2, CYP2B6 ega CYP3A4.

In vitro katsetel inhibeering kabotegraviir orgaanilisi aniooni transportereid (OAT) 1 ($IC_{50} = 0,81 \mu M$) ja OAT3 ($IC_{50} = 0,41 \mu M$). Seetõttu tuleb ettevaatlik olla kabotegraviiri koosannustamisega kitsa terapeutilise indeksiga OAT1/3 substraatidega (nt metotreksaat).

In vitro ja kliinilisele ravimite koostoime profiilile tuginedes ei tohiks kabotegraviir teiste retroviirusvastaste ravimite kontsentratsiooni muuta, sh proteaaside inhibiitorid, nukleosiid-pöördraskriptaasi inhibiitorid, mittenukleosiid-pöördraskriptaasi inhibiitorid, integraasi inhibiitorid, rakku sisenemise inhibiitorid või ibalizumab.

Tabelis 2 toodud ravimite koostoime teave on pärit suukaudse kabotegraviiri uuringutest (sisalduse suurenemine on tähistatud „↑“, sisalduse vähenemine on tähistatud „↓“, muutuste puudumine on tähistatud „↔“, kontsentratsiooni kõvera alune pindala vs. ajakõvera alune pindala on tähistatud „AUC“, maksimaalne täheldatud kontsentratsioon on tähistatud „ C_{max} “, kontsentratsioon annustamise intervalli lõpus on tähistatud „ C_{τ} “).

Tabel 2. Ravimite koostoimed

Ravimid ravivaldkonna järgi	Koostoime Geomeetrilise keskmise muutus (%)	Soovitused seoses koosmanustamisega
<i>HIV-1 viirusvastased ravimid</i>		
Mittenukleosiid-pöördraskriptaasi inhibiitorid: etraviriin	Kabotegraviir ↔ AUC ↑ 1% C_{max} ↑ 4% C_{τ} ↔ 0%	Etraviriin ei muutnud märkimisväärselt kabotegraviiri plasmakontsentratsiooni. Vocabria tablettide annust ei ole vaja kohandada.
Mittenukleosiid-pöördraskriptaasi inhibiitorid: rilpiviriin	Kabotegraviir ↔ AUC ↑ 12% C_{max} ↑ 5% C_{τ} ↑ 14%	Rilpiviriin ei muutnud märkimisväärselt kabotegraviiri plasmakontsentratsiooni. Rilpiviriiniga koosmanustamisega ei ole vaja Vocabria tablettide annust kohandada.

	Rilpiviriin ↔ AUC ↓ 1% C _{max} ↓ 4% C _τ ↓ 8%	
<i>Antikonvulsandid</i>		
Karbamasepiin Okskarbasetiin Fenütoiin Fenobarbitaal	Kabotegraviir ↓	Metabolismi indutseerijad võivad oluliselt vähendada kabotegraviiri plasmakontsentratsiooni, samaaegne manustamine on vastunäidustatud (vt lõik 4.3).
<i>Antatsiidid</i>		
Antatsiidid (nt magneesium, alumiinium või kaltsium)	Kabotegraviir ↓	Samaaegne manustamine koos antatsiididega võib vähendada suukaudse kabotegraviiri imendumist ja seda ei ole uuritud. Polüvalentseid katioone sisaldavaid antatsiide on soovitatav manustada vähemalt kaks tundi enne ja neli tundi pärast Vocabria suukaudset manustamist (vt lõik 4.4).
<i>Mükobakterivastased ravimid</i>		
Rifampitsiin	Kabotegraviir ↓ AUC ↓ 59% C _{max} ↓ 6%	Rifampitsiin vähendab märkimisväärselt kabotegraviiri plasmakontsentratsiooni, mis tõenäoliselt viib ravimi toime kadumiseni. Annustamissoovitusi Vocabria koosmanustamisel rifampitsiiniga ei ole kindlaks tehtud ja Vocabria samaaegne manustamine rifampitsiiniga on vastunäidustatud (vt lõik 4.3).
Rifapentiin	Kabotegraviir ↓	Rifapentiin võib oluliselt vähendada kabotegraviiri plasmakontsentratsiooni, samaaegne manustamine on vastunäidustatud (vt lõik 4.3).
Rifabutiin	Kabotegraviir ↓ AUC ↓ 21% C _{max} ↓ 17% C _τ ↓ 26%	Rifabutiin ei muutnud oluliselt kabotegraviiri plasmakontsentratsiooni. Annuse kohandamine ei ole vajalik. Enne ravi alustamist suukaudse kabotegraviiriga tuleb lugeda Vocabria ravimiinfot tutvumiseks rifabutiiniga koostoimetega.
<i>Suukaudsed rasestumisvastased vahendid</i>		
Etünnüülöstradiool (EE) ja levonorgestreel (LNG)	EE ↔ AUC ↑ 2% C _{max} ↓ 8% C _τ ↔ 0% LNG ↔ AUC ↑ 12% C _{max} ↑ 5% C _τ ↑ 7%	Kabotegraviir ei muutnud kliiniliselt olulisel määral etünnüülöstradiooli ja levonorgestreeli plasmakontsentratsioone. Vocabria tablettidega koosmanustamisel ei ole vaja suukaudsete rasestumisvastaste vahendite annust kohandada.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Kabotegraviiri kasutamise kohta rasedatel ei ole piisavalt andmeid. Vocabria mõju rasedusele ei ole teada.

Uuringutes ei olnud kabotegraviir teratogeenne tiinetel rottidel ja küülikutel, kuid kokkupuutel terapeutilisest annusest suuremate annustega täheldati loomadel reproduktiivtoksilisust (vt lõik 5.3). Kliiniline tähtsus raseduse korral ei ole teada.

Vocabria tablette ei ole soovitatav raseduse ajal kasutada, välja arvatud juhul, kui loodetav kasu emale ületab võimaliku ohu lootele.

Imetamine

Loomadelt pärit andmetele tuginedes eritub kabotegraviir arvatavasti inimese rinnapiima, kuigi seda ei ole inimestel kinnitatud.

HIV ülekande vältimiseks ei soovitata HIV infektsiooniga naistel oma lapsi rinnaga toita.

Fertiilsus

Puuduvad andmed kabotegraviiri toime kohta meeste või naiste viljakusele. Loomkatsetes ei ole täheldatud kabotegraviiri toimet isas- või emasloomade viljakusele (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Patsientidele tuleb teavitada, et ravi ajal Vocabriaga on teatatud pearinglust, väsimust ja unisust. Hinnates patsiendi võimet juhtida autot või käsitseda masinaid, tuleb silmas pidada patsiendi kliinilist seisundit ja Vocabria kõrvaltoimete profiili.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimed olid peavalu ja pürektsia⁴. Kabotegraviiri manustamisega seoses on teatatud rasketest nahareaktsioonidest nagu SJS ja TEN (vt lõik 4.4).

Kõrvaltoimete loend tabelina

Kabotegraviiriga ja rilpiviriiniga tekkinud kõrvaltoimed on organsüsteemi klassi ja esinemissageduse järgi nimetatud tabelis 3. Sagedused on määratletud järgmiselt: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\,000$ kuni $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10\,000$).

Tabel 3. Kõrvaltoimete koondtabel¹

MedDRA organsüsteemi klass	Esinemissagedus	Kõrvaltoime Vocabria + rilpiviriin
Immuunsüsteemi häired	Aeg-ajalt	Ülitundlikkus*
Psühhiaatrilised häired	Sage	Depressioon Ärevus Ebatavalised unenäod Unetus
	Aeg-ajalt	Enesetapukatse; Enesetapumõtted (eriti patsientidel, kellel on varem esinenud psühhiaatrilisi haigusi)
Närvisüsteemi häired	Väga sage	Peavalu
	Sage	Peapööritus
	Aeg-ajalt	Unisus

Seedetrakti häired	Sage	Iiveldus Oksendamine Kõhuvalu ² Kõhupuhitus Kõhulahtisus
Maksa ja sapiteede häired	Aeg-ajalt	Maksatoksilisus
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Sage	Lööve ³
	Aeg-ajalt	Urtikaaria* Angioödeem*
	Väga harv	Stevensi-Johnsoni sündroom*, toksiline epidermaalne nekrolüüs*
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	Sage	Müalgia
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Väga sage	Pürekia ⁴
	Sage	Väsimus Asteenia Halb enesetunne
Uuringud	Sage	Kehakaalu tõus
	Aeg-ajalt	Transaminaaside sisalduse suurenemine Vere bilirubiinisalduse suurenemine

¹ Tuvastatud kõrvaltoimete esinemissagedused põhinevad kõigil esinenud juhtudel ega piirne ainult nendega, mida uurija peab vähemalt võimalikeks.

² Kõhuvalu hõlmab järgmist rühmitatud MedDRA eelistamineid: ülakõhuvalu.

³ Lööve hõlmab järgmisi rühmitatud MedDRA eelistamineid: lööve, erütematoosne lööve, generaliseerunud lööve, makuloosne lööve, makulopapulaarne lööve, morbilliformne lööve, papulaarne lööve, sügelev lööve.

⁴ Pürekia hõlmab järgmisi rühmitatud MedDRA eelistamineid: kuumatunne, kehatemperatuuri tõus.

* Palun vt lõik 4.4.

FLAIRi uuringu üldine ohutusprofiil 96. ja 124. nädalal oli kooskõlas 48. nädalal täheldatuga, uusi ohutusalasid leide ei tuvastatud. FLAIRi uuringu pikendusfaasis ei tuvastatud CAB LA + RPV LA raviskeemi kohese süstimisega alustamisel suukaudse sissejuhatava faasi väljajätmisega seotud uusi ohutusprobleeme (vt lõik 5.2).

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Kehakaalu tõus

48. nädala ajapunktis oli uuringutes FLAIR ja ATLAS osalenud patsientidel, kes said ravi Vocabria + rilpiviriiniga, mediaanne kehakaalu tõus 1,5 kg ja käesolevat retroviirusvastast ravi (CAR) jätkavatel patsientidel oli mediaanne kehakaalu tõus 1 kg (koondanalüüs). Uuringutes FLAIR ja ATLAS oli Vocabria + rilpiviriini rühmades mediaanne kehakaalu tõus vastavalt 1,3 kg ja 1,8 kg võrreldes 1,5 kg ja 0,3 kg-ga CAR-i rühmades.

48. nädala ajapunktis oli uuringus ATLAS-2M mediaanne kehakaalu tõus üks kord kuus ja kahe kuu järel annustamisega Vocabria + rilpiviriini rühmades 1,0 kg.

Muutused biokeemilistes laborianalüüsides

Ravimisel Vocabria + rilpiviriiniga täheldati väikest, mitteprogresseeruvat üldise bilirubiini sisalduse suurenemist (ilma kliinilise ikteruseta). Taolisi muutusi ei peeta kliiniliselt oluliseks, sest arvatavasti

on need tingitud kabotegraviiri ja konjugeerimata bilirubiini konkureerimisest ühise eliminatsiooniraja nimel (UGT1A1).

Kliinilistel uuringutel täheldati transaminaaside (ALAT/ASAT) sisalduse suurenemist patsientidel, kes said ravi Vocabria + rilpiviriiniga. Taoline sisalduse suurenemine oli peamiselt tingitud ägedast viirushepatiidist. Mõnel suukaudse raviga patsiendil suurenes transaminaaside sisaldus, mida seostati ravimist tingitud maksatoksilisusega; muutuste mõju kadus ravi lõpetamisega (vt lõik 4.4).

Suurenenud lipaasisisaldust täheldati Vocabria + rilpiviriini kliiniliste uuringute ajal, kusjuures 3. ja 4. astme lipaasisisalduse suurenemist esines sagedamini Vocabria + rilpiviriini puhul võrreldes CAR-raviga. Taoline sisalduse suurenemine oli üldiselt asümptomaatiline ega põhjustanud ravi lõpetamist Vocabria + rilpiviriiniga. Uuringus ATLAS-2M teatati ühest letaalsest pankreatiidi juhust 4. astme lipaasisisalduse suurenemise ja kaasnevate teguritega (sh anamneesis pankreatiit), mille korral ei saanud välistada süstimisskeemi põhjuslikku seost.

Lapsed

Uuringu MOCHA (IMPAACT 2017) 16. nädala (kohort 1C, n = 30) ja 24. nädala analüüsist (kohort 2, n = 144) saadud andmete põhjal ei tuvastatud noorukitel (vähemalt 12 aasta vanused ja kehakaaluga 35 kg või enam) uusi ohutusprobleeme võrreldes täiskasvanutel kindlaks tehtud ohutusprofiiliga.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Vocabria üleannustamise vastu puudub spetsiifiline ravi. Üleannustamise korral paeb patsiendi ravi olema toetav koos vajaliku asjakohase jälgimisega.

On teada, et kabotegraviir seondub tugevalt plasmavalkudega; seetõttu on dialüüs tõenäoliselt ebaefektiivne viis ravimi kehast väljaviimiseks.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: viirusvastased ained süsteemseks kasutamiseks, integraasi inhibiitorid, ATC kood: J05AJ04

Toimemehhanism

Kabotegraviir inhibeerib HIV integraasi, seondudes integraasi aktiivtsentriga ja blokeerides retroviiruse deoksüribonukleinhappe (DNA) integratsiooni protsessis ahela ülekande etappi, mis on vajalik HIV replikatsioonitsükliks.

Farmakodünaamilised omadused

Viirusvastane aktiivsus rakukultuuris

Kabotegraviiril täheldati viirusvastast aktiivsust metsikut tüüpi HIV-1 laboritüvede vastu; keskmine kabotegraviiri kontsentratsioon, mis oli vajalik viiruse replikatsiooni vähendamiseks 50% võrra (EC₅₀), oli 0,22 nM perifeersetes mononukleaar-rakkudes (*peripheral blood mononuclear cell*, PBMC), 0,74 nM 293T rakkudes ja 0,57 nM MT-4 rakkudes. Kabotegraviiril esines viirusvastane aktiivsus rakukultuuris testitud 24 HIV-1 kliinilise isolaadiga paneeli vastu (kolm igas M-rühma klaadis A, B,

C, D, E, F ja G ning 3 O-rühmas) ning HIV-1 EC₅₀ väärtused jäid vahemikku 0,02...1,06 nM. Kabotegraviiri EC₅₀ väärtused kolme HIV-2 kliinilise isolaadi vastu olid vahemikus 0,10...0,14 nM. Puuduvad kliinilised andmed HIV-2 infektsiooniga patsientide kohta.

Viirusvastane aktiivsus kombinatsioonis teiste viirusvastaste ravimitega

Mitte ükski HIV vastase aktiivsusega ravim ei pärssinud kabotegraviiri retroviirusvastast aktiivsust (*in vitro* uuringud tehti kombinatsioonis rilpiviriini, lamivudiini, tenofoviiri ja emtritsitabiiniga).

Resistentsus in vitro

Metsikut tüüpi HIV-1-st isoleerimine ja resistentsete tüvede vastane aktiivsus: 112-päevase perioodi jooksul siiratud IIIB tüvega ei täheldatud viiruseid, mille kabotegraviiri EC₅₀ oli > 10 korra suurem. Kabotegraviiri juuresolekul tekkisid järgmised integraasi (IN) mutatsioonid metsikut tüüpi HIV-1 siirdamisel (T124A polümorfismiga): Q146L (kordne muutuse [*fold change*, FC] vahemik 1,3...4,6), S153Y (FC vahemik 2,8...8,4) ja I162M (FC = 2,8). Nagu üleval mainitud, oli T124A puhul tegemist eelneva vähemusvariandi selektsiooniga, millel puudus diferentsiaalne tundlikkus kabotegraviiri suhtes. Metsikut tüüpi HIV-1 siirdamisel NL-432 rakkudesse 6,4 nM kabotegraviiri juuresolekul ei selekteerunud ühtegi aminohappelise asendamise integraasi regioonis 56. päevaks.

Mitme mutatsiooniga isolaatide hulgas esines kõige suurema FC mutantides, mis sisaldasid Q148K või Q148R mutatsiooni. E138K/Q148H puhul esines 0,92-kordne tundlikkuse vähenemine kabotegraviiri suhtes, kuid E138K/Q148R puhul esines 12-kordne ning E138K/Q148K puhul esines 81-kordne tundlikkuse vähenemine kabotegraviiri suhtes. G140C/Q148R ja G140S/Q148R puhul esines vastavalt 22- ja 12-kordne tundlikkuse vähenemine kabotegraviiri suhtes. Kuigi N155H puhul ei muutunud tundlikkus kabotegraviiri suhtes, esines N155H/Q148R puhul 61-kordne tundlikkuse vähenemine kabotegraviiri suhtes. Teised mitme mutatsiooniga isolaadid, mille puhul kordne muutus (*fold change*, FC) jäi vahemikku 5...10, olid: T66K/L74M (FC = 6,3), G140S/Q148K (FC = 5,6), G140S/Q148H (FC = 6,1) ja E92Q/N155H (FC = 5,3).

Resistentsus in vivo

Koondatud uuringutes FLAIR ja ATLAS oli patsientide arv, kes vastasid kinnitatud viirusvastase ravi ebaõnnestumise (*Confirmed Virologic Failure*, CVF) kriteeriumitele, üsna väike. Koondanalüüsis oli seitse CVF-iga patsienti, kes said kabotegraviiri + rilpiviriini (7/591, 1,2%), ja seitse CVF-iga patsienti, kes jätkasid käesolevat retroviirusvastast ravi (7/591, 1,2%). Kolmel resistentsuse andmetega ning CVF-iga patsiendil, kes said uuringus FLAIR ravi kabotegraviiri + rilpiviriiniga, oli A1 alatüüp. Lisaks esines kolmest kahel CVF-iga patsiendil ravi käigus tekkinud integraasi inhibiitori resistentsusega seotud asendus Q148R ning kolmest ühel esines G140R ja vähenenud tundlikkusega fenotüüp kabotegraviiri suhtes. Kõigil kolmel CVF-iga patsiendil esines üks rilpiviriini resistentsusega seotud asendus: K101E, E138E/A/K/T või E138K ja kolmest kahel esines rilpiviriini suhtes vähenenud tundlikkusega fenotüüp. Kolmel CVF-iga uuringu ATLAS patsiendil oli A, A1 ja AG alatüüp. Kolmest ühel CVF-iga patsiendil oli ravi ebaõnnestumise hetkel INI resistentsusega seotud asendus N155H koos kabotegraviiri suhtes vähenenud tundlikkusega fenotüübiga. Kõigil kolmel CVF-iga patsiendil esines ravi ebaõnnestumise hetkel üks rilpiviriini resistentsusega seotud asendus: E138A, E138E/K või E138K ning rilpiviriini suhtes vähenenud tundlikkusega fenotüüp. Kolmest kahel CVF-iga patsiendil täheldati ravi ebaõnnestumise hetkel esinenud resistentsusega seotud asendusi ka enne ravi PBMC HIV-1 DNA puhul. Seitsmendale CVF-iga patsiendile (uuringus FLAIR) ei tehtudki süsti.

Koondatud uuringute ATLAS ja FLAIR analüüsis täheldatud pika toimeajaga kabotegraviiri resistentsusega seotud asendused olid G140R (n = 1), Q148R (n = 2) ja N155H (n = 1).

Uuringus ATLAS-2M vastasid 10 patsienti CVF-i kriteeriumitele 48. nädalaks: kaheksa patsienti (1,5%) Q8W rühmas ja kaks patsienti (0,4%) Q4W rühmas. Kaheksa patsienti vastasid CVF-i kriteeriumitele 24. nädala ajapunktiks või varem.

Enne ravi esinesid Q8W rühmas viiel patsiendil rilpiviriini resistentsusega seotud mutatsioonid Y181Y/C + H221H/Y, Y188Y/F/H/L, Y188L, E138A või E138E/A ning ühel patsiendil esines kabotegraviiri resistentsusega seotud mutatsioon G140G/R (lisaks eelnevale Y188Y/F/H/L rilpiviriini resistentsusega seotud mutatsioonile). Q8W rühmas esinesid kahtlustatud viirusvastase ravi

ebaõnnestumise (*suspected virological failure*, SVF) ajapunktis kuuel patsiendil rilpiviriini resistentsusega seotud mutatsioonid, kahel patsiendil esines lisaks K101E mutatsioon ja ühel patsiendil esines lisaks E138E/K mutatsioon ravi eelsest kuni SVF-i punktini. Rilpiviriini FC oli seitsmel patsiendil bioloogilisest äralõikepunktist suurem ja jäi vahemikku 2,4...15. Kuuest viiel rilpiviriini resistentsusega seotud asendusega patsiendil oli lisaks INSTI resistentsusega seotud asendus N155H (n = 2); Q148R; Q148Q/R + N155N/H (n = 2). INSTI asendus L74I esines neljal patsiendil seitsmest. Integraasi genotüübi ja fenotüübi analüüs nurjus ühel patsiendil ning kabotegraviiri genotüüp ei olnud teise patsiendi puhul kättesaadav. Q8W rühma patsientide FC väärtused olid vahemikus 0,6...9,1 kabotegraviiri, 0,8...2,2 dolutegraviiri ja 0,8...1,7 biktegraviiri korral.

Q4W rühmas ei olnud kummalgi patsiendil rilpiviriini ega INSTI resistentsusega seotud asendusi enne ravi. Ühel patsiendil oli NNRTI asendus G190Q kombinatsioonis NNRTI polümorfismiga V189I. SVF-i ajapunktis olid ühel patsiendil ravi ajal tekkinud rilpiviriini resistentsusega seotud mutatsioonid K101E + M230L ning teisel patsiendil säilis G190Q + V189I NNRTI asendus koos V179V/I lisamisega. Mõlemal patsiendil esines rilpiviriini suhtes vähenenud tundlikkusega fenotüüp. Mõlemal patsiendil olid lisaks INSTI resistentsusega seotud mutatsioonid kas Q148R + E138E/K või N155N/H SVF-i punktis ja ühel patsiendil esines vähenenud tundlikkus kabotegraviiri suhtes. Mitte kummalgi patsiendil ei olnud INSTI asendust L74I. Q4W rühma FC väärtused olid 1,8 ja 4,6 kabotegraviiri, 1,0 ja 1,4 dolutegraviiri ning 1,1 ja 1,5 biktegraviiri korral.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Täiskasvanud

Kabotegraviir + rilpiviriini efektiivsust hinnati kahe II faasi randomiseeritud, mitmekeskuselise, aktiivse võrdlusravimiga, paralleelrühmadega, avatud, ravimi samaväärsuse uuringutega FLAIR (uuring 201584) ja ATLAS (uuring 201585). Esialgne analüüs tehti punktis, kui kõik patsiendid olid 48. nädala visiidi läbinud või uuringu enneaegu katkestanud.

Viroloogilise supressiooni saavutanud patsiendid (eelnevalt 20 nädalat kestnud ravi dolutegraviiriga)
Uuringus FLAIR said 629 HIV-1 infektsiooniga retroviirusvastase raviga varem ravimata patsienti dolutegraviiri integraasi ahela ülekande inhibiitorit (*integrase strand transfer inhibitor*, INSTI) 20 nädala jooksul (kas kombinatsiooni dolutegraviir/abakaviir/lamivudiin või dolutegraviir + kaks muud nukleosiidi pöördranskriptaasi inhibiitorit, kui patsient oli HLA-B*5701-positiivne). Patsiendid, kes saavutasid viroloogilise supressiooni (HIV-1 RNA < 50 koopiat ml kohta, n = 566), randomiseeriti suhtes 1 : 1 saama ravi kas kabotegraviir + rilpiviriiniga või jätkama käesoleva retroviirusvastase raviga (CAR). Patsiendid, kes randomiseeriti saama ravi kabotegraviir + rilpiviriiniga, alustasid sissejuhatava suukaudse raviga üks 30 mg kabotegraviiri tablett + üks 25 mg rilpiviriini tablett vähemalt 4 nädala jooksul, millele järgnes kabotegraviiri süst (esimene kuu: 600 mg; teine kuu ja edaspidi: 400 mg) + rilpiviriini süst (esimene kuu: 900 mg; teine kuu ja edaspidi: 600 mg) iga kuu täiendava 44 nädala jooksul. Käesolevat uuringut pikendati 96 nädalani.

Viroloogilise supressiooni saavutanud patsiendid (stabiilsed eelneva retroviirusvastase raviga vähemalt kuue kuu jooksul)

Uuringus ATLAS randomiseeriti 616 HIV-1 infektsiooniga, eelneva retroviirusvastase raviga ja viroloogilise supressiooniga (vähemalt 6 kuud) (HIV-1 RNA < 50 koopiat ml kohta) patsienti suhtes 1 : 1 ja raviti kas kabotegraviir + rilpiviriiniga või jätkasid CAR-raviga. Patsiendid, kes randomiseeriti saama kabotegraviir + rilpiviriini ravi, alustasid sissejuhatava suukaudse raviga üks 30 mg kabotegraviiri tablett + üks 25 mg rilpiviriini tablett vähemalt 4 nädala jooksul, millele järgnes kabotegraviiri süst (1. kuu: 600 mg; 2. kuu ja edaspidi: 400 mg) + rilpiviriini süst (1. kuu: 900 mg; 2. kuu ja edaspidi: 600 mg) iga kuu täiendava 44 nädala jooksul. Uuringus ATLAS said 50%, 17% ja 33% patsientidest NNRTI-d, PI-d või INI-d (vastavalt) oma ravieelse kolmanda raviklassi ravimina enne randomiseerimist ning see oli uuringurühmade vahel sarnane.

Koondandmed

Koondanalüüsis oli enne ravi kabotegraviir + rilpiviiri rühmas patsientide mediaanvanus 38 aastat, 27% olid naised, 27% olid mitteeuroopidset rassi, 1% olid ≥ 65 -aastased ja 7%-l oli CD4+ rakkude arv alla 350 raku mm^3 kohta; need näitajad olid ravirühmade vahel sarnased.

Mõlema uuringu esmane tulemusnäitaja oli patsientide osakaal, kelle plasma HIV-1 RNA oli ≥ 50 koopiat/ml 48. nädalal (ajahetke algoritm ITT-E populatsioonis).

Kahe keske uuringu koondanalüüs näitaskabotegraviir + rilpiviiri rühm mittehalvemust võrreldes CAR-i rühma patsientide, kelle plasma HIV-1 RNA oli 48. nädalal ≥ 50 koopiat/ml (vastavalt 1,9% ja 1,7%), osakaalu osas. Kohandatud ravierinevus kabotegraviir + rilpiviiri ja CAR-i rühmade vahel (0,2; 95% CI: -1,4; 1,7) vastas mittehalvemuse kriteeriumitele (95% CI ülemine piir oli alla 4%).

Uuringute FLAIR ja ATLAS esmane tulemusnäitaja ning teised 48. nädala tulemused, sh tulemused põhiliste ravieelsete näitajate järgi, on toodud tabelites 4 ja 5.

Tabel 4. Uuringute FLAIR ja ATLAS randomiseeritud ravi viroloogilised tulemused 48. nädalal ajahetke analüüs)

	FLAIR		ATLAS		Koondandmed	
	Kabotegraviir + RPV N = 283	CAR N = 283	Kabotegraviir + RPV N = 308	CAR N = 308	Kabotegraviir +RPV N = 591	CAR N = 591
HIV-1 RNA ≥ 50 koopiat/ml [†] (%)	6 (2,1)	7 (2,5)	5 (1,6)	3 (1,0)	11 (1,9)	10 (1,7)
Ravi erinevus % (95% CI)*	-0,4 (-2,8; 2,1)		0,7 (-1,2; 2,5)		0,2 (-1,4; 1,7)	
HIV-1 RNA < 50 koopiat/ml (%)	265 (93,6)	264 (93,3)	285 (92,5)	294 (95,5)	550 (93,1)	558 (94,4)
Ravi erinevus % (95% CI)*	0,4 (-3,7; 4,5)		-3,0 (-6,7; 0,7)		-1,4 (-4,1; 1,4)	
48. nädala punktis viroloogilised andmed puuduvad (%)	12 (4,2)	12 (4,2)	18 (5,8)	11 (3,6)	30 (5,1)	23 (3,9)
<u>Põhjused</u>						
Uuringu/uuringuravimi katkestamine kõrvaltoimete või surma tõttu (%)	8 (2,8)	2 (0,7)	11 (3,6)	5 (1,6)	19 (3,2)	7 (1,2)
Uuringu/uuringuravimi katkestamine muudel põhjustel (%)	4 (1,4)	10 (3,5)	7 (2,3)	6 (1,9)	11 (1,9)	16 (2,7)
Andmed puuduvad käesolevas punktis, kuid uuringus osalemine (%)	0	0	0	0	0	0

* Kohandatud ravieelsete stratifitseerimistegurite järgi.

[†] Sealhulgas patsiendid, kes katkestasid toime puudumise tõttu ja ajal, kui supressiooni ei olnud saavutatud.

N = iga ravirühma patsientide arv, CI = usaldusvahemik, CAR = käesolev viirusvastane ravi.

Tabel 5. Patsientide osakaal, kellel 48. nädalal oli HIV-1 RNA plasmas ≥ 50 koopiat/ml, põhiliste ravieelsete näitajate järgi ajahetke tulemused)

Ravieelsed näitajad	Uuringute FLAIR ja ATLAS koondandmed	
	Kabotegraviir + RPV N = 591 n/N (%)	CAR N = 591 n/N (%)

Ravieelne CD4+ (rakku/mm³)	< 350	0/42	2/54 (3,7)
	≥350...< 500	5/120 (4,2)	0/117
	≥500	6/429 (1,4)	8/420 (1,9)
Sugu	Mees	6/429 (1,4)	9/423 (2,1)
	Naine	5/162 (3,1)	1/168 (0,6)
Rass	Valgenahaline	9/430 (2,1)	7/408 (1,7)
	Mustanahaline/afroameeriklane	2/109 (1,8)	3/133 (2,3)
	Aasialane/muu	0/52	0/48
KMI	< 30 kg/m ²	6/491 (1,2)	8/488 (1,6)
	≥ 30 kg/m ²	5/100 (5,0)	2/103 (1,9)
Vanus (aastates)	< 50	9/492 (1,8)	8/466 (1,7)
	≥50	2/99 (2,0)	2/125 (1,6)
Ravieelne viirusvastane ravi randomiseerimisel	PI	1/51 (2,0)	0/54
	INI	6/385 (1,6)	9/382 (2,4)
	NNRTI-d	4/155 (2,6)	1/155 (0,6)

KMI = kehamassiindeks

PI = proteaasi inhibiitor

INI = integraasi inhibiitor

NNRTI = mittenukleosiid-pöörtranskriptaasi inhibiitor (*non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor*)

Uuringutes FLAIR ja ATLAS olid ravierinevused ravieelsete näitajate (CD4+ arv, sugu, rass, KMI, vanus, ravieelne kolmanda ravimiklassi ravim) lõikes omavahel võrreldavad.

96. nädal FLAI

Uuringus FLAIR püsisid tulemused 96. nädalal kooskõlas 48. nädala tulemustega. Patsientide osakaal, kellel oli HIV-1 plasmas RNA ≥ 50 koopiat/ml kabotegraviir + rilpiviriini ($n = 283$) ning CAR-i ($n = 283$) rühmades, oli vastavalt 3,2% ja 3,2% (kohandatud ravierinevustele kabotegraviir + rilpiviriini ja CAR-i rühma vahel [0,0; 95% CI: -2,9; 2,9]). Patsientide osakaal, kellel oli HIV-1 RNA plasmas < 50 koopiat/ml kabotegraviir + rilpiviriini ning CAR-i rühmades, oli vastavalt 87% ja 89% (kohandatud ravierinevus kabotegraviir + rilpiviriini ja CAR-i rühma vahel [-2,8; 95% CI: -8,2; 2,5]).

124. nädal FLAIR kohene süstimine vs. suukaudne sissejuhatusperiood

FLAIRi uuringus hinnati 124. nädalal ohutust ja efektiivsust patsientidel, kellel uuringu pikendusfaasis (100. nädalal) abakaviir/dolutegraviir/lamivudiin vahetati kabotegraviir pluss rilpiviriini vastu. Katsealustele anti võimalus vahetus teha suukaudse sissejuhatava faasiga või ilma, moodustades suukaudse sissejuhatava faasi (OLI) rühma ($n = 121$) ja kohe süstimisega alustajate (DTI) rühma ($n = 111$).

124. nädalal oli katsealuste osakaal, kellel HIV-1 RNA oli ≥ 50 koopiat / ml, suukaudse sissejuhatava faasiga ja kohe süstimisega alustavas rühmas vastavalt 0,8% ja 0,9%. Viroloogilise supressiooni määr (HIV-1 RNA < 50 c / ml) oli sarnane nii OLI (93,4%) kui ka DTI (99,1%) rühmas.

Annustamine iga kahe kuu järel

Viroloogilise supressiooni saavutanud patsiendid (stabiilsed eelneva retroviirusvastase raviga vähemalt kuue kuu jooksul)

Iga kahe kuu järel süstitava kabotegraviiri efektiivsust ja ohutust hinnati ühes IIIb faasi randomiseeritud, mitmekesuselise, paralleelrühmadega, avatud, ravimi mittehalvemuse uuringus ATLAS-2M (uuring 207966). Esialgne analüüs tehti punktis, kui kõik patsiendid olid 48. nädala visiidi läbinud või uuringu enneaegu katkestanud.

Uuringus ATLAS-2M randomiseeriti 1045 HIV-1-infektsiooniga, enne viirusvastast ravi saanud ja viroloogilise supressiooni saavutanud patsienti suhtes 1 : 1 saama ravi kabotegraviir + süstitava

rilpiviriiniga kas iga kahe kuu järel või üks kord kuus. Patsiendid, kes algselt ei olnud kabotegraviir/rilpiviriini ravil, said suukaudset sissejuhatavat ravi ühe 30 mg kabotegraviiri tableti + ühe 25 mg rilpiviriini tabletiga, manustatuna üks kord päevas vähemalt nelja nädala jooksul. Patsiendid, kes olid randomiseeritud saama üks kord kuus kabotegraviiri süste (esimene kuu: 600 mg, teine kuu ja edaspidi: 400 mg) ja rilpiviriini süste (esimene kuu: 900 mg, teine kuu ja edaspidi: 600 mg) said ravi täiendava 44 nädala jooksul. Patsiendid, kes olid randomiseeritud saama iga kahe kuu järel kabotegraviiri süste (600 mg annus esimesel, teisel, neljandal kuul ja seejärel iga kahe kuu järel) ja rilpiviriini süste (900 mg annus esimesel, teisel, neljandal kuul ja seejärel iga kahe kuu järel) said ravi täiendava 44 nädala jooksul. Enne randomiseerimist said 63%, 13% ja 24% patsientidest kabotegraviir + rilpiviriini kombinatsiooni vastavalt 0 nädala, 1...24 nädala ja > 24 nädala jooksul.

Enne ravi oli patsientide mediaanvanus 42 aastat, 27% olid naised, 27% olid mitteeuroopiidest rassi, 4% olid ≥ 65 -aastased ja 6%-l oli CD4+ rakkude arv all 350 raku mm^3 kohta; need näitajad olid ravirühmade vahel sarnased.

Uuringu ATLAS-2M esmane tulemusnäitaja oli patsientide osakaal, kellel oli HIV-1 RNA plasmas ≥ 50 koopiat/ml 48. nädalal (ajahetke algoritm ITT-E populatsioonis).

Patsientide osakaalu poolest, kellel oli 48. nädalal HIV-1 RNA plasmas ≥ 50 koopiat/ml (vastavalt 1,7% ja 1,0%), näidati uuringus ATLAS-2M iga kahe kuu järel manustatud kabotegraviir ja rilpiviriini mittehalvemust võrreldes üks kord kuus manustatud kabotegraviir ja rilpiviriiniga. Kohandatud ravierinevus iga kahe kuu järel või üks kord kuus manustatud kabotegraviir ja rilpiviriini rühmade vahel (0,8; 95% CI: -0,6; 2,2), vastas mittehalvemuse kriteeriumitele (95% CI ülemine piir oli alla 4%).

Tabel 6. Uuringute FLAIR ja ATLAS randomiseeritud ravi viroloogilised tulemused 48. nädalal ajahetke analüüs)

	2 kuu järel annustamine (Q8W)	Üks kord kuus annustamine (Q4W)
	N = 522 (%)	N = 523 (%)
HIV-1 RNA ≥ 50 koopiat/ml[†] (%)	9 (1,7)	5 (1,0)
Ravi erinevus % (95% CI)*	0,8 (-0,6; 2,2)	
HIV-1 RNA < 50 koopiat/ml (%)	492 (94,3)	489 (93,5)
Ravi erinevus % (95% CI)*	0,8 (-2,1; 3,7)	
48. nädala punktis viroloogilised andmed puuduvad (%)	21 (4,0)	29 (5,5)
Põhjused		
Uuringu katkestamine kõrvaltoimete või surma tõttu (%)	9 (1,7)	13 (2,5)
Uuringu katkestamine muudel põhjustel ^a (%)	12 (2,3)	16 (3,1)
Uuringus osalemine, kuid andmed puuduvad käesolevas punktis (%)	0	0

* Kohandatud ravieelsete stratifitseerimistegurite järgi.

[†] Sealhulgas patsiendid, kes katkestasid toime puudumise tõttu ja ajal, kui supressiooni ei olnud saavutatud.

N = iga ravirühma patsientide arv, CI = usaldusvahemik, CAR = käesolev viirusvastane ravi.

Tabel 7. Patsientide osakaal, kellel oli HIV-1 RNA plasmas ≥ 50 koopiat/ml 48. nädalal, põhiliste ravieelsete näitajate järgi (ajahetke tulemused)

Ravieelsed tegurid		HIV-1 RNA ≥ 50 koopiat/ml arv/ kokku hinnatud (%)	
		2 kuu järel annustamine (Q8W)	Üks kord kuus annustamine (Q4W)
Ravieelne CD4+ rakkude arv (rakku/mm ³)	< 350	1/35 (2,9)	1/27 (3,7)
	350...< 500	1/96 (1,0)	0/89
	≥ 500	7/391 (1,8)	4/407 (1,0)
Sugu	Mees	4/385 (1,0)	5/380 (1,3)
	Naine	5/137 (3,5)	0/143
Rass	Valgenahaline	5/370 (1,4)	5/393 (1,3)
	Mittevalgenahaline	4/152 (2,6)	0/130
	Mustanahaline/afroameeriklane	4/101 (4,0)	0/90
	Mitemustanahaline/afroameeriklane	5/421 (1,2)	5/421 (1,2)
KMI	< 30 kg/m ²	3/409 (0,7)	3/425 (0,7)
	≥ 30 kg/m ²	6/113 (5,3)	2/98 (2,0)
Vanus (aastates)	< 35	4/137 (2,9)	1/145 (0,7)
	35...< 50	3/242 (1,2)	2/239 (0,8)
	≥ 50	2/143 (1,4)	2/139 (1,4)
Eelnev kokkupuude CAB/RPV kombinatsiooniga	Puudub	5/327 (1,5)	5/327 (1,5)
	1...24 nädalat	3/69 (4,3)	0/68
	> 24 nädalat	1/126 (0,8)	0/128

KMI = kehamassiindeks

Uuringus ATLAS-2M ei olnud esmase tulemusnäitaja ravierinevused ravieelsete näitajate (CD4+ lümfotsüütide arv, sugu, rass, KMI, vanus ja eelnev kokkupuude kabotegraviiri/rilpiviriiniga) lõikes kliiniliselt olulised.

96. nädala efektiivsustulemused on kooskõlas esmase tulemusnäitaja 48. nädala tulemustega. Iga 2 kuu järel manustatud kabotegraviir pluss rilpiviriini süstete puhul täheldati mittehalvemust võrreldes igakuiselt manustatud kabotegraviiri ja rilpiviriiniga. Uuritavate osakaal, kellel oli 96. nädalal plasma HIV-1 RNA ≥ 50 koopiat/ml, oli iga 2 kuu järel manustatud kabotegraviir pluss rilpiviriini (n=522) ja igakuiselt manustatud kabotegraviiri ja rilpiviriini (n=523) puhul vastavalt 2,1% ja 1,1% (kohandatud ravierinevus iga 2 kuu järel ja igakuiselt manustatud kabotegraviir pluss rilpiviriini puhul [1,0; 95% CI: -0,6; 2,5]). Uuritavate osakaal, kellel oli 96. nädalal plasma HIV-1 RNA <50 koopiat/ml, oli iga 2 kuu järel manustatud kabotegraviir pluss rilpiviriini ja igakuiselt manustatud kabotegraviir pluss

rilpiviriini puhul vastavalt 91% ja 90,2% (kohandatud ravierinevus iga 2 kuu järel ja igakuiselt manustatud kabotegraviir pluss rilpiviriini puhul [0,8; 95% CI: -2,8; 4,3]).

152. nädala efektiivsustulemused on kooskõlas esmase tulemusnäitaja 48. ja 96. nädala tulemustega. Iga 2 kuu järel manustatud kabotegraviir pluss rilpiviriini süstete puhul täheldati mittehalvemust võrreldes igakuiselt manustatud kabotegraviiri ja rilpiviriiniga. ITT analüüsi põhjal oli uuritavate osakaal, kellel oli 152. nädalal plasma HIV-1 RNA ≥ 50 koopiat/ml, iga 2 kuu järel manustatud kabotegraviir pluss rilpiviriini (n=522) ja igakuiselt manustatud kabotegraviir pluss rilpiviriini (n=523) puhul vastavalt 2,7% ja 1,0% (kohandatud ravierinevus iga 2 kuu järel ja igakuiselt manustatud kabotegraviir pluss rilpiviriini puhul [1,7; 95% CI: 0,1; 3,3]). ITT analüüsi põhjal oli uuritavate osakaal, kellel oli 152. nädalal plasma HIV-1 RNA < 50 koopiat/ml, iga 2 kuu järel manustatud kabotegraviir pluss rilpiviriini ja igakuiselt manustatud kabotegraviir pluss rilpiviriini puhul vastavalt 87% ja 86% (kohandatud ravierinevus iga 2 kuu järel ja igakuiselt manustatud kabotegraviir pluss rilpiviriini puhul [1,5; 95% CI: -2,6; 5,6]).

Post hoc analüüsid

III faasi uuringute (ATLAS 96 nädalat, FLAIR 124 nädalat ja ATLAS-2M 152 nädalat) mitme muutujaga koondanalüüsides uuriti erinevate tegurite mõju CVF-i riskile. Ravieelsete tegurite analüüs (*baseline factors analysis*, BFA) uuris ravieelseid viiruse ja patsientide näitajaid ja annustamisskeemi ning mitme muutujaga analüüs (*multivariable analysis*, MVA) hõlmas ravieelseid tegureid ja ravijärgsete prognoositud ravimi plasmakontsentratsioonide mõju kinnitatud viirusvastase raviga ebaõnnestunud (*confirmed virologic failure*, CVF) patsientidel mitme muutuja valikuga regressioonimudeliga. Pärast kokku 4291 isikuaastat oli kohandamata CVF-i esinemismäär 0,54 100 isikuaasta kohta; teatati 23 CVF-ist (1,4% nimetatud uuringutes osalenud 1651 isiku seas).

BFA näitas, et rilpiviriini resistentsusmutatsioonid (esinemismäär suhe IRR=21,65; $p<0,0001$), HIV-1 alatüüp A6/A1 (IRR=12,87; $p<0,0001$) ja kehamassiindeks (IRR=1,09 1-ühikulise suurenemise kohta, $p=0,04$; ≥ 30 kg/m² IRR=3,97; $p=0,01$) olid seotud CVF-iga. Teistel muutujatel, sh Q4W või Q8W annustamine, naissugu või CAB/INSTI resistentsusmutatsioonid, ei olnud olulist seost CVF-iga. Vähemalt kahe järgmise põhilise ravieelse teguri kombinatsioon oli seotud CVF-i suurenenud riskiga: rilpiviriini resistentsusega seotud mutatsioonid; HIV-1 alatüüp A6/A1 või KMI ≥ 30 kg/m² (vt tabel 8).

Tabel 8. Viroloogilised tulemused põhiliste ravieelsete tegurite lõikes: rilpiviriini resistentsusega seotud mutatsioon; alatüüp A6/A1¹ ja KMI ≥ 30 kg/m²

Ravieelsed tegurid (arv)	Viirusvastase ravi edukus (%) ²	Kinnitatud viirusvastase ravi ebaõnnestumine (%) 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
KOKKU (95% usaldusintervall)	1231/1431 (86/0) (84,1%; 87,8%)	23/1431 (1,6) ⁶ (1,0%; 2,4%)

¹ HIV-1 alatüübi A1 või A6 klassifikatsioon põhineb Los Alamos National Library paneeli HIV järjestuse andmebaasil (juuni 2020).

² Põhineb FDA RNA < 50 koopiat/ml ajahetke algoritmil 48. nädalal uuringus ATLAS, 124. nädalal uuringus FLAIR, 152. nädalal uuringus ATLAS-2M.

³ Määratletud kui HIV RNA > 200 koopiat/ml kahel järjestikusel määramisel.

⁴ Positiivne prognostiline väärtus (*positive predictive value*, PPV) $< 2\%$; negatiivne prognostiline väärtus (*negative predictive value*, NPV) 98,5%; tundlikkus 34,8%; spetsiifilisus 71,9%.

⁵ PPV 19,3%; NPV 99,1%; tundlikkus 47,8%; spetsiifilisus 96,7%.

⁶ Analüüsi andmestik koos kõigi algtegurite mittepuuduvate ühismuutujatega (kokku 1651 isikust).

Patsientidel, kellel oli vähemalt kaks neist riskifaktoritest, oli CVF-ga patsientide osakaal suurem kui ilma riskifaktorita või ühe riskifaktoriga patsientidel, kusjuures CVF tuvastati 6 patsiendil 24-st [25,0%, 95% CI (9,8%) , 46,7%)], keda raviti iga 2 kuu järel, ja 5/33 patsiendil [15,2%, 95% CI (5,1%, 31,9%)], keda raviti igakuise annustamisskeemiga.

Üleminek muule suukaudsele ART-ile

Kolme kliinilise uuringu (FLAIR, ATLAS-2M ja LATTE-2/uuring 200056) koondandmete retrospektiivses analüüsis kaasati 29 isikut, kes said kabotegraviir pluss rilpiviriini pikatoimelise (*long-acting*, LA) intramuskulaarse (IM) süstimise ajal suukaudset üleminekuravi mediaankestusega 59 päeva (25. ja 75. protsentiil 53-135) muu ART-ga kui kabotegraviir pluss rilpiviriin (alternatiivne suukaudne ülemineku raviskeem). Uuritavate vanuse mediaan oli 32 aastat, 14% olid naised, 31% olid mittevalged, 97% said integraasi inhibiitoril (INI) põhinevat alternatiivset suukaudset üleminekuravi ja 41% said NNRTI-d osana nende alternatiivsest suukaudsest üleminekuravist (sh rilpiviriin 11/12 juhul) ja 62% said NRTI-d. Kolm isikut loobus suukaudse üleminekuravi ajal või vahetult pärast suukaudset üleminekuravi ohutusega mitte-seotud põhjustel. Enamus uuritavatest ($\geq 96\%$) säilitas viroloogilise supressiooni (HIV-1 RNA plasmas < 50 c/ml). Alternatiivse suukaudse ülemineku ajal ja alternatiivse suukaudse ülemineku järgsel perioodil (kuni 2 kabotegraviir pluss rilpiviriini süstimist pärast suukaudset üleminekut) ei täheldatud ühtegi CVF juhtumit (HIV-1 RNA plasmas ≥ 200 c/ml).

Noorukid

Noorukitel pikatoimeline süstitav kabotegraviir kombinatsioonis pikatoimelise rilpiviriini ohutust, taluvust ja farmakokineetikat (FK) on hinnatud käimasolevas I/II faasi mitmekeskuselises avatud mittevõrdlevas uuringus MOCHA (IMPAACT 2017).

Selle uuringu kohordis 2 lõpetasid 144 viroloogilise supressiooni saavutanud noorukit uuringueelse cART-raviskeemi ning said ühe 30 mg kabotegraviiri tableti ja ühe 25 mg rilpiviriini tableti ööpäevas vähemalt 4 nädala jooksul, millele järgnesid iga 2 kuu järel kabotegraviiri süsted (1. ja 2. kuul 600 mg süste ning pärast seda 600 mg süste iga 2 kuu järel) ja rilpiviriini süsted (1. ja 2. kuul 900 mg süste ning pärast seda 900 mg süste iga 2 kuu järel).

Osalejate ravieelne vanuse mediaan oli 15,0 aastat, kehakaalu mediaan 48,5 kg (vahemik: 35,2; 100,9), KMI mediaan 19,5 kg/m² (vahemik: 16,0; 34,3), 51,4% olid naissoost, 98,6% mitte-euroopiidse rassi esindajad ning 4 osalejal oli CD4⁺ rakkude arv väiksem kui 350 rakku/mm³.

Viirusvastast aktiivsust hinnati teisese eesmärgina, kus 139 osalejal 144-st (96,5%) (*snapshot*-algoritm) püsis 24. nädalal viroloogiline supressioon (plasma HIV-1 RNA väärtus < 50 koopiat/ml).

Euroopa Ravimiamet on peatanud kohustuse esitada HIV-1 nakkuse ravis kabotegraviiri õhukese polümeerikattega tablettide ja toimeainet prolungeeritult vabastavate süstesuspensioonidega läbi viidud uuringute tulemusi laste ühe või mitme alarühma kohta. Teavet lastel kasutamise kohta vt lõik 4.2.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Täiskasvanud

Kabotegraviiri farmakokineetika on sarnane tervete ja HIV infektsiooniga patsientide vahel. Kabotegraviiri farmakokineetiline varieeruvus on mõõdukas kuni suur. I faasi uuringutes jäid tervetel patsientidel indiviidide vahelised CVb% näitajad AUC, C_{max} ja C_{tau} vahemikku 26...34% kõigi tervetega uuringutes ning HIV-1 infektsiooniga patsientidega uuringutes vahemikku 28...56%. Indiviidi varieeruvus (CVw%) oli väiksem kui indiviidide vaheline varieeruvus.

Tabel 9. Farmakokineetilised parameetrid üks kord ööpäevas suukaudselt manustatud kabotegraviiri järel täiskasvanud osalejatel

Annustamisetapp	Annustamisskeem	Geomeetriline keskmine (5.; 95. protsentiil) ^a		
		AUC _(0-tau) ^b (µg•h/ml)	C _{max} (µg/ml)	C _{tau} (µg/ml)
Suukaudne sissejuhatav ravi ^c	30 mg üks kord ööpäevas	145 (93,5; 224)	8,0 (5,3; 11,9)	4,6 (2,8; 7,5)

- ^a Farmakokineetiliste parameetrite väärtused koondatud uuringute FLAIR ja ATLAS individuaalse *post hoc* analüüsi põhjal kabotegraviiri populatsiooni farmakokineetika mudeliga (n = 581)
- ^b tau on annustamisintervall: 24 tundi suukaudse manustamise korral.
- ^c Suukaudse sissejuhatava ravi farmakokineetiliste parameetrite väärtused tähistavad stabiilset olekut.

Imendumine

Kabotegraviir imendub kiiresti pärast tabletina suukaudset manustamist mediaanse T_{max} väärtusega 3 tundi. Üks kord ööpäevas annustamisel saavutatakse farmakokineetiline püsiseisund 7. päevaks. Kabotegraviiri võib manustada koos toiduga või ilma. Toiduga manustamisel suurenes kabotegraviiri imendumine. Kabotegraviiri biosaadavus oleneb toidu koostisest: suure rasvasisaldusega toidud suurendasid kabotegraviiri $AUC_{(0-\infty)}$ väärtust 14% võrra ja C_{max} -i väärtust 14% võrra võrreldes tühja kõhu tingimustega. Antud muutused ei ole kliiniliselt olulised. Kabotegraviiri absoluutset biosaadavust ei ole kindlaks määratud.

Jaotumine

In vitro andmete põhjal seondub kabotegraviir tugevalt (> 99%) inimese plasmavalkudega. Suukaudsete tablettide manustamise järel oli keskmine näiline jaotusruumala (V_z/F) plasmas 12,3 l. Inimestel on hinnanguline kabotegraviiri plasma V_c/F 5,27 l ja V_p/F oli 2,43 l. Käesolevad mahu hinnangud koos oodatava suure biosaadavusega viitavad võimalusele, et kabotegraviir jaotub osaliselt ekstratsellulaarruumis.

Kabotegraviiri leidub naiste ja meeste genitaaltraktis. Emakakaela- ja tupekoe ning plasma suhte mediaanväärtused olid vahemikus 0,16...0,28 ning pärasoolekoe ja plasma suhte mediaanväärtus oli ≤0,08 ühekordse 400 mg intramuskulaarse annuse järel manustatuna 4., 8. ja 12. nädalal.

Kabotegraviiri leidub liikvoris. HIV infektsiooniga patsientidel, keda raviti kabotegraviiri + rilpiviiriini süstidega, oli kabotegraviiri liikvori ja plasmakontsentratsioonide suhe [mediaan (vahemik)] (n = 16) 0,003 (vahemik: 0,002...0,004) üks nädal pärast püsiseisundis pikatoimelise kabotegraviiri (Q4W või Q8W) annust. Kooskõlas kabotegraviiri ravikontsentratsioonidega liikvoris oli liikvori HIV-1 RNA (n = 16) < 50 koopiat/ml 100% patsientidest ja < 2 koopiat/ml 15/16 (94%) patsiendil. Samas ajapunktis oli plasma HIV-1 RNA (n = 18) < 50 koopiat/ml 100% patsientidest ja < 2 koopiat/ml 12 patsiendil (66,7%) 18-st.

In vitro ei olnud kabotegraviir orgaanilise anioone transportiva polüpeptiidi (OATP) 1B1, OATP1B3, OATP2B1, ega orgaanilise katioonide transporter (OCT1) substraat.

Biotransformatsioon

Kabotegraviir metaboliseeritakse peamiselt UGT1A1 kaudu ja vähemal määral UGT1A9 kaudu. Kabotegraviir on peamine plasmas tsirkuleeriv ühend, moodustades > 90% plasma kogu radiosüsiniku mahust. Uuringud inimestel on näidanud, et suu kaudu manustamise järel eritatakse kabotegraviir peamiselt metabolismi kaudu; muutumatul kujul kabotegraviiri neerude kaudu eritamine on vähene (< 1% annusest). Kogu suukaudsest kabotegraviiri annusest eritatakse 47% muutumata kujul väljaheidetega. Ei ole teada, kas see on tingitud imendumata ravimist või glükuroniidkonjugaadina eritumisest sapi kaudu, mis võib edasi laguneda soolestiku lähteühenditeks. Kabotegraviiri leiti kaksteistsõrmiksoole sapiproovidest. Samuti leiti osades ja mitte kõigis kaksteistsõrmiksoole sapiproovides glükuroniidi metaboliite. Kogu suukaudsest annusest eritatakse 27% uriiniga, peamiselt glükuroniidi metaboliidi kujul (75% uriini radioaktiivsusest, 20% koguannusest).

Kabotegraviir ei ole järgmiste ensüümide ja transporterite kliiniliselt oluline inhibiitor: CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4, UGT1A1, UGT1A3, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9, UGT2B4, UGT2B7, UGT2B15 ja UGT2B17, P-gp, BCRP, sapisoola eksportpump (*bile salt export pump*, BSEP), OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3, mitme ravimi ja toksiinide ekstrusiooni transporter (*multidrug and toxin extrusion transporter*, MATE) 1, MATE 2-K, mitme ravimi suhtes resistentne valk (*multidrug resistance protein*, MRP) 2 või MRP4.

Eritumine

Kabotegraviiri keskmine poolväärtusaeg on 41 h ja näiline kliirens (CL/F) on 0,21 l tunni kohta.

Polümorfismid

Tervete ja HIV infektsiooniga patsientide metaanalüüsis leiti HIV infektsiooniga UGT1A1 genotüübiga patsientidel, kelle kabotegraviiri metaboliseerimise võime oli halvenenud, püsiseisundi kabotegraviiri näitajate AUC, $C_{\max}$ -i ja C_{tau} 1,3- kuni 1,5-kordne suurenemine võrreldes patsientidega, kelle genotüüp oli seotud normaalse metabolismiga UGT1A1 kaudu. Neid erinevusi ei loeta kliiniliselt olulisteks. UGT1A1 polümorfismiga patsientidel ei ole annuse kohandamine vajalik.

Patsientide erirühmad

Sugu

Populatsiooni farmakokineetilisel analüüsil ei avaldanud sugu kliiniliselt olulist mõju kabotegraviiri ekspositsioonile, seega ei ole soo põhjal annust vaja kohandada.

Rass

Populatsiooni farmakokineetilisel analüüsil ei avaldanud rass kliiniliselt olulist mõju kabotegraviiri ekspositsioonile, seega ei ole rassi põhjal annust vaja kohandada.

Kehamassiindeks (KMI)

Populatsiooni farmakokineetilisel analüüsil ei avaldanud KMI kliiniliselt olulist mõju kabotegraviiri ekspositsioonile, seega ei ole KMI põhjal annust vaja kohandada.

Eakad

Populatsiooni farmakokineetilisel analüüsil ei avaldanud vanus kliiniliselt olulist mõju kabotegraviiri ekspositsioonile. Kabotegraviiri farmakokineetika kohta > 65-aastastel patsientidel on andmeid piiratud koguses.

Neerukahjustus

Kliiniliselt olulisi farmakokineetilisi erinevusi raske neerukahjustusega (kreatiniini kliirens ≥ 15 kuni < 30 ml/min, ei saanud dialüüsi) patsientidel võrreldes samaväärsete tervetega ei täheldatud. Kerge, mõõduka või raske neerupuudulikkusega (ei saa dialüüsi) patsientidel ei ole annuse kohandamine vajalik. Kabotegraviiri ei ole uuritud patsientidel, kes saavad dialüüsi.

Maksakahjustus

Kliiniliselt olulisi farmakokineetilisi erinevusi mõõduka maksakahjustusega patsientidel võrreldes samaväärsete tervetega ei täheldatud. Kerge kuni keskmise maksakahjustusega (Child-Pugh' klass A või B) patsientidel ei ole annuse kohandamine vajalik. Raske maksakahjustuse (Child-Pugh' klass C) mõju kabotegraviiri farmakokineetikale ei ole uuritud.

Noorukid

Populatsiooni samaaegsetes farmakokineetilistes analüüsides ei ilmnenud ravimi ekspositsiooni kliiniliselt olulisi erinevusi kabotegraviiri arendusprogrammis osalenud noorukite (vähemalt 12 aasta vanused ja kehakaaluga 35 kg või enam) ning HIV-infektsiooniga ja -infektsioonita täiskasvanute vahel, seetõttu ei ole ≥ 35 kg kaaluvatel noorukitel annuse kohandamine vajalik.

Tabel 10 Farmakokineetilised parameetrid pärast kabotegraviiri suukaudset manustamist üks kord ööpäevas uuringus osalenud noorukitel vanuses 12 kuni alla 18 aastat (≥ 35 kg)

Annustamisetapp	Annustamisskeem	Geomeetriline keskmine (5.; 95. protsentiil) ^a		
		AUC _(0...tau) ^b ($\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$)	C _{max} ($\mu\text{g/ml}$)	C _{tau} ($\mu\text{g/ml}$)
Suukaudne sissejuhatav ravi ^c	30 mg üks kord ööpäevas	203 (136; 320)	11 (7,4; 16,6)	6,4 (4,2; 10,5)

^a Farmakokineetiliste (FK) parameetrite väärtused põhinesid populatsiooni FK mudelitest saadud individuaalsetel *post-hoc* tulemustel nii HIV-1 infektsiooniga 35,2...98,5 kg kaaluvate noorukite populatsioonis (n = 147) kui ka 39,9...167 kg kaaluvate HIV-infektsioonita noorukite populatsioonis (n = 62).

^b tau on annustamisintervall: 24 tundi suukaudse manustamise korral.

^c Suukaudse sissejuhatava ravi farmakokineetiliste parameetrite väärtused tähistavad tasakaaluseisundit.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Kartsinogenees ja mutagenees

Kabotegraviir ei olnud mutageenne ega klastogeenne *in vitro* analüüsidest bakteritel ega imetajate rakukultuuris ning *in vivo* mikrotuumade test närilistel oli negatiivne. Hiirtel ja närilistel ei täheldatud kabotegraviiri pikaajalistes uuringutes kantserogeenset toimet.

Reproduktiivtoksilisuse uuringud

Rottidel, keda raviti suukaudse kabotegraviiri annusega kuni 1000 mg/kg ööpäevas (> 20 korda suurem ekspositsioon kui maksimaalne inimestele soovitatav annus), ei täheldatud toimet isas- ega emasloomade viljakusele.

Loomade embrüo ja loote arengu uuringutes, kus tiinetele küülikutele manustati kabotegraviiri suu kaudu kuni emasloomale toksilise annuseni 2000 mg/kg ööpäevas (0,66 korda suurem ekspositsioon kui maksimaalne inimesele soovitatav annus) või tiinetele rottidele annuses kuni 1000 mg/kg ööpäevas (> 30 korda suurem ekspositsioon kui maksimaalne inimesele soovitatav annus), ei leitud mõju arengutulemustele. Rottidel täheldati muutusi loote kasvus (kehakaalu vähenemist) annusega 1000 mg/kg ööpäevas. Tiinete rottide uuringutes leiti, et kabotegraviir läbib platsentat ja on loote kudedes määratav.

Rottidel läbi viidud pre- ja postnataalsetes uuringutes põhjustas kabotegraviir korduvalt hilisemat poegimist ning suurendas surnultsündinud poegade ja neonataalsete surmade esinemist annuse 1000 mg/kg ööpäevas juures (> 30 korda suurem ekspositsioon kui maksimaalne inimesele soovitatav annus). Väiksemat kabotegraviiri annust 5 mg/kg ööpäevas (ligikaudu 10 korda suurem ekspositsioon kui maksimaalne inimesele soovitatav annus) ei seostatud hilinevad poegimise või neonataalsete surmadega. Uuringutes küülikutel ja rottidel ei täheldatud mõju elumusele, kui pojad sündisid keisrilõike teel. Ekspositsiooni suhte tähtsus inimestele ei ole teada.

Korduvannuse toksilisus

Prolongeeritud igapäevase ravi mõju kabotegraviiri suure annusega on hinnatud korduva suukaudse annusega toksilisuse uuringutes rottidel (26 nädalat) ja ahvidel (39 nädalat). Rottidel ja ahvidel, kellele manustati vastavalt suukaudset kabotegraviiri annuses kuni 1000 mg/kg ööpäevas või 500 mg/kg ööpäevas, ei täheldatud ravimiga seotud kõrvaltoimete esinemist.

14- ja 28-päevastes ahvide läbi viidud uuringutes tekkisid seedetraktiga seotud kõrvaltoimed (kehakaalu vähenemine, oksendamine, vedel/vesine väljaheide ja mõõdukas kuni raske dehüdratsioon), mis olid seotud ravimi paikse manustamise, mitte süsteemse toksilisusega.

Kolmekuulises uuringus rottidel, kus kabotegraviiri manustati kord kuus subkutaanse süstina (kuni 100 mg/kg annus); kord kuus intramuskulaarse süstina (kuni 75 mg/kg/ annus) või kord nädalas subkutaanse süstina (100 mg/kg annus), ei leitud kõrvaltoimeid ega uusi toksilisuse sihtmärkelundeid (> 30 korda suurema ekspositsiooni juures kui maksimaalne inimesele soovitatav annus 400 mg intramuskulaarselt).

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti tuum:

Laktoosmonohüdraat,
mikrokristalliline tselluloos (E460),
hüpromelloos (E464),
naatriumtärklisglükolaat,
magneesiumstearaat.

Tableti kate:

Hüpromelloos (E464),
titaandioksiid (E171),
makrogool (E1521).

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

5 aastat

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Valge suure tihedusega polüetüleenist (HDPE) pudel, mis on pitseeritud polüetüleenkattega ja suletud polüpropüleenist lastekindla korgiga. Igas pudelis on 30 õhukese polümeerikattega tabletti.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/20/1481/001

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE / MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 17 detsember 2020

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev:

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:

<https://www.ema.europa.eu>.

II LISA

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava(te) tootja(te) nimi ja aadress

Toimeainet prolongeeritult vabastav süstesuspensioon

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

Õhukese polümeerikattega tabletid

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

Ravimi trükitud pakendi infolehel peab olema vastava ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress.

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2)

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

- **Perioodilised ohutusaruanded**

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

- **Riskijuhtimiskava**

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Ravimiameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

- Täiendavad riskivähendamise meetmed

- Müügilooajärgsed kohustused

Müügilooa hoidja rakendab ettenähtud aja jooksul järgmisi meetmeid:

Kirjeldus	Kuupäev
Müügilooa hoidja viib läbi kohortuuringu (COMBINE-2 uuringu), et koguda andmeid patsientidelt pärast kabotegraviiri ja rilpiviriini pikatoimelise raviskeemi alustamist, et hinnata kliinilist efektiivsust, ravi järgimist, talutavust ja ravi katkestamist. Lisaks jälgitakse uuringuga ravi resistentsust ja ravivastust patsientidel, kes läksid pikatoimelise kabotegraviiri ja rilpiviriini skeemilt üle muule ravile. Müügilooa hoidja esitab igal aastal uuringu vahetulemused ja uuringu lõpptulemused.	September 2026
Müügilooa hoidja viib läbi viieaastase ravimikasutuse uuringu (<i>Drug Utilisation Study</i> , DUS) tavaelu tingimustes. Selle jälgiva kohortuuringu eesmärk on täpsemalt kirjeldada patsiendipopulatsiooni, kes saab rutiinses kliinilises praktikas pikatoimelist kabotegraviiri ja/või rilpiviriini süstetena. Uuringuga hinnatakse antud raviskeemide kasutamise mustreid, järgimist ja turuletulekujärgset efektiivsust ning jälgitakse viirusvastase ravi ebaõnnestumise puhul resistentsust nendel, kelle resistentsuse analüüside tulemused on kättesaadavad. Müügilooa hoidja esitab uuringu vahetulemused igal aastal ja DUS-i lõpptulemused septembriks 2026.	September 2027

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

KARP – 400 MG SÜSTEVEDELIK

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Vocabria 400 mg toimeainet prolongeeritult vabastav süstesuspensioon
kabotegraviir

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks viaal sisaldab 400 mg kabotegraviiri.

3. ABIAINED

Sisaldab mannitooli, polüsorbaati 20, makrogooli ja süstevett.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Toimeainet prolongeeritult vabastav süstesuspensioon.

Sisu: 1 viaal
1 viaali adapter
1 süstal
1 süstlanõel

2 ml

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Avada siit.
Intramuskulaarne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Mitte lasta külmuda

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/20/1481/002

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Põhjendus Braille' mitte lisamiseks

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC:
SN:
NN:

ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VAHEPAKENDIL

ALUS – 400 MG SÜSTEVEDELIK

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Vocabria 400 mg toimeainet prolongeeritult vabastav süstesuspensioon
kabotegraviir

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

3. ABIAINED

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

2 ml

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne Vocabria ettevalmistamist lugege pakendi infolehte.
Intramuskulaarne.

**6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA
KÄTTESAAMATUS KOHAS**

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIK KUSAEG

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

13. PARTII NUMBER

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

VIAALI ETIKETT – 400 MG SÜSTEVEDELIK

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Vocabria 400 mg toimeainet prolongeeritult vabastav süstesuspensioon
kabotegraviir
i.m.

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

2 ml

6. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

KARP – 600 MG SÜSTEVEDELIK

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Vocabria 600 mg toimeainet prolongeeritult vabastav süstesuspensioon
kabotegraviir

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks viaal sisaldab 600 mg kabotegraviiri.

3. ABIAINED

Sisaldab mannitooli, polüsorbaati 20, makrogooli ja süstevett.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Toimeainet prolongeeritult vabastav süstesuspensioon.

Sisu: 1 viaal
1 viaali adapter
1 süstal
1 süstlanõel

3 ml

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Avada siit.
Intramuskulaarne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Mitte lasta külmuda

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/20/1481/003

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Põhjendus Braille' mitte lisamiseks

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

ANDMED, MIS DPEAVAD OLEMA VAHEPAKENDIL

ALUS – 600 MG SÜSTEVEDELIK

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Vocabria 600 mg toimeainet prolongeeritult vabastav süstesuspensioon
kabotegraviir

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

3. ABIAINED

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

3 ml

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne Vocabria ettevalmistamist lugege pakendi infolehte.
Intramuskulaarne.

**6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA
KÄTTESAAMATUS KOHAS**

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKUSAEG

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

13. PARTII NUMBER

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

VIAALI ETIKETT – 600 MG SÜSTEVEDELIK

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Vocabria 600 mg toimeainet prolongeeritult vabastav süstesuspensioon
kabotegraviir
i.m.

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

3 ml

6. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**KARP – TABLETID****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Vocabria 30 mg õhukese polümeerikattega tabletid
kabotegraviir

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 30 mg kabotegraviiri (naatriumisoolana).

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosmonohüdraati (vt pakendi infoleht).

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

30 tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/20/1481/001

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)
--

vocabria

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood
--

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED
--

PC
SN
NN

VAHETUL SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**PUDELI ETIKETT – TABLETID****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Vocabria 30 mg õhukese polümeerikattega tabletid
kabotegraviir

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 30 mg kabotegraviiri (naatriumisoolana).

3. ABIAINED**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

30 tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKUSAEG**

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

ViiV Healthcare BV

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/20/1481/001

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)
--

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood
--

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED
--

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave patsiendile

Vocabria 400 mg toimeainet prolongeeritult vabastav süstesuspensioon kabotegraviir

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Te saate sellele kaasa aidata, teatades ravimi kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Vocabria ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Vocabria kasutamist
3. Kuidas Vocabria süstelahust manustatakse
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Vocabriat säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Vocabria ja milleks seda kasutatakse

Vocabria süstelahus sisaldab toimeainet kabotegraviiri. Kabotegraviir kuulub retroviirusvastaste ainete rühma, mida nimetatakse *integraasi inhibiitoriteks (INI-d)*.

Vocabriat süstitakse HIV (inimese immuunpuudulikkuse viiruse) infektsiooni raviks täiskasvanutele ja noorukitele (vähemalt 12 aasta vanused ja kehakaaluga vähemalt 35 kg), kes saavad ka teist retroviirusvastast ravimit nimega rilpiviriin ja kelle HIV-1 infektsioon on kontrolli all.

Vocabria süsted ei ravi HIV infektsiooni, need hoiavad viirusehulka kehas väiksena. See aitab säilitada CD4 rakkude arvu teie veres. CD4 rakud on teatud tüüpi valged verelibled, mis on tähtsad, et aidata teie organismil viirusega võidelda.

Vocabria süste tehakse alati kombinatsioonis teise retroviirusvastase ravimi süstiga, mida nimetatakse *rilpiviriini süsteks*. Selle ravimi kohta teabe saamiseks vt rilpiviriini pakendi infolehte.

2. Mida on vaja teada enne Vocabria kasutamist

Vocabriat ei tohi teile manustada,

- kui teil on kunagi tekkinud raskekujuline nahalööve, naha mahakoorumine, villid ja/või suuhaavandid;
- kui olete kabotegraviiri või selle ravimi mis tahes koostisosa(de) (loetletud lõigus 6) suhtes **allergiline (ülitundlik)**;
- kui te võtate mis tahes muid ravimeid, sest need võivad mõjutada seda, kuidas Vocabria toimib:
 - **karbamasepiin, okskarbazepiin, fenütoiin, fenobarbitaal** (epilepsiaravimid ja krampihooge ennetavad ravimid);
 - **rifampitsiin või rifapentiin** (teatud bakteriaalsete infektsioonide, nt tuberkuloosivastased ravimid).

➔ Kui te arvate, et see kehtib teie kohta, **pidage nõu oma arstiga**.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Tõsised nahareaktsioonid:

Vocabriaga seoses on väga harva teatatud tõsistest nahareaktsioonidest Stevensi-Johnsoni sündroomist ja toksilisest epidermaalsest nekrolüüsist. Kui te märkate ükskõik milliseid nende tõsiste nahareaktsioonidega seotud sümptomeid, lõpetage Vocabria kasutamine ja otsige viivitamatult arstiabi.

➔ **Lugege teavet** selle infolehe lõigust 4 („Võimalikud kõrvaltoimed“).

Allergilised reaktsioonid

Vocabria sisaldab kabotegraviiri, mis on integraasi inhibiitor. Integraasi inhibiitorid (sh kabotegraviir) võivad põhjustada raskeid allergilisi reaktsioone, mida nimetatakse *ülitundlikkusreaktsioonideks*. Te peate teadma tähtsamaid nähte ja sümptomeid, mida Vocabria kasutamise ajal tähele panna.

➔ **Lugege teavet** selle infolehe lõigust 4.

Maksahaigused, sh B- ja/või C-hepatiit

Öelge oma arstile, kui teil on või on olnud maksahaigusi, sh B- ja/või C-hepatiit. Teie arst võib enne Vocabria kasutama hakkamist hinnata, kui raske teie maksahaigus on.

Jälgige olulisi sümptomeid

Mõnedel HIV infektsiooni vastaseid ravimeid võtvatel inimestel tekivad veel muud seisundid, mis võivad olla raskest.

Te peate teadma olulisemaid nähte ja sümptomeid, mida Vocabria kasutamise ajal tähele panna. Need on:

- infektsiooni sümptomid,
- maksakahjustuse sümptomid.

➔ **Lugege teavet** selle infolehe lõigust 4 („Võimalikud kõrvaltoimed“).

Kui teil tekivad mis tahes infektsiooni või maksakahjustuse sümptomid:

➔ **rääkige kohe oma arstiga**. Ärge kasutage arsti soovituseta teisi infektsiooniravimeid.

Regulaarsed visiidid on tähtsad.

On tähtis, et **lähete kokkulepitud ajal visiidile** Vocabria süsti saama, et hoida HIV infektsioon kontrolli all ja peatada haiguse süvenemine. Kui soovite ravi lõpetada, pidage nõu oma arstiga. Kui saate Vocabria süsti hiljem või kui lõpetate Vocabria kasutamise, peate võtma teisi ravimeid HIV infektsiooni raviks ja viirusresistentsuse tekkeriski vähendamiseks.

Vocabria süste on pikaajalise toimega ravim. Pärast ravi lõpetamist võib pärast viimast süstet 12 kuuks või kauemaks jääda teie organismi veidi kabotegraviiri (Vocabria toimeaine). See väike kogus kabotegraviiri ei kaitse teid viiruse eest ja viirus võib muutuda resistentseks. Kui te saite süste iga kuu, peate alustama teise HIV raviskeemiga ühe kuu jooksul pärast viimast Vocabria süstet, ja kui te saite süste iga kahe kuu tagant, siis kahe kuu jooksul pärast viimast Vocabria süstet.

Lapsed ja noorukid

Seda ravimit ei tohi kasutada alla 12 aasta vanustel lastel ja noorukitel kehakaaluga alla 35 kg, sest seda ei ole nendel patsientidel uuritud.

Muud ravimid ja Vocabria

Teatage oma arstile, kui te kasutate, olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mis tahes muid ravimeid.

Vocabriat ei tohi kasutada koos mõne teise ravimiga. (Vt lõik 2 „Vocabriat ei tohi teile manustada“.)

Mõned ravimid võivad mõjutada Vocabria toimet või suurendada **kõrvaltoimete** tekkevõimalust. Vocabria võib mõjutada teiste ravimite toimet.

Teatage oma arstile, kui te kasutate järgmisi ravimeid:

- **rifabutiin** (mõnede bakteriaalsete infektsioonide, nt tuberkuloosi raviks).
- ➔ **Öelge oma arstile või apteekrile**, kui te võtate seda ravimit. Teie arst võib otsustada, et teile tuleb teha lisakontrolle.

Rasedus ja imetamine

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda:

➔ pidage enne Vocabria süstimist **nõu oma arstiga**.

Rasedus

- **Vocabria kasutamine raseduse ajal ei ole soovitatav.** Kui olete rase, kaalub teie arst vajadusel Vocabria kasulikkust teile ja riske teie lapsele. Kui te kavatsete rasestuda, **rääkige sellest enne oma arstiga**.
- Kui te rasestute, ärge lõpetage visiite Vocabria manustamiseks enne arstiga konsulteerimata.

Imetamine

HIV-positiivsed naised **ei tohi** last rinnaga toita, sest HIV-nakkus võib lapsele rinnapiimaga edasi kanduda.

Ei ole teada, kas Vocabria toimeained erituvad rinnapiima. Siiski on võimalik, et kabotegraviir siiski eritub rinnapiima 12 kuu jooksul pärast viimast Vocabria manustamist.

➔ Kui te imetate või kavatsete imetada, **pidage otsekohe nõu oma arstiga**.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Vocabria võib põhjustada pearinglust ja sel võib olla muid kõrvaltoimeid, mis muudavad teid vähem erksaks.

➔ **Ärge juhtige autot ega töötage masinatega**, kui te ei ole kindel, et see teid ei mõjuta.

Oluline teave Vocabria mõne koostisosa kohta

Vocabria süstelahus sisaldab polüsorbaati. Ravim sisaldab 40 mg polüsorbaati ühes 2 ml annuses. Teavitage oma arsti, kui teil on teadaolevaid allergiaid.

3. Kuidas Vocabria süste manustatakse

Teile manustatakse Vocabriat **süstina** iga kuu või iga kahe kuu tagant koos teise ravimi, rilpiviriini, süstiga. Teie arst annab teile nõu annustamisskeemi kohta.

Meditasiiniõde või arst süstib teile Vocabriat tuharalihasesse (*intramuskulaarne või i.m. süst*).

Ravi alustamisel Vocabriaga võite teie ja teie arst otsustada, kas alustada ravi kabotegraviiri tablettidega või alustada ravi kohe Vocabria süstimisega:

- Kui otsustate ravi alustada tablettidega, soovitab teie arst:
 - võtta üks 30 mg Vocabria tablett ja üks 25 mg rilpiviriini tablett üks kord ööpäevas ligikaudu **ühe kuu jooksul**;
 - pärast seda süstitakse teid **iga kuu või iga kahe kuu järel**.

Esimest kuud Vocabria ja rilpiviriini tablettide võtmisel nimetatakse **sissejuhatavaks perioodiks**. See võimaldab arstil hinnata, kas võib jätkata süstidega.

Süstimis skeem igakuiseks annustamiseks.

	Millal		
Missugune ravim		Esimene süst	Teisest süstist edasi, iga kuu
Vocabria		600 mg süst	400 mg süst iga kuu
Rilpiviriin		900 mg süst	600 mg süst iga kuu

Süstimis skeem iga 2 kuu tagant annustamiseks

Missugune ravim		Millal	
		Esimene ja teine süst, ühe kuu vahega	Kolmandast süstist edasi, iga kahe kuu tagant
Vocabria		600 mg süst	600 mg süst iga kahe kuu järel
Rilpiviriin		900 mg süst	900 mg süst iga kahe kuu järel

Kui Vocabria süst jääb vahele

➔ **Võtke kohe ühendust oma arstiga**, et määrata uus visiit.

On tähtis, et käite regulaarselt kokkulepitud visiitidel, et saada süst HIV infektsiooni kontrolli all hoidmiseks ja peatada haiguse süvenemine. Kui soovite ravi lõpetada, pidage nõu oma arstiga.

Rääkige oma arstiga, kui te arvate, et teil ei ole võimalik saada Vocabria süsti tavapärasel ajal. Teie arst võib soovitada teil võtta selle asemel Vocabria tablette või mõnd muud HIV-ravi, kuni osutub võimalikuks saada uuesti Vocabria süsti.

Kui teile süstitakse Vocabriat rohkem, kui ette nähtud

Seda ravimit manustab teile arst või meditsiiniõde, seega ei ole tõenäoline, et teile manustatakse ravimit liiga palju. Kui te olete mures, rääkige sellest oma arstile või õele.

Ärge lõpetage Vocabria süstide saamist arstiga nõu pidamata.

Käige süstimas nii kaua, kuni teie arst on seda soovitanud. Ärge lõpetage enne, kui teie arst seda teile ütleb. Kui te ravi lõpetate, peate viirusresistentsuse tekkeriski vähendamiseks alustama teise HIV raviskeemiga ühe kuu jooksul pärast viimast Vocabria süsti, kui te saite süste iga kuu, ja kahe kuu jooksul pärast viimast Vocabria süsti, kui te saite süste iga kahe kuu tagant.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Lõpetage Vocabria kasutamine ja otsige viivitamatult arstiabi, kui märkate ükskõik milliseid järgnevalt loetletud sümptomeid:

- punakad tasapinnalised märklauda meenutavad või ringikujulised laigud kehatüvel, mille keskosas on sageli villid, naha mahakoorumine, haavandid suus, neelus, ninas, suguelunditel ja silmades. Nendele tõsistele nahareaktsioonidele võivad eelneeda palavik ja gripilaadsed sümptomid (Stevensi-Johnsoni sündroom, toksiline epidermaalne nekrolüüs). Neid tõsiseid nahareaktsioone esineb väga harva (võivad tekkida **kuni ühel inimesel 10 000-st**).

Allergilised reaktsioonid

Vocabria sisaldab kabotegraviiri, mis on integraasi inhibiitor. Integraasi inhibiitorid (sh kabotegraviir) võivad põhjustada tõsiseid allergilisi reaktsioone, mida nimetatakse ülitundlikkusreaktsioonideks. Ülitundlikkusreaktsioone esineb aeg-ajalt (võivad esineda **kuni 1 inimesel 100-st**).

Kui teil tekivad mis tahes järgmised sümptomid:

- nahareaktsioon (*lööve, nõgestõbi*);
- kehatemperatuuri tõus (*palavik*);
- energiapuudus (*väsimus*);
- turse, vahel näo või suu piirkonnas (*angioödeem*), mis põhjustab hingamisraskust;
- lihase- või liigesevalu.

➔ **Pöörduge kohe oma arsti poole.** Teie arst võib otsustada teha analüüse, et kontrollida teie maksa, neerusid või verd, samuti võib ta otsustada, et peate lõpetama Vocabria kasutamise.

Väga sageli esinevad kõrvaltoimed

Need võivad esineda **rohkem kui 1 inimesel 10-st**:

- peavalu;
- süstekoha reaktsioonid. Kliinilistes uuringutes olid enamik neist üldiselt kerged kuni mõõdukad ja vähenesid aja jooksul. Sümptomite hulka võivad kuuluda:
 - valu (mis võib harva hõlmata mõõduvat kõndimisraskust) ja ebamugavustunne, kõvenenud mass või tükk;
- palavik (*pürekсія*), mis võib ilmned a ühe nädala jooksul pärast süstimist.

Sageli esinevad kõrvaltoimed

Need võivad esineda **kuni 1 inimesel 10-st**:

- depressioon;
- ärevus;
- ebataavalised unenäod;
- magamisraskused (*unetus*);
- peapööritus;
- iiveldus;
- oksendamine;
- kõhuvalu;
- soolegaasid (*kõhupuhitus*);
- kõhulahtisus;
- lööve;
- lihasvalu (*miialgia*);
- energiapuudus (*väsimus*);
- nõrkustunne (*asteenia*);
- üldine halb enesetunne;
- kaalutõus;
- süstekoha reaktsioonid. Kliinilistes uuringutes olid enamik neist üldiselt kerged kuni mõõdukad ja vähenesid aja jooksul. Sümptomite hulka võivad kuuluda: punetus, sügelus, turse, soojatunne, verevalumid (mis võivad hõlmata värvimuutust või vere kogunemist naha alla).

Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed

Need võivad esineda **kuni 1 inimesel 100-st**:

- enesetapukatse ja enesetapumõtted (eriti patsientidel, kellel on varem esinenud depressiooni või vaimse tervise probleeme);
- allergiline reaktsioon (*ülitundlikkus*);
- nõgestõbi (*urtikaaria*);
- turse, vahel näo või suu piirkonnas (*angioödeem*), mis põhjustab hingamisraskust;
- unisus;
- uimasustunne süste ajal või pärast seda. See võib põhjustada minestamist;
- maksakahjustus (nähud võivad olla naha ja silmavalgete kollasus, isupuudus, sügelus, mao tundlikkus, heleda värvusega väljaheide või ebataavaliselt tume uriin);
- muutused vereproovi maksanäitajates (*transaminaaside* või *bilirubiinisalduse* suurenemine);
- süstekoha reaktsioonid. Kliinilistes uuringutes olid enamik neist üldiselt kerged kuni mõõdukad ja vähenesid aja jooksul. Sümptomite hulka võivad kuuluda: tuimus, vähene veritsus, abtss (mäda kogunemine) või tselluliit (kuumatus, turse või punetus).

Muud kõrvaltoimed, mis võivad vereanalüüsis ilmneda

- lipaasisalduse suurenemine (pankrease toodetud aine)

Muud võimalikud kõrvaltoimed

HIV vastu Vocabria ja rilpiviriiniga ravi saavatel inimestel võivad tekkida ka teised kõrvaltoimed.

Pankreatiit

Kui teil tekib tugev kõhuvalu, siis võib see olla põhjustatud pankrease põletikust (pankreatiidist).

➔ **Rääkige oma arstiga**, eriti kui valu levib või süveneb.

Infektsiooni ja põletiku sümptomid

Kaugelearenenud HIV infektsiooniga (AIDS) inimestel on nõrk immuunsüsteem ja neil tekivad suurema tõenäosusega rasked infektsioonid (*oportunistlikud infektsioonid*). Raviga alustamisel muutub immuunsüsteem tugevamaks ja keha hakkab infektsioonidega võitlema.

Infektsiooni ja põletiku sümptomid võivad tekkida, kui:

- vanad varjatud infektsioonid ägenevad, kui keha hakkab nendega võitlema;
- immuunsüsteem ründab keha terveid kudesid (*autoimmuunsed häired*);

autoimmuunsed häired võivad tekkida mitu kuud pärast seda, kui alustate HIV infektsiooni vastast ravi.

Sümptomite hulka võivad kuuluda:

- **lihasnõrkus** ja/või **lihasvalu**;
- **liigesevalu** või **turse**;
- **nõrkus**, mis algab kätest ja jalgadest ning liigub mööda keha edasi;
- **südamepekslemine** või **treemor**;
- **hüperaktiivsus** (liigne rahutus ja liigutused).

Kui teil tekivad mis tahes infektsiooni sümptomid:

➔ **rääkige kohe oma arstiga**. Ärge kasutage arsti soovituseta teisi infektsiooniravimeid.

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada **riikliku teavitussüsteemi** ([vt V lisa](#)) **kaudu**. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Vocabriat säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud etiketil ja karbil pärast „EXP“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Mitte lasta külmuda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Vocabria sisaldab

- Toimeaine on kabotegraviir.

Üks 2 ml viaal sisaldab 400 mg kabotegraviiri.

Teised koostisosad on:

mannitool (E421),
polüsorbaat 20 (E432),
makrogool (E1521),
süstevesi.

Kuidas Vocabria välja näeb ja pakendi sisu

Kabotegraviiri toimeainet prolongeeritult vabastav süstesuspensioon on kummikorgiga pruunis klaasviaalis. Pakend sisaldab ka 1 süstalt, 1 viaali adapterit ja 1 süstlanõela.

Müügiloa hoidja

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

Tootja

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

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

België/Belgique/Belgien

ViiV Healthcare srl/bv
Tél/Tel: + 32 (0) 10 85 65 00

България

ViiV Healthcare BV
Тел.: + 359 80018205

Česká republika

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

Lietuva

ViiV Healthcare BV
Tel: + 370 80000334

Luxembourg/Luxemburg

ViiV Healthcare srl/bv
Belgique/Belgien
Tél/Tel: + 32 (0) 10 85 65 00

Magyarország

ViiV Healthcare BV
Tel.: + 36 80088309

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

ViiV Healthcare BV
Tel: + 372 8002640

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

ViiV Healthcare BV
Tel: + 385 800787089

Ireland

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

Ísland

Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

ViiV Healthcare BV
Τηλ: + 357 80070017

Latvija

ViiV Healthcare BV
Tel: + 371 80205045

Malta

ViiV Healthcare BV
Tel: + 356 80065004

Nederland

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

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

ViiV Healthcare BV
Tel: + 40 800672524

Slovenija

ViiV Healthcare BV
Tel: + 386 80688869

Slovenská republika

ViiV Healthcare BV
Tel: + 421 800500589

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Infoleht on viimati uuendatud {KK/AAAA}.

Muud teabeallikad

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <https://www.ema.europa.eu>

Järgmine teave on ainult tervishoiutöötajatele.

Vocabria 2 ml süsti kasutusjuhend

Ülevaade

Täieliku annuse manustamiseks on vaja teha kahte süstet: **VOCABRIA ja rilpiviriin** 2 ml kabotegraviiri ja 2 ml rilpiviriini.

Kabotegraviir ja rilpiviriin on suspensioonid, mis ei vaja edasist lahjendamist ega manustamiskõlblikuks muutmist. Mõlema ravimi ettevalmistamise etapid on samad. Süstesuspensiooni valmistamisel järgige hoolikalt neid juhiseid, et vältida lekkimist.

Kabotegraviir ja rilpiviriin on ette nähtud ainult intramuskulaarseks manustamiseks. Mõlemad süsted tuleb manustada tuharalihasesse.

Märkus. Soovitav on tuharalihase ventraalne piirkond. **Manustamise järjekord ei ole tähtis.**



Säilitamisteave

Mitte lasta külmuda.

Pakend sisaldab

- 1 viaal kabotegraviiri
- 1 viaali adapter
- 1 süstal
- 1 süstlanõel (0,65 mm, 38 mm [23 G])

Võtke arvesse patsiendi kehaehitust ja valige meditsiinilistel kaalutlustel sobiva pikkusega nõel.

Kabotegraviiri

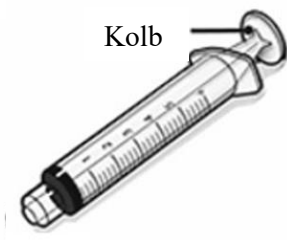


Viaali kate
(kummist
punnkork
katte all)

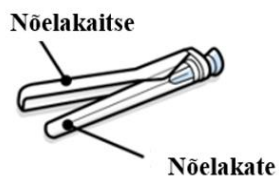
Viaali adapter



Süstal



Süstlanõel



Samuti vajate

- Mittesteriilseid kindaid
 - 2 alkoholiga immutatud vatitampooni
 - 2 marlitampooni
 - Sobivat teravate esemete kogumiskonteinerit
- Veenduge, et rilpiviriini pakend on käepärast, enne kui alustate süstimist.



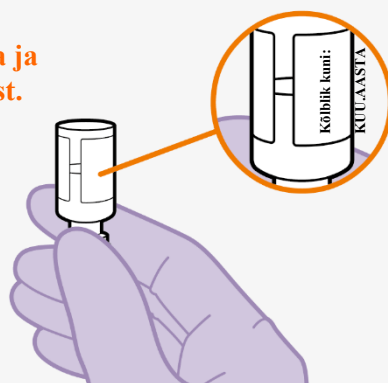
1 rilpiviriini 2 ml pakend



Ettevalmistamine

1. Kontrollige viaali.

Kontrollige
kõlblikkusaega ja
ravimi välimust.



- Veenduge, et kõlblikkusaeg ei ole möödunud.
- Kontrollige viaali kohe. Kui täheldate vöörosakesi, siis ärge ravimit kasutage.

Märkus. Kabotegraviiri viaal on pruuni värvi klaasist.

Ärge kasutage pärast kõlblikkusaja lõppu.

2. Oodake 15 minutit.

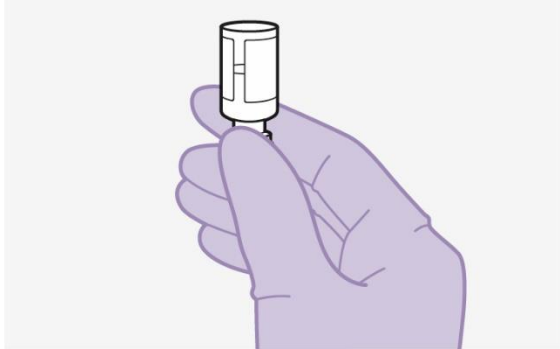
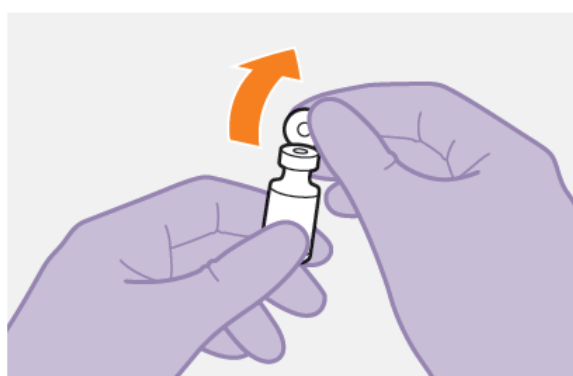
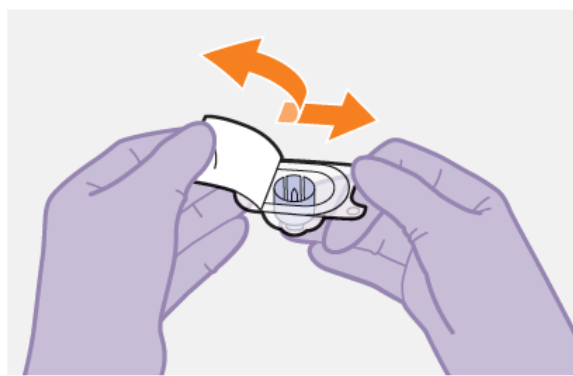


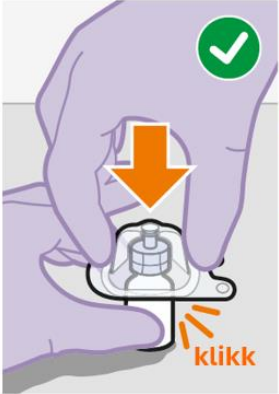
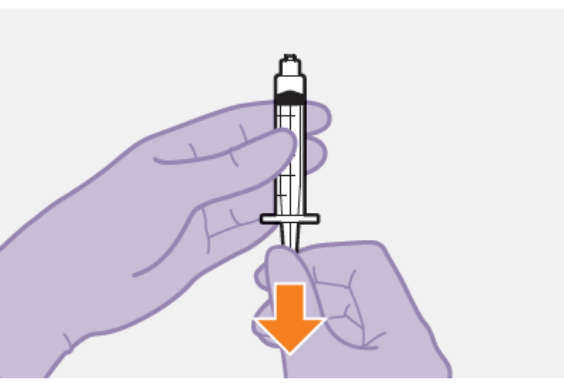
Oodake 15
minutit.

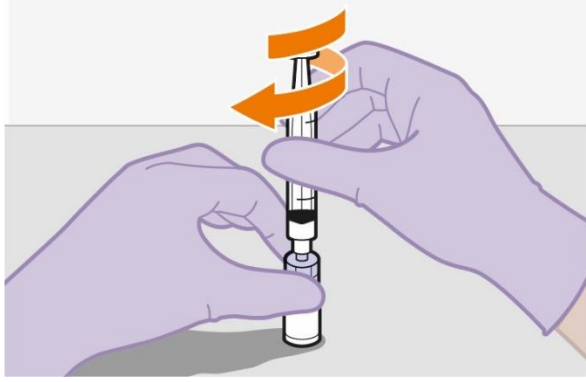
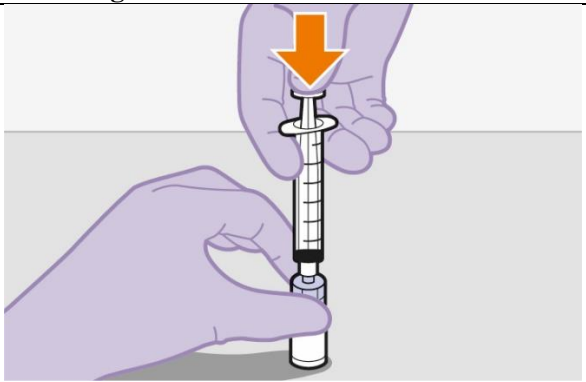
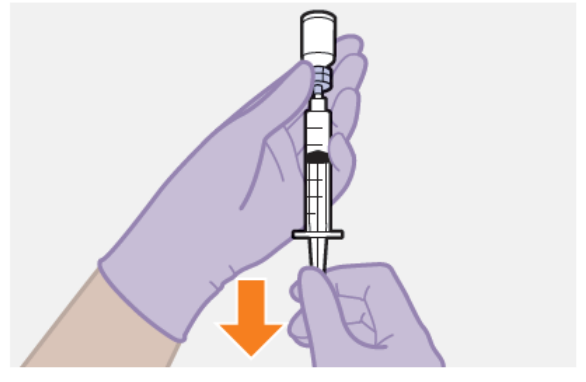


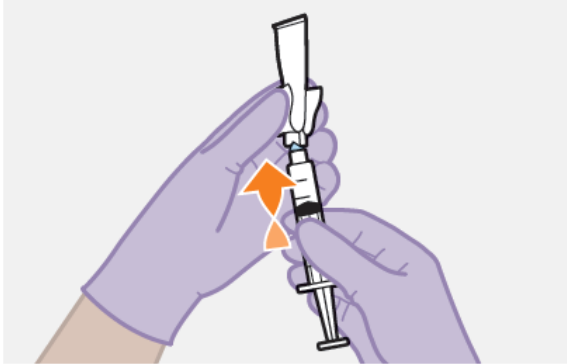
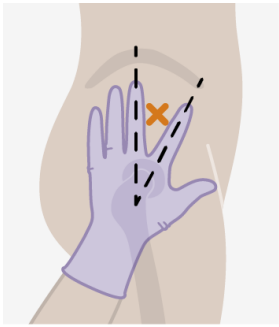
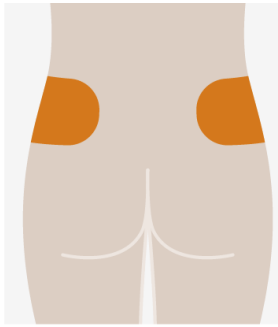
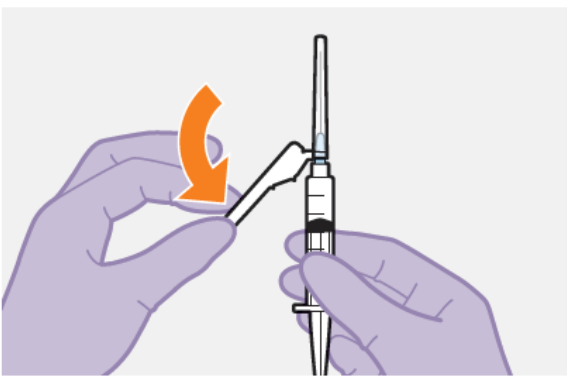
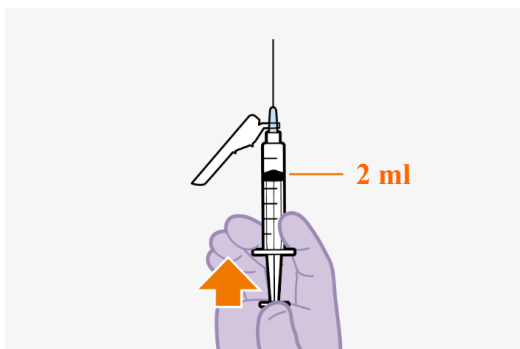
- Kui pakendit säilitati külmikus, võtke see välja ja oodake vähemalt 15 minutit enne süstimist, et ravim saavutaks toatemperatuuri.

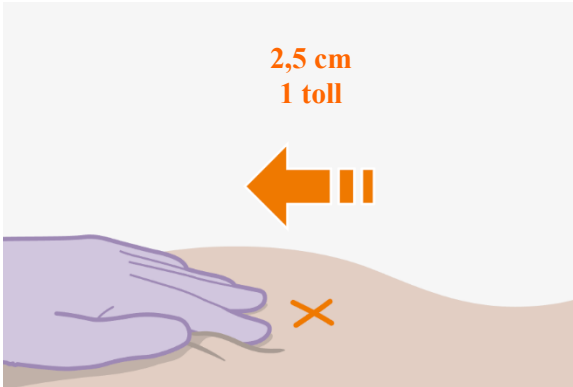
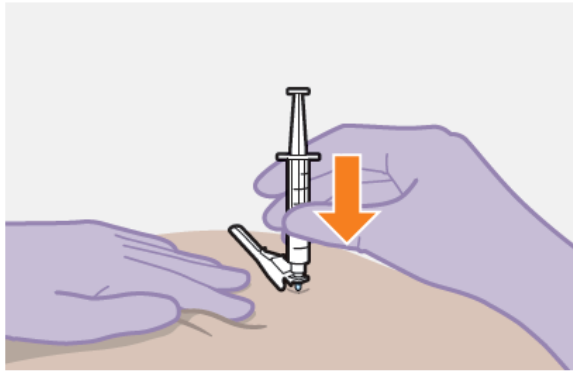
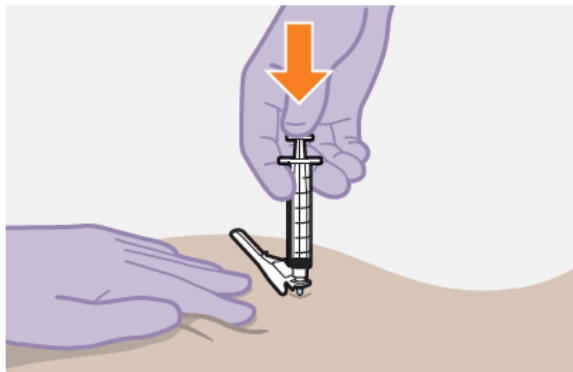
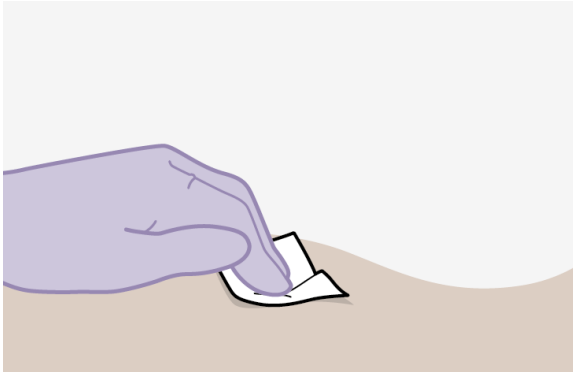
3. Loksutage tugevasti.

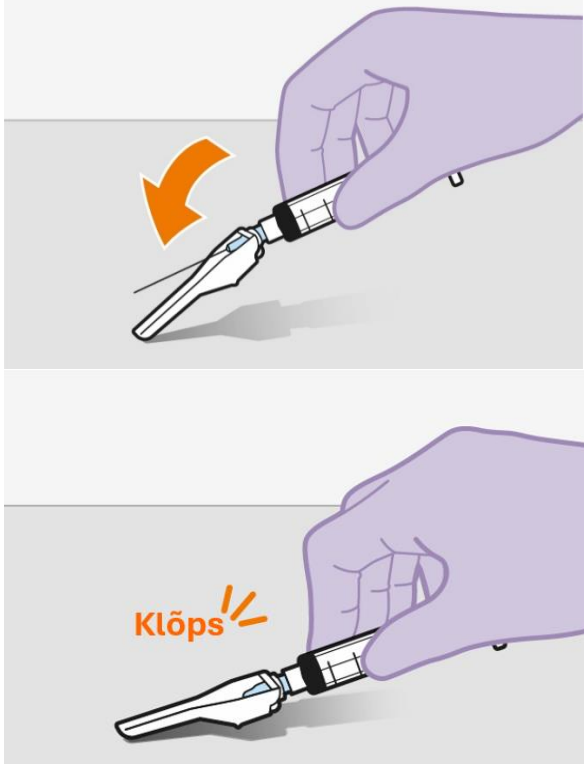
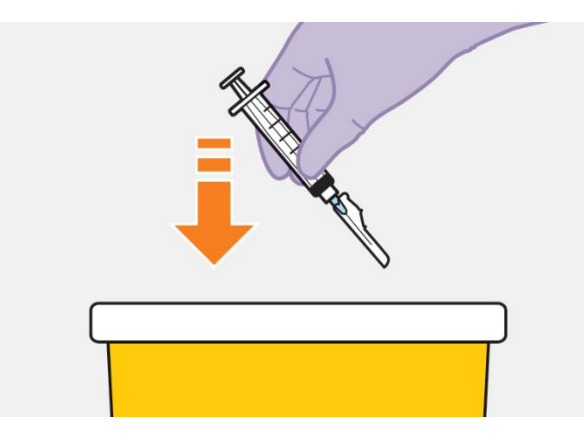
	• Hoidke viaali kindlalt ja loksutage tugevasti 10 sekundit, nagu joonisel on näidatud. •
4. Kontrollige lahust.	
	• Pöörake viaal ümber ja kontrollige suspensiooni segunemist. See peab olema ühtlane. Kui suspensioon ei ole ühtlane, loksutage viaali uuesti. • See on normaalne, kui näete ravimis väikseid õhumulle. Märkus: Viaali ettevalmistuse järjekord ei ole oluline.
5. Eemaldage viaalilt kate.	
	• Eemaldage viaalilt kate. • Puhastage kummikork alkoholiga immutatud tampooniga. Ärge puudutage kummikorki pärast selle puhastamist millegagi.
6. Avage viaali adapter.	
	• Tõmmake lahti viaali adapteri pakendi paberist kate. Märkus. Ärge võtke adapterit järgmiseks etapiks pakendist välja. Adapter ei kuku välja, kui selle pakend tagurpidi pöörata.
7. Kinnitage viaali adapter.	

 	• Asetage viaal tasasele pinnale. • Suruge viaali adapter otse viaalile, nagu on näidatud joonisel. • Viaali adapter peab kindlalt kohale kinnituma.
8. Eemaldage pakend. 	• Eemaldage viaaliadapteri pakend, nagu näidatud.
9. Valmistage ette süstal. 	• Võtke süstal pakendist välja. • Tõmmake süstlasse 1 ml õhku. See muudab vedeliku süstlasse tõmbamise kergemaks.

10. Kinnitage süstal. 	• Hoidke viaali adapterit ja viaali kindlalt paigal, nagu on näidatud joonisel. • Keerake süstal tugevasti viaali adapterile.
11. Suruge kolbi. 	• Lükake kolb lõpuni, et suruda õhk viaali.
12. Tõmmake annus aeglaselt süstlasse. 	• Pöörake süstal ja viaal ümber ning tõmmake süstlasse nii palju vedelikku kui võimalik. Süstlas võib olla rohkem vedelikku, kui on vajalik annus. Märkus. Lekke vältimiseks hoidke süstalt püsti.
13. Eemaldage süstal. 	• Lekke vältimiseks hoidke süstla kolbi kindlalt paigal, nagu näidatud. On normaalne tunda mõningast vasturõhku. • Keerake süstal viaali adapterilt maha, hoides viaali adapterit, nagu on näidatud joonisel. Märkus.. Veenduge, et kabotegraviiri suspensioon oleks ühtlane ja valge kuni kergelt roosakas.
14. Kinnitage nõel.	

	• Avage nõela pakend, et paljastada nõela ühenduskoht. • Hoides süstalt püstasendis, keerake süstal kindlalt nõelale. • Eemaldage nõelalt pakend.
Süst	
15. Valmistage ette süstekoht.	
 Ventrogluteaalne  Dorsogluteaalne	Süstid tuleb teha tuharalihasesse. Valige süsti jaoks süstekoht. • Ventrogluteaalne (soovitav) • Dorsogluteaalne (ülemine välimine neljandik) Märkus. Ainult intramuskulaarseks manustamiseks. Mitte süstida intravenoosselt.
16. Eemaldage kate.	
	• Eemaldage nõelalt nõelakaitse. • Võtke nõelalt plastkate ära.
17. Eemaldage liigne vedelik.	
	• Hoidke süstalt nii, et nõel oleks suunatud ülespoole. Suruge kolbi 2 ml annuse märgini, et eemaldada liigne vedelik ja õhumullid. Märkus. Puhastage süstekoht alkoholis immutatud tampooniga. Laske nahal enne süstimist kuivada.
18. Pingutage nahka.	

	Süstekohast ravimi lekkimise vähendamiseks asutage z süstimistehnikat. • Tõmmake süstekoha nahka pingule umbes 2,5 cm võrra. • Hoidke nahka selles asendis kogu süstimise aja.
19. Sisestage nõel. 	• Sisestage nõelnaha sisse täies pikkuses või piisavalt sügavale, et see ulatuks lihasesse.
20. Süstige annus. 	• Hoides nahka pingul, suruge kolb aeglaselt lõpuni. • Veenduge, et süstal oleks tühi. • Tõmmake nõel välja ja vabastage nahk kohe.
21. Hinnake süstekohta. 	• Suruge marlitampooniga süstekohtale . • Veritsuse korral võib kasutada väikest plaastrit. Ärge masseerige piirkonda.
22. Muutke nõel ohutuks.	

	• Painutage nõelakaitse nõelale. • Vajutage kõva pinnavastu, et lukustada nõelakaitse tagasi kohale. • Nõelakaitse lukustudes kostub klõps.
Pärast süsti	
23. Likvideerige ohutult.	
	• Hävitage kasutatud nõelad, süstlad, viaalid ja viaali adapterid vastavalt kohalikele terviseohutuse nõuetele.
Korrake teise ravimi jaoks.	
	Kui te ei ole veel süstinud mõlemat ravimit, tuleb kasutada rilpiviriini süsti ettevalmistamiseks ja süstimiseks rilpiviriini kohta käivat kasutusjuhendit.
Küsimused ja vastused	
1. Kui kaua võib ravim süstlas olla? Pärast süstlasse tõmbamist tuleb süst mikrobioloogilise saastatusevältimiseks kohe manustada.	

Ravimi kasutusaegne keemilis-füüsikaline stabiilsus on tõestatud 2 tunni jooksul temperatuuril 25 °C.

2. Miks on vaja viaali õhku süstida?

1 ml õhu süstimine viaali hõlbustab annuse süstlasse tõmbamist.

Ilma õhku süstimata võib osa vedelikust tagasi viaali voolata ja süstlasse jääb vähem ravimit kui vaja.

3. Kas ravimite manustamise järjekord on tähtis?

Ei, manustamise järjekord ei ole tähtis.

4. Kui pakendit säilitati külmikus, kas on ohutu viaali kiirem soojendamine toatemperatuurile?

Parim on lasta viaalil loomulikul teel toatemperatuurini soojeneda. Soojendamise kiirendamiseks võite siiski kasutada oma käte soojust.

Ärge kasutage teisi soojendamismeetodeid.

5. Miks on soovitatav ventrogluteaalne manustamine?

Ventrogluteaalne manustamine *gluteus medius*'e lihasesse on soovitatav seetõttu, et see paikneb eemal peamistest närvidest ja veresoontest. Dorsogluteaalne manustamine *gluteus maximus*'e lihasesse on lubatud, kui seda eelistab tervishoiutöötaja. Süsti ei tohi teha ühtegi teise piirkonda.

Pakendi infoleht: teave patsiendile

Vocabria 600 mg toimeainet prolongeeritult vabastav süstesuspensioon kabotegraviir

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Te saate sellele kaasa aidata, teatades ravimi kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Vocabria ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Vocabria kasutamist
3. Kuidas Vocabria süstelahust manustatakse
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Vocabriat säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Vocabria ja milleks seda kasutatakse

Vocabria süstelahus sisaldab toimeainet kabotegraviiri. Kabotegraviir kuulub retroviirusvastaste ainete rühma, mida nimetatakse *integraasi inhibiitoriteks (INI-d)*.

Vocabriat süstitakse HIV (inimese immuunpuudulikkuse viiruse) infektsiooni raviks täiskasvanutele ja noorukitele (vähemalt 12 aasta vanused ja kehakaaluga vähemalt 35 kg), kes saavad ka teist retroviirusvastast ravimit nimega rilpiviriin ja kelle HIV-1 infektsioon on kontrolli all.

Vocabria süsted ei ravi HIV infektsiooni, need hoiavad viirusehulka kehas väiksena. See aitab säilitada CD4 rakkude arvu teie veres. CD4 rakud on teatud tüüpi valged verelibled, mis on tähtsad, et aidata teie organismil viirusega võidelda.

Vocabria süste tehakse alati kombinatsioonis teise retroviirusvastase ravimi süstiga, mida nimetatakse *rilpiviriini süsteks*. Selle ravimi kohta teabe saamiseks vt rilpiviriini pakendi infolehte.

2. Mida on vaja teada enne Vocabria kasutamist

Vocabriat ei tohi teile manustada,

- kui teil on kunagi tekkinud raskekujuline nahalööve, naha mahakoorumine, villid ja/või suuhaavandid;
- kui olete kabotegraviiri või selle ravimi mis tahes koostisosa(de) (loetletud lõigus 6) suhtes **allergiline (ülitundlik)**;
- kui te võtate mis tahes muid ravimeid, sest need võivad mõjutada seda, kuidas Vocabria toimib:
 - **karbamasepiin, okskarbazepiin, fenütoin, fenobarbitaal** (epilepsiaravimid ja krampihooge ennetavad ravimid);
 - **rifampitsiin või rifapentiin** (teatud bakteriaalsete infektsioonide, nt tuberkuloosivastased ravimid).

➔ Kui te arvate, et see kehtib teie kohta, **pidage nõu oma arstiga**.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Tõsised nahareaktsioonid:

Vocabriaga seoses on väga harva teatatud tõsistest nahareaktsioonidest Stevensi-Johnsoni sündroomist ja toksilisest epidermaalsest nekrolüüsist. Kui te märkate ükskõik milliseid nende tõsiste nahareaktsioonidega seotud sümptomeid, lõpetage Vocabria kasutamine ja otsige viivitamatult arstiabi.

➔ **Lugege teavet** selle infolehe lõigust 4 („Võimalikud kõrvaltoimed“).

Allergilised reaktsioonid

Vocabria sisaldab kabotegraviiri, mis on integraasi inhibiitor. Integraasi inhibiitorid (sh kabotegraviir) võivad põhjustada raskeid allergilisi reaktsioone, mida nimetatakse *ülitundlikkusreaktsioonideks*. Te peate teadma tähtsamaid nähte ja sümptomeid, mida Vocabria kasutamise ajal tähele panna.

➔ **Lugege teavet** selle infolehe lõigust 4.

Maksahaigused, sh B- ja/või C-hepatiit

Öelge oma arstile, kui teil on või on olnud maksahaigusi, sh B- ja/või C-hepatiit. Teie arst võib enne Vocabria kasutama hakkamist hinnata, kui raske teie maksahaigus on.

Jälgige olulisi sümptomeid

Mõnedel HIV infektsiooni vastaseid ravimeid võtvatel inimestel tekivad veel muud seisundid, mis võivad olla raskest.

Te peate teadma olulisemaid nähte ja sümptomeid, mida Vocabria kasutamise ajal tähele panna. Need on:

- infektsiooni sümptomid,
- maksakahjustuse sümptomid.

➔ **Lugege teavet** selle infolehe lõigust 4 („Võimalikud kõrvaltoimed“).

Kui teil tekivad mis tahes infektsiooni või maksakahjustuse sümptomid:

➔ **rääkige kohe oma arstiga**. Ärge kasutage arsti soovituseta teisi infektsiooniravimeid.

Regulaarsed visiidid on tähtsad.

On tähtis, et **lähete kokkulepitud ajal visiidile** Vocabria süsti saama, et hoida HIV infektsioon kontrolli all ja peatada haiguse süvenemine. Kui soovite ravi lõpetada, pidage nõu oma arstiga. Kui saate Vocabria süsti hiljem või kui lõpetate Vocabria kasutamise, peate võtma teisi ravimeid HIV infektsiooni raviks ja viirusresistentsuse tekkeriski vähendamiseks.

Vocabria süste on pikaajalise toimega ravim. Pärast ravi lõpetamist võib pärast viimast süstet 12 kuuks või kauemaks jääda teie organismi veidi kabotegraviiri (Vocabria toimeaine). See väike kogus kabotegraviiri ei kaitse teid viiruse eest ja viirus võib muutuda resistentseks. Kui te saate süste iga kuu, peate alustama teise HIV raviskeemiga ühe kuu jooksul pärast viimast Vocabria süstet, ja kui te saate süste iga kahe kuu tagant, siis kahe kuu jooksul pärast viimast Vocabria süstet.

Lapsed ja noorukid

Seda ravimit ei tohi kasutada alla 12 aasta vanustel lastel ja noorukitel kehakaaluga alla 35 kg, sest seda ei ole nendel patsientidel uuritud.

Muud ravimid ja Vocabria

Teatage oma arstile, kui te kasutate, olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mis tahes muid ravimeid.

Vocabriat ei tohi kasutada koos mõne teise ravimiga. (Vt lõik 2 „Vocabriat ei tohi teile manustada“.)

Mõned ravimid võivad mõjutada Vocabria toimet või suurendada **kõrvaltoimete** tekkevõimalust. Vocabria võib mõjutada teiste ravimite toimet.

Teatage oma arstile, kui te kasutate järgmisi ravimeid:

- **rifabutiin** (mõnede bakteriaalsete infektsioonide, nt tuberkuloosi raviks).
- ➔ **Öelge oma arstile või apteekrile**, kui te võtate seda ravimit. Teie arst võib otsustada, et teile tuleb teha lisakontrolle.

Rasedus ja imetamine

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda:

➔ pidage enne Vocabria süstimist **nõu oma arstiga**.

Rasedus

- **Vocabria kasutamine raseduse ajal ei ole soovitatav.** Kui olete rase, kaalub teie arst vajadusel Vocabria kasulikkust teile ja riske teie lapsele. Kui te kavatsete rasestuda, **rääkige sellest enne oma arstiga**.
- Kui te rasestute, ärge lõpetage visiite Vocabria manustamiseks enne arstiga konsulteerimata.

Imetamine

HIV-positiivsed naised **ei tohi** last rinnaga toita, sest HIV-nakkus võib lapsele rinnapiimaga edasi kanduda.

Ei ole teada, kas Vocabria toimeained erituvad rinnapiima. Siiski on võimalik, et kabotegraviir eritub rinnapiima 12 kuu jooksul pärast viimast Vocabria manustamist.

➔ Kui te imetate või kavatsete imetada, **pidage otsekohe nõu oma arstiga**.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Vocabria võib põhjustada pearinglust ja sel võib olla muid kõrvaltoimeid, mis muudavad teid vähem erksaks.

➔ **Ärge juhtige autot ega töötage masinatega**, kui te ei ole kindel, et see teid ei mõjuta.

Oluline teave Vocabria mõne koostisosa kohta

Vocabria süstelahus sisaldab polüsorbaati. Ravim sisaldab 60 mg polüsorbaati ühes 3 ml annuses. Teavitage oma arsti, kui teil on teadaolevaid allergiaid.

3. Kuidas Vocabria süste manustatakse

Teile manustatakse Vocabriat **süstina** iga kuu või iga kahe kuu tagant koos teise ravimi, rilpiviriini, süstiga. Teie arst annab teile nõu annustamisskeemi kohta.

Meditsiiniõde või arst süstib teile Vocabriat tuharalihasesse (*intramuskulaarne või i.m. süst*).

Ravi alustamisel Vocabriaga võite teie ja teie arst otsustada, kas alustada ravi kabotegraviiri tablettidega või alustada ravi kohe Vocabria süstimisega:

- Kui otsustate ravi alustada tablettidega, soovitab teie arst:
 - võtta üks 30 mg Vocabria tablett ja üks 25 mg rilpiviriini tablett üks kord ööpäevas ligikaudu **ühe kuu jooksul**;
 - pärast seda süstitakse teid **iga kuu või iga kahe kuu järel**.

Esimest kuud Vocabria ja rilpiviriini tablettide võtmisel nimetatakse **sissejuhatavaks perioodiks**. See võimaldab arstil hinnata, kas võib edasi minna süstidega.

Süstimis skeem igakuiseks annustamiseks.

	Millal		
Missugune ravim		Esimene süst	Teisest süstist edasi, iga kuu
Vocabria		600 mg süst	400 mg süst iga kuu
Rilpiviriin		900 mg süst	600 mg süst iga kuu

Süstimis skeem iga 2 kuu tagant annustamiseks

Missugune ravim	Millal	
	Esimene ja teine süst, ühe kuu vahega	Kolmandast süstist edasi, iga kahe kuu tagant
Vocabria	600 mg süst	600 mg süst iga kahe kuu järel
Rilpiviriin	900 mg süst	900 mg süst iga kahe kuu järel

Kui Vocabria süst jääb vahele

➔ **Võtke kohe ühendust oma arstiga**, et määrata uus visiit.

On tähtis käia regulaarselt kokkulepitud visiitidel, et saada süst HIV infektsiooni kontrolli all hoidmiseks ja peatada haiguse süvenemine. Kui soovite ravi lõpetada, pidage nõu oma arstiga.

Rääkige oma arstiga, kui te arvate, et teil ei ole võimalik saada Vocabria süsti tavapärasel ajal. Teie arst võib soovitada teil võtta selle asemel Vocabria tablette või mõnd muud HIV-ravi, kuni osutub võimalikuks saada uuesti Vocabria süsti.

Kui teile süstitakse Vocabriat rohkem, kui ette nähtud

Seda ravimit manustab teile arst või meditsiiniõde, seega ei ole tõenäoline, et teile manustatakse ravimit liiga palju. Kui te olete mures, rääkige sellest oma arstile või õele.

Ärge lõpetage Vocabria süstide saamist arstiga nõu pidamata.

Käige süstimas nii kaua, kuni teie arst on seda soovitanud. Ärge lõpetage enne, kui teie arst seda teile ütleb. Kui te ravi lõpetate, peate viirusresistentsuse tekkeriski vähendamiseks alustama teise HIV raviskeemiga ühe kuu jooksul pärast viimast Vocabria süsti, kui te saite süste iga kuu, ja kahe kuu jooksul pärast viimast Vocabria süsti, kui te saite süste iga kahe kuu tagant.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Lõpetage Vocabria kasutamine ja otsige viivitamatult arstiabi, kui märkate ükskõik milliseid järgnevalt loetletud sümptomeid:

- punakad tasapinnalised märklauda meenutavad või ringikujulised laigud kehatüvel, mille keskosas on sageli villid, naha mahakoorumine, haavandid suus, neelus, ninas, suguelunditel ja silmades. Nendele tõsistele nahareaktsioonidele võivad eelneda palavik ja gripilaadsed sümptomid (Stevensi-Johnsoni sündroom, toksiline epidermaalne nekrolüüs). Neid tõsiseid nahareaktsioone esineb väga harva (võivad tekkida **kuni ühel inimesel 10 000-st**).

Allergilised reaktsioonid

Vocabria sisaldab kabotegraviiri, mis on integraasi inhibiitor. Integraasi inhibiitorid (sh kabotegraviir) võivad põhjustada raskeid allergilisi reaktsioone, mida nimetatakse ülitundlikkusreaktsioonideks. Ülitundlikkusreaktsioone esineb aeg-ajalt (võivad esineda kuni **1 inimesel 100-st**).

Kui teil tekivad mis tahes järgmised sümptomid:

- nahareaktsioon (*lööve, nõgestõbi*);
- kehatemperatuuri tõus (*palavik*);
- energiapuudus (*väsimus*);
- vahel näo või suu turse (*angioödeem*), mis põhjustab hingamisraskust;
- lihase- või liigesevalu.

➔ **Pöörduge kohe oma arsti poole.** Teie arst võib otsustada teha analüüse, et kontrollida teie maksa, neerusid või verd, samuti võib ta otsustada, et peate lõpetama Vocabria kasutamise.

Väga sageli esinevad kõrvaltoimed

Need võivad esineda **rohkem kui 1 inimesel 10-st**:

- peavalu;
- süstekoha reaktsioonid. Kliinilistes uuringutes olid enamik neist üldiselt kerged kuni mõõdukad ja vähenesid aja jooksul. Sümptomite hulka võivad kuuluda:
 - valu (mis võib harva hõlmata mõõduvat kõndimisraskust) ja ebamugavustunne, kõvenenud mass või tükk;
- palavik (*pürekсія*), mis võib ilmned a ühe nädala jooksul pärast süstimist.

Sageli esinevad kõrvaltoimed

Need võivad esineda **kuni 1 inimesel 10-st**:

- depressioon;
- ärevus;
- ebataavalised unenäod;
- magamisraskused (*unetus*);
- peapööritus;
- iiveldus;
- oksendamine;
- kõhuvalu;
- soolegaasid (*kõhupuhitus*);
- kõhulahtisus;
- lööve;
- lihasvalu (*miialgia*);
- energiapuudus (*väsimus*);
- nõrkustunne (*asteenia*);
- üldine halb enesetunne;
- kaalutõus;
- süstekoha reaktsioonid. Kliinilistes uuringutes olid enamik neist üldiselt kerged kuni mõõdukad ja vähenesid aja jooksul. Sümptomite hulka võivad kuuluda: punetus, sügelus, turse, soojatunne, verevalumid (mis võivad hõlmata värvimuutust või vere kogunemist naha alla).

Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed

Need võivad esineda **kuni 1 inimesel 100-st**:

- enesetapukatse ja enesetapumõtted (eriti patsientidel, kellel on varem esinenud depressiooni või vaimse tervise probleeme);
- allergiline reaktsioon (*ülitundlikkus*);
- nõgestõbi (*urtikaaria*);
- vahel näo või suu turse (*angioödeem*), mis põhjustab hingamisraskust;
- unisus;
- uimasustunne süste ajal või pärast seda. See võib põhjustada minestamist;
- maksakahjustus (nähud võivad olla naha ja silmavalgete kollasus, isupuudus, sügelus, mao tundlikkus, heleda värvusega väljaheide või ebatavaliselt tume uriin);
- muutused vereproovi maksanäitajates (*transaminaaside* või *bilirubiinisalduse* suurenemine);
- süstekoha reaktsioonid. Kliinilistes uuringutes olid enamik neist üldiselt kerged kuni mõõdukad ja vähenesid aja jooksul. Sümptomite hulka võivad kuuluda: tuimus, vähene veritsus, abtss (mäda kogunemine) või tselluliit (kuumatus, turse või punetus).

Muud kõrvaltoimed, mis võivad vereanalüüsis ilmneda

- lipaasisalduse suurenemine (pankrease toodetud aine)

Muud võimalikud kõrvaltoimed

HIV vastu Vocabria ja rilpiviriiniga ravi saavatel inimestel võivad tekkida ka teised kõrvaltoimed.

Pankreatiit

Kui teil tekib tugev kõhuvalu, siis võib see olla põhjustatud pankrease põletikust (pankreatiidist).

➔ **Rääkige oma arstiga**, eriti kui valu levib või süveneb.

Infektsiooni ja põletiku sümptomid

Kaugelearenenud HIV infektsiooniga (AIDS) inimestel on nõrk immuunsüsteem ja neil tekivad suurema tõenäosusega rasked infektsioonid (*oportunistlikud infektsioonid*). Raviga alustamisel muutub immuunsüsteem tugevamaks ja keha hakkab infektsioonidega võitlema.

Infektsiooni ja põletiku sümptomid võivad tekkida, kui:

- vanad varjatud infektsioonid ägenevad, kui keha hakkab nendega võitlema;
- immuunsüsteem ründab keha terveid kudesid (*autoimmuunsed häired*);

autoimmuunsed häired võivad tekkida mitu kuud pärast seda, kui alustate HIV infektsiooni vastast ravi.

Sümptomite hulka võivad kuuluda:

- **lihasnõrkus** ja/või **lihasvalu**;
- **liigesevalu** või **turse**;
- **nõrkus**, mis algab kätest ja jalgadest ning liigub mööda keha edasi;
- **südamepekslemine** või **treemor**;
- **hüperaktiivsus** (liigne rahutus ja liigutused).

Kui teil tekivad mis tahes infektsiooni sümptomid:

➔ **rääkige kohe oma arstiga**. Ärge kasutage arsti soovituseta teisi infektsiooniravimeid.

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada **riikliku teavitussüsteemi** ([vt V lisa](#)) **kaudu**. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Vocabriat säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud etiketil ja karbil pärast EXP. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Mitte lasta külmuda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Vocabria sisaldab

- Toimeaine on kabotegraviir.

Üks 3 ml viaal sisaldab 600 mg kabotegraviiri.

Teised koostisosad on:

mannitool (E421),
polüsorbaat 20 (E432),
makrogool (E1521),
süstevesi.

Kuidas Vocabria välja näeb ja pakendi sisu

Kabotegraviiri toimeainet prolongeeritult vabastav süstesuspensioon on kummikorgiga pruunis klaasviaalis. Pakend sisaldab ka 1 süstalt, 1 viaali adapterit ja 1 süstlanõela.

Müügiloa hoidja

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

Tootja

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

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

België/Belgique/Belgien

ViiV Healthcare srl/bv
Tél/Tel: + 32 (0) 10 85 65 00

България

ViiV Healthcare BV
Тел.: + 359 80018205

Česká republika

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

Lietuva

ViiV Healthcare BV
Tel: + 370 80000334

Luxembourg/Luxemburg

ViiV Healthcare srl/bv
Belgique/Belgien
Tél/Tel: + 32 (0) 10 85 65 00

Magyarország

ViiV Healthcare BV
Tel.: + 36 80088309

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

ViiV Healthcare BV
Tel: + 372 8002640

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

ViiV Healthcare BV
Tel: + 385 800787089

Ireland

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

Ísland

Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

ViiV Healthcare BV Τηλ: + 357 80070017

Latvija

ViiV Healthcare BV
Tel: + 371 80205045

Malta

ViiV Healthcare BV
Tel: + 356 80065004

Nederland

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

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

ViiV Healthcare BV
Tel: + 40 800672524

Slovenija

ViiV Healthcare BV
Tel: + 386 80688869

Slovenská republika

ViiV Healthcare BV
Tel: + 421 800500589

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Infoleht on viimati uuendatud {KK/AAAA}.

Muud teabeallikad

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <https://www.ema.europa.eu>

Järgmine teave on ainult tervishoiutöötajatele.

Vocabria 3 ml süsti kasutusjuhend

Ülevaade

Täieliku annuse manustamiseks on vaja teha kahte süstet: VOCABRIA ja rilpiviriin 3 ml kabotegraviiri ja 3 ml rilpiviriini.

Kabotegraviir ja rilpiviriin on suspensioonid, mis ei vaja edasist lahjendamist ega manustamiskõlblikuks muutmist. Mõlema ravimi ettevalmistamise etapid on samad. Süstesuspensiooni valmistamisel järgige hoolikalt neid juhiseid, et vältida lekkimist.

Kabotegraviir ja rilpiviriin on ette nähtud ainult intramuskulaarseks manustamiseks. Mõlemad süstet tuleb manustada tuharalihasesse.

Märkus. Soovitav on tuharalihase ventraalne piirkond. **Manustamise järjekord ei ole tähtis.**



Säilitamisteave

Mitte lasta külmuda.

Pakend sisaldab

- 1 viaal kabotegraviiriga
- 1 viaali adapter
- 1 süstal
- 1 süstlanõel (0,65 mm, 38 mm [23 G])

Võtke arvesse patsiendi kehaehitust ja valige meditsiinilistel kaalutlustel sobiva pikkusega nõel.

Kabotegraviiri

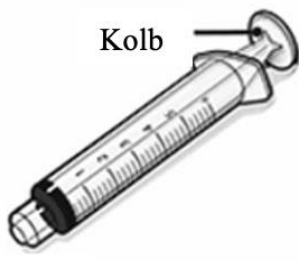


Viaali kate
(kummist
punnkork
katte all)

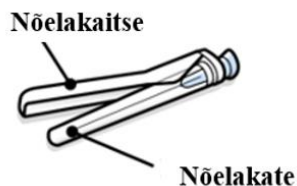
Viaali adapter



Süstal



Süstlanõel



Samuti vajate

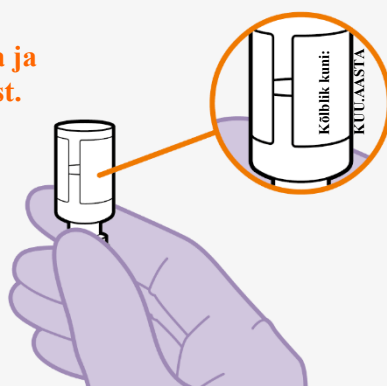
- Mittesteriilseid kindaid
 - 2 alkoholiga immutatud vatitampooni
 - 2 marlitampooni
 - Sobivat teravate esemete kogumiskonteinerit
- Veenduge, et rilpiviriini pakend on käepärast, enne kui alustate süstimist.



Ettevalmistamine

1. Kontrollige viaali.

Kontrollige
kõlblikkusaega ja
ravimi välimust.



- Veenduge, et kõlblikkusaeg ei oleks möödunud.
- Kontrollige viaali kohe. Kui täheldate vöörosakesi, siis ärge ravimit kasutage.

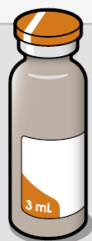
Märkus. Kabotegraviiri viaal on pruuni värvi klaasist.

Ärge kasutage pärast kõlblikkusaja lõppu.

2. Oodake 15 minutit.

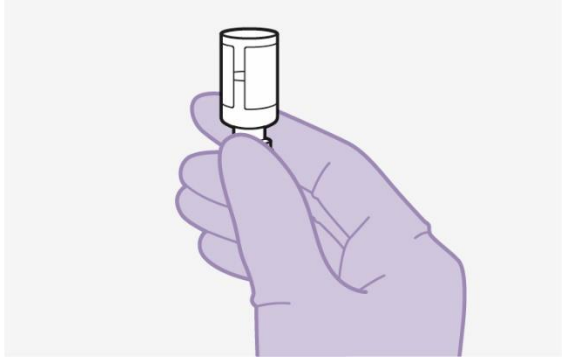
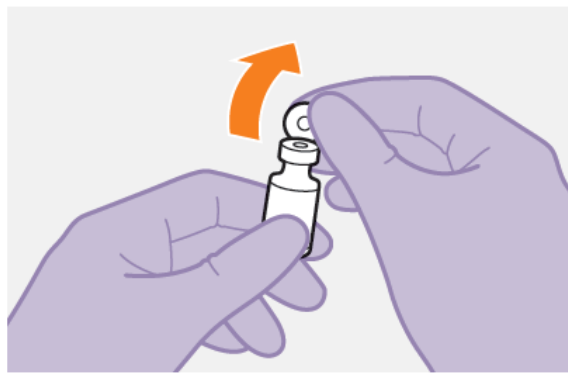
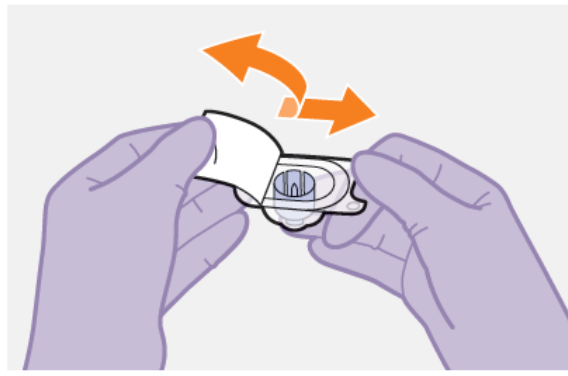


Oodake 15 minutit.

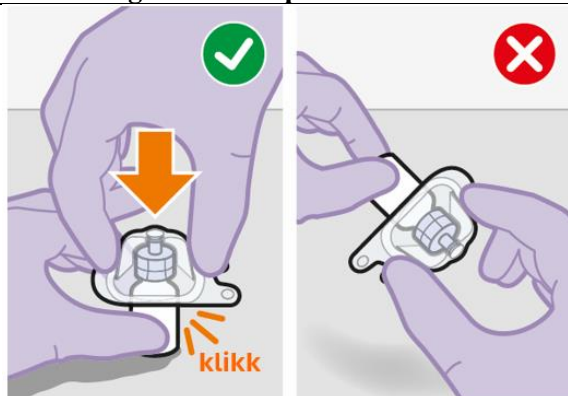


- Kui pakendit säilitati külmikus, võtke see välja ja oodake vähemalt 15 minutit enne süstimist, et ravim saavutaks toatemperatuuri.

3. Loksutage tugevasti.

	• Hoidke viaali kindlalt ja loksutage tugevasti 10 sekundit, nagu joonisel on näidatud. •
4. Kontrollige lahust. 	• Pöörake viaal ümber ja kontrollige suspensiooni segunemist. See peab olema ühtlane. Kui suspensioon ei ole ühtlane, loksutage viaali uuesti. • See on normaalne, kui näete ravimis väikseid õhumulle. Märkus: Viaali ettevalmistuse järjekord ei ole oluline.
5. Eemaldage viaalilt kate. 	• Eemaldage viaalilt kate. • Puhastage kummikork alkoholiga immutatud tampooniga. Ärge puudutage kummikorki pärast selle puhastamist millegagi.
6. Avage viaali adapter. 	• Tõmmake lahti viaali adapteri pakendi paberist kate. Märkus. Ärge võtke adapterit järgmiseks etapiks pakendist välja. Adapter ei kuku välja, kui selle pakend tagurpidi pöörata.

7. Kinnitage viaali adapter.



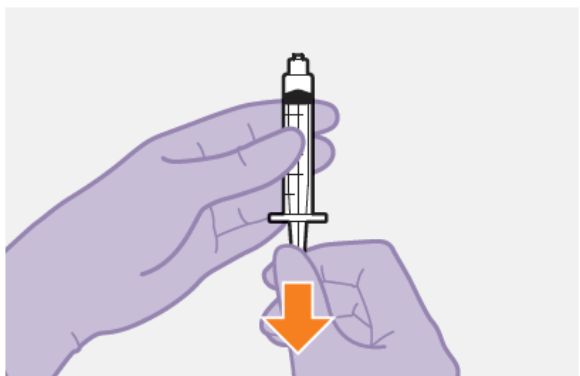
- Asetage viaal tasasele pinnale.
- Suruge viaali adapter otse viaalile, nagu on näidatud joonisel.
- Viaali adapter peab kindlalt kohale kinnituma.

8. Eemaldage pakend.

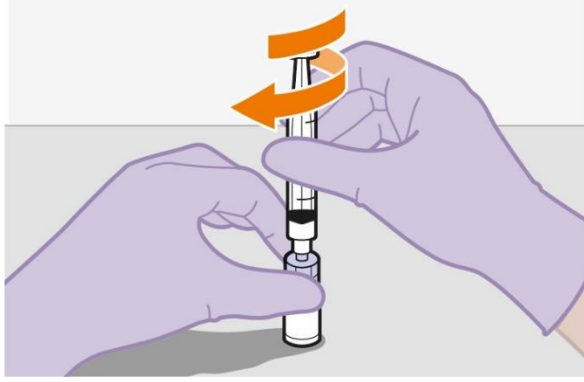
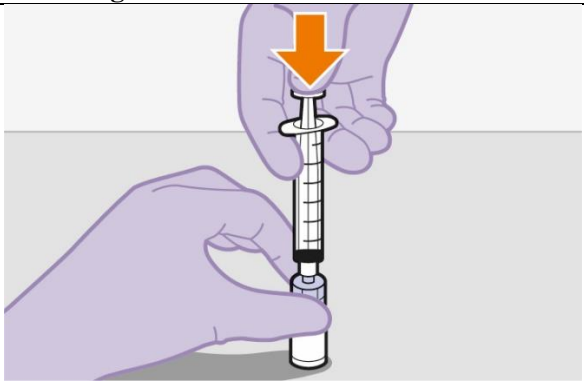
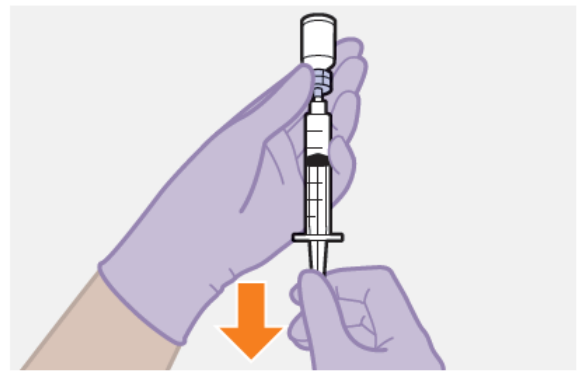


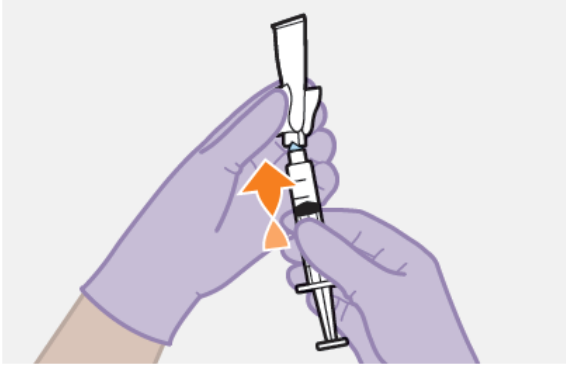
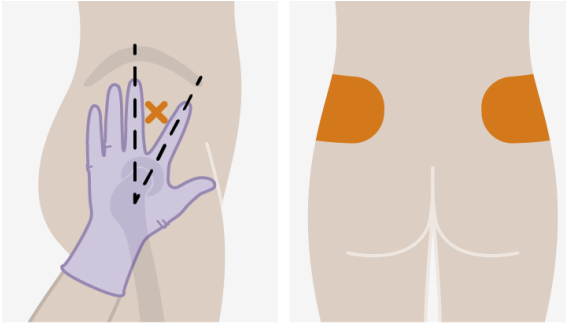
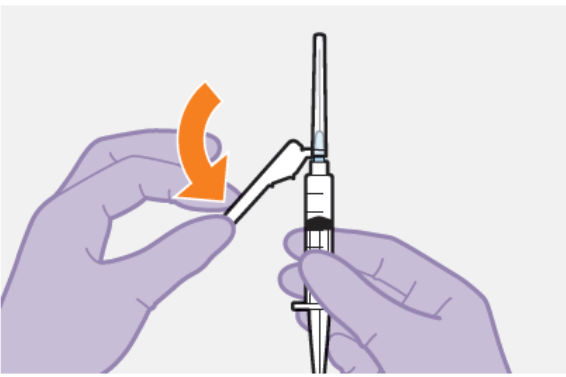
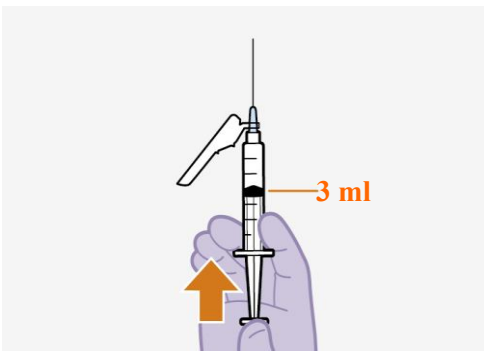
- Eemaldage viaaliadapteri pakend, nagu näidatud.

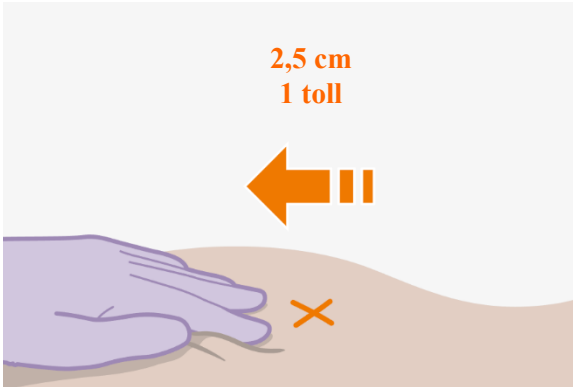
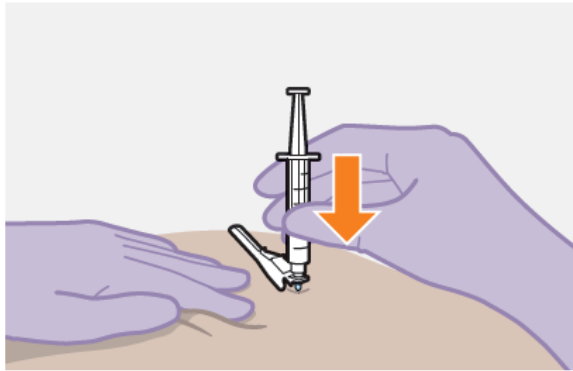
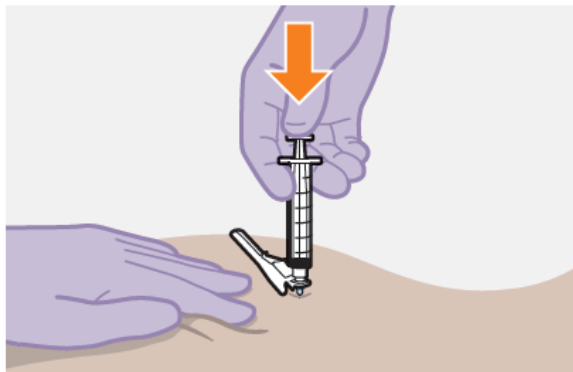
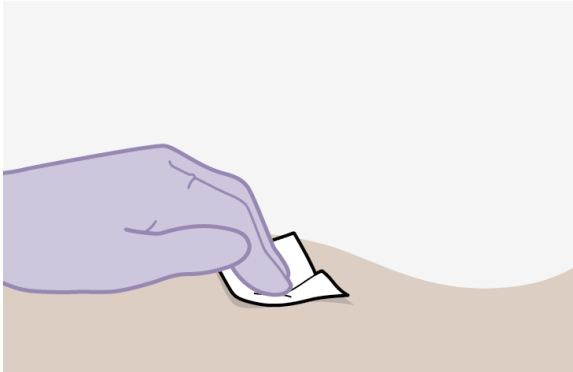
9. Valmistage ette süstal.

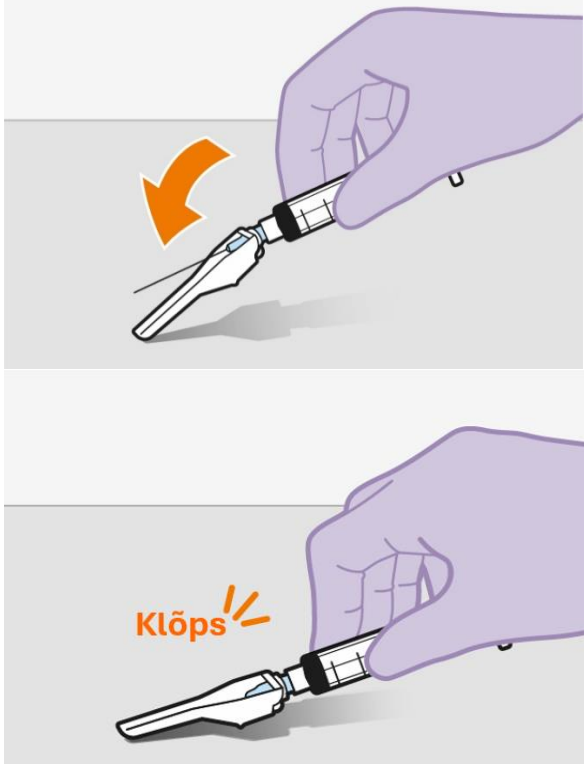
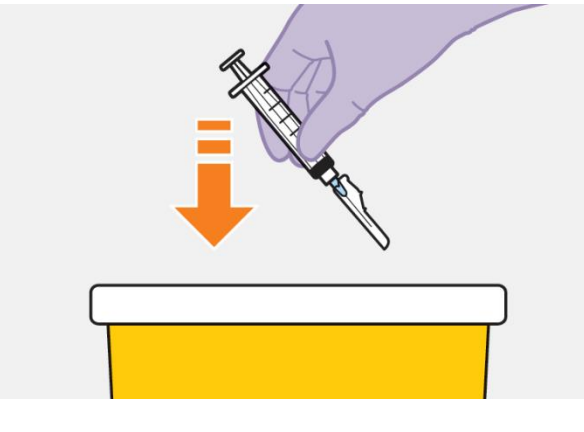


- Võtke süstal pakendist välja.
- Tõmmake süstlasse 1 ml õhku. See muudab vedeliku süstlasse tõmbamise kergemaks.

10. Kinnitage süstal. 	• Hoidke viaali adapterit ja viaali kindlalt paigal, nagu on näidatud joonisel. • Keerake süstal tugevasti viaali adapterile.
11. Suruge kolbi. 	• Lükake kolb lõpuni, et suruda õhk viaali.
12. Tõmmake annus aeglaselt süstlasse. 	• Pöörake süstal ja viaal ümber ning tõmmake süstlasse nii palju vedelikku kui võimalik. Süstlas võib olla rohkem vedelikku, kui on vajalik annus. Märkus. Lekke vältimiseks hoidke süstalt püsti.
13. Eemaldage süstal. 	• Lekke vältimiseks hoidke süstla kolbi kindlalt paigal, nagu näidatud. On normaalne tunda mõningast vasturõhku. • Keerake süstal viaali adapterilt maha, hoides viaali adapterit, nagu on näidatud joonisel. Märkus.. Veenduge, et kabotegraviiri suspensioon oleks ühtlane ja valge kuni kergelt roosakas.
14. Kinnitage nõel.	

	• Avage nõela pakend, et paljastada nõela ühenduskoht. • Hoides süstalt püstasendis, keerake süstal kindlalt nõelale. • Eemaldage nõelalt pakend.
Süst	
15. Valmistage ette süstekoht.	
 Ventrogluteaalne Dorsogluteaalne	Süstid tuleb teha tuharalihasesse. Valige süsti jaoks süstekoht. • Ventrogluteaalne (soovitav) • Dorsogluteaalne (ülemine välimine neljandik) Märkus. Ainult intramuskulaarseks manustamiseks. Mitte süstida intravenoosselt.
16. Eemaldage kate.	
	• Eemaldage nõelalt nõelakaitse. • Võtke nõelalt plastkate ära.
17. Eemaldage liigne vedelik.	
	• Hoidke süstalt nii, et nõel oleks suunatud ülespoole. Suruge kolbi 3 ml annuse märgini, et eemaldada liigne vedelik ja õhumullid. Märkus. Puhastage süstekoht alkoholis immutatud tampooniga. Laske nahal enne süstimist kuivada.
18. Pingutage nahka.	

	Süstekohast ravimi lekkimise vähendamiseks asutage z süstimistehnikat. • Tõmmake süstekoha nahka pingule umbes 2,5 cm võrra. • Hoidke nahka selles asendis kogu süstimise aja.
19. Sisestage nõel. 	• Sisestage nõelnaha sisse täies pikkuses või piisavalt sügavale, et see ulatuks lihasesse.
20. Süstige annus. 	• Hoides nahka pingul, suruge kolb aeglaselt lõpuni. • Veenduge, et süstal oleks tühi. • Tõmmake nõel välja ja vabastage nahk kohe.
21. Hinnake süstekohta. 	• Suruge marlitampooniga süstekohtale . • Veritsuse korral võib kasutada väikest plaastrit. Ärge masseerige piirkonda.
22. Muutke nõel ohutuks.	

	• Painutage nõelakaitse nõelale. • Vajutage kõva pinnavastu, et lukustada nõelakaitse tagasi kohale. • Nõelakaitse lukustudes kostub klõps.
Pärast süsti	
23. Likvideerige ohutult.	
	• Hävitage kasutatud nõelad, süstlad, viaalid ja viaali adapterid vastavalt kohalikele terviseohutuse nõuetele.
Korrake teise ravimi jaoks.	
 Korrake kõiki etappe teise ravimi jaoks	Kui te ei ole veel süstinud mõlemat ravimit, tuleb kasutada rilpiviriini süsti ettevalmistamiseks ja süstimiseks rilpiviriini kohta käivat kasutusjuhendit.
Küsimused ja vastused	
1. Kui kaua võib ravim süstlas olla? Pärast süstlasse tõmbamist tuleb süst mikrobioloogilise saastatusevältimiseks kohe manustada.	

Ravimi kasutusaegne keemilis-füüsikaline stabiilsus on tõestatud 2 tunni jooksul temperatuuril 25 °C.

2. Miks on vaja viaali õhku süstida?

1 ml õhu süstimine viaali hõlbustab annuse süstlasse tõmbamist.

Ilma õhku süstimata võib osa vedelikust tagasi viaali voolata ja süstlasse jääb vähem ravimit kui vaja.

3. Kas ravimite manustamise järjekord on tähtis?

Ei, manustamise järjekord ei ole tähtis.

4. Kui pakendit säilitati külmikus, kas on ohutu viaali kiirem soojendamine toatemperatuurile?

Parim on lasta viaalil loomulikul teel toatemperatuurini soojeneda. Soojendamise kiirendamiseks võite siiski kasutada oma käte soojust.

Ärge kasutage teisi soojendamismeetodeid.

5. Miks on soovitatav ventrogluteaalne manustamine?

Ventrogluteaalne manustamine *gluteus medius*'e lihasesse on soovitatav seetõttu, et see paikneb eemal peamistest närvidest ja veresoontest. Dorsogluteaalne manustamine *gluteus maximus*'e lihasesse on lubatud, kui seda eelistab tervishoiutöötaja. Süsti ei tohi teha ühtegi teise piirkonda.

Pakendi infoleht: teave patsiendile

Vocabria 30 mg õhukese polümeerikattega tabletid kabotegraviir

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Te saate sellele kaasa aidata, teatades ravimi kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Vocabria ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Vocabria võtmist
3. Kuidas Vocabria tablette võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Vocabria tablette säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Vocabria ja milleks seda kasutatakse

Vocabria tabletid sisaldavad toimeainet kabotegraviiri. Kabotegraviir kuulub retroviirusvastaste ainete rühma, mida nimetatakse *integraasi inhibiitoriteks (INI-d)*.

Vocabria tablette kasutatakse HIV (inimese immuunpuudulikkuse viiruse) infektsiooni raviks täiskasvanutel ja noorukitel (vähemalt 12 aasta vanused ja kehakaaluga vähemalt 35 kg), kes saavad ka teist retroviirusvastast ravimit nimega rilpiviriin ja kelle HIV-1 infektsioon on kontrolli all.

Vocabria tabletid ei ravi HIV infektsiooni, need hoiavad viirusehulka kehas väiksena. See aitab säilitada CD4 rakkude arvu teie veres. CD4 rakud on teatud tüüpi valged verelibled, mis on tähtsad, et aidata teie organismil viirusega võidelda.

Teie arst soovib teil võtta Vocabria tablette enne, kui teile tehakse esimene Vocabria süst.

Kui teile tehakse Vocabria süste, kuid teil ei ole võimalik süsti saada, võib arst soovitada teil võtta selle asemel Vocabria tablette, kuni osutub võimalikuks jälle süste saada.

HIV infektsiooni raviks manustatakse Vocabria tablette alati kombinatsioonis teise retroviirusvastase ravimiga, mida nimetatakse *rilpiviriini tablettideks*. Vocabria ja rilpiviriini tabletid asendavad teie praeguseid retroviirusvastaseid ravimeid. Selle ravimi kohta teabe saamiseks vt rilpiviriini infolehte.

2. Mida on vaja teada enne Vocabria võtmist

Vocabriat ei tohi teile manustada

- kui teil on kunagi tekkinud raskekujuline nahalööve, naha mahakoorumine, villid ja/või suuhaavandid;
- kui olete kabotegraviiri või selle ravimi mis tahes koostisosa(de) (loetletud lõigus 6) suhtes **allergiline(ülitundlik)**;

- kui te võtate mis tahes muid ravimeid, sest need võivad mõjutada seda, kuidas Vocabria toimib:
 - **karbamasepiin, okskarbamepiin, fenütoiin, fenobarbitaal** (epilepsiaravimid ja krampihooge ennetavad ravimid);
 - **rifampitsiin või rifapentiin** (teatud bakteriaalsete infektsioonide, nt tuberkuloosivastased ravimid).

➔ Kui te arvate, et see kehtib teie kohta, **pidage nõu oma arstiga**.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Tõsised nahareaktsioonid:

Vocabriaga seoses on väga harva teatatud tõsistest nahareaktsioonidest Stevensi-Johnsoni sündroomist ja toksilisest epidermaalsest nekrolüüsist. Kui te märkate ükskõik milliseid nende tõsiste nahareaktsioonidega seotud sümptomeid, lõpetage Vocabria kasutamine ja otsige viivitamatult arstiabi.

➔ **Lugege teavet** selle infolehe lõigust 4 („Võimalikud kõrvaltoimed“).

Allergilised reaktsioonid

Vocabria sisaldab kabotegraviiri, mis on integraasi inhibiitor. Integraasi inhibiitorid (sh kabotegraviir) võivad põhjustada raskeid allergilisi reaktsioone, mida nimetatakse ülitundlikkusreaktsioonideks. Te peate teadma tähtsamaid nähte ja sümptomeid, mida Vocabria kasutamise ajal tähele panna.

➔ **Lugege teavet** selle infolehe lõigust 4.

Maksahaigused, sh B- ja/või C-hepatiit

Öelge oma arstile, kui teil on või on olnud maksahaigusi, sh B- ja/või C-hepatiit. Teie arst võib enne Vocabria kasutama hakkamist hinnata, kui raske teie maksahaigus on.

Jälgige olulisi sümptomeid

Mõnedel HIV infektsiooni vastaseid ravimeid võtvatel inimestel tekivad veel muud seisundid, mis võivad olla raskest. Te peate teadma olulisemaid nähte ja sümptomeid, mida Vocabria kasutamise ajal tähele panna. Need on:

- infektsiooni sümptomid,
- maksakahjustuse sümptomid.

➔ **Lugege teavet** selle infolehe lõigust 4 „Võimalikud kõrvaltoimed“.

Kui teil tekivad mis tahes infektsiooni või maksakahjustuse sümptomid:

➔ **rääkige kohe oma arstiga**. Ärge kasutage arsti soovituseta teisi infektsiooniravimeid.

Lapsed ja noorukid

Seda ravimit ei tohi kasutada lastel vanuses alla 12 aasta ja noorukitel kehakaaluga alla 35 kg, sest seda ei ole nendel patsientidel uuritud.

Muud ravimid ja Vocabria tabletid

Teatage oma arstile, kui te kasutate, olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mis tahes muid ravimeid.

Vocabriat ei tohi kasutada koos mõne teise ravimiga. (Vt lõik 2 „Vocabriat ei tohi teile manustada“.)

Mõned ravimid võivad mõjutada Vocabria toimet või suurendada **kõrvaltoimete** tekkevõimalust. Vocabria võib mõjutada teiste ravimite toimet.

Öelge oma arstile, kui te kasutate mõnda allpool nimetatud ravimiteist.

- **Antatsiidideks nimetatavad ravimid, mida kasutatakse seedehäirete ja kõrvetiste raviks.** Anatatsiidid võivad peatada Vocabria tablettide toimeaine imendumise kehas.
Ärge võtke neid ravimeid 2 tunni jooksul enne Vocabria võtmist või vähemalt 4 tundi pärast Vocabria võtmist.
 - **Rifabutiin** (mõnede bakteriaalsete infektsioonide, nt tuberkuloosi raviks).
- ➔ **Rääkige oma arstile või apteekrile**, kui te võtate ükskõik millist neist ravimitest. Teie arst võib otsustada, et teile tuleb teha lisakontrolle.

Rasedus ja imetamine

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda:

➔ pidage enne selle ravimi kasutamist **nõu oma arstiga**.

Rasedus

Vocabria kasutamine raseduse ajal ei ole soovitatav. Kui olete rase, kaalub teie arst vajadusel Vocabria kasulikkust teile ja riske teie lapsele.

- Kui te kavatsete rasestuda, **rääkige sellest enne oma arstiga**.
- Kui te rasestute, ärge lõpetage visiite Vocabria manustamiseks enne arstiga konsulteerimata.

Imetamine

HIV-positiivsed naised **ei tohi** last rinnaga toita, sest HIV-nakkus võib lapsele rinnapiimaga edasi kanduda.

Ei ole teada, kas Vocabria toimeained erituvad rinnapiima.

➔ Kui te imetate või kavatsete imetada, **pidage otsekohe nõu oma arstiga**.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Vocabria võib põhjustada pearinglust ja sel võib olla muid kõrvaltoimeid, mis muudavad teid vähem erksaks.

➔ **Ärge juhtige autot ega töötage masinatega**, kui te ei ole kindel, et see teid ei mõjuta.

Tähtis teave mõne Vocabria koostisosa kohta

Kui teie arst on teile öelnud, et te ei talu mõningaid suhkruid, pidage enne ravimi võtmist nõu oma arstiga.

See ravim sisaldab vähem kui 1 mmol naatriumi (23 mg) ühe tableti kohta, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

3. Kuidas Vocabriat võtta

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Vocabria tablette tuleb alati võtta koos teise HIV ravimiga (rilpiviriini tablettidega). Te peate hoolikalt järgima ka juhiseid rilpiviriini kohta. Pakendi infoleht on rilpiviriini karbis.

Annustamisskeem Vocabria tablettidele, millele järgneb igakuine süstimine

Missugune ravim	Millal		
	1. kuu jooksul (vähemalt 28 päeva)	2. kuul pärast ühte kuud tablettide võtmist	Pärast 3. kuud
Vocabria	30 mg tablett üks kord ööpäevas	600 mg süst	400 mg süst üks kord kuus
Rilpiviriin	25 mg tablett üks kord ööpäevas	900 mg süst	600 mg süst üks kord kuus

Annustamisskeem Vocabria tablettidele, millele järgneb süstimine iga kahe kuu järel

Missugune ravim	Millal		
	1. kuul (vähemalt 28 päeva)	2. ja 3. kuul pärast ühte kuud tablettide võtmist	Pärast 5. kuud
Vocabria	30 mg tablett üks kord ööpäevas	600 mg süst	600 mg süst iga kahe kuu järel
Rilpiviriin	25 mg tablett üks kord ööpäevas	900 mg süst	900 mg süst iga kahe kuu järel

Ravi alustamisel Vocabriaga võite teie ja teie arst otsustada, kas alustada ravi kabotegraviiri tablettidega või alustada ravi otse Vocabria süstiga:

- alustage ravi kohe Vocabria süstiga (manustatakse koos rilpiviriini süstiga)

või

- alustage ravi kabotegraviiri tablettidega. Kui otsustate ravi alustada tablettidega, annab teie arst korralduse:
 - võtta üks 30 mg Vocabria tablett ja üks 25 mg rilpiviriini tablett üks kord ööpäevas ligikaudu **ühe kuu jooksul**;
 - pärast seda süstitakse teid **iga kuu või iga kahe kuu järel**.

Esimest kuud Vocabria ja rilpiviriini tabletteide võtmisel nimetatakse **sissejuhatavaks perioodiks**. See võimaldab arstil hinnata, kas võib edasi minna süstidega.

Kuidas Vocabria tablette võtta

Vocabria tabletid tuleb alla neelata koos vähese koguse veega.

Vocabriat võib võtta koos toiduga või ilma. Kui Vocabria tablette võetakse samal ajal kui rilpiviriini, tuleb mõlemad tabletid võtta söögi ajal.

Kui teil jääb Vocabria süst tegemata

Kui te ei saa Vocabria süsti, võib arst soovitada teil võtta selle asemel Vocabria tablette või mõnd muud HIV-ravi seni, kuni saate jälle süste.

Antatsiidid

Antatsiidid, mida kasutatakse **seedehäirete** ja **kõrvetiste** raviks, võivad peatada Vocabria tablettide imendumise ja muuta selle vähem efektiivseks.

Ärge võtke antatsiide 2 tunni jooksul enne Vocabria võtmist või vähemalt 4 tundi pärast Vocabria võtmist. Pidage nõu oma arstiga happesisaldust vähendavate ravimite (antatsiidide) ja Vocabria tablettide kasutamise osas.

Kui te võtate Vocabriat rohkem, kui ette nähtud

Kui te võtate liiga palju Vocabria tablette, **võtke nõu saamiseks ühendust oma arsti või apteekriga**. Võimaluse korral näidake neile Vocabria tablettide pudelit.

Kui te unustate Vocabriat võtta

Kui märkate unustamist 12 tunni jooksul tavalisest Vocabria võtmise ajast, peate tableti nii kiiresti kui võimalik sisse võtma. Kui unustamisest on möödunud enam kui 12 tundi, jätke annus vahele ja võtke järgmine annus tavapärasel ajal.

➔ **Ärge võtke kahekordset annust**, kui tablett jäi eelmisel korral võtmata.

Kui oksendasite vähem kui 4 tundi pärast Vocabria tableti võtmist, võtke teine tablett. Kui oksendasite rohkem kui 4 tundi pärast Vocabria võtmist, ei ole vaja teist tabletti võtta kuni järgmise korralise annuseni.

Ärge lõpetage Vocabria võtmist arstiga nõu pidamata

Võtke Vocabriat nii kaua, kuni teie arst seda soovib. Ärge lõpetage enne, kui teie arst seda teile ütleb.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Lõpetage Vocabria kasutamine ja otsige viivitamatult arstiabi, kui märkate ükskõik milliseid järgnevalt loetletud sümptomeid:

- punakad tasapinnalised märklauda meenutavad või ringikujulised laigud kehatüvel, mille keskosas on sageli villid, naha mahakoorumine, haavandid suus, neelus, ninas, suguelunditel ja silmades. Nendele tõsistele nahareaktsioonidele võivad eelneda palavik ja gripilaadsed sümptomid (Stevensi-Johnsoni sündroom, toksiline epidermaalne nekrolüüs). Neid tõsiseid nahareaktsioone esineb väga harva (võivad tekkida **kuni ühel inimesel 10 000-st**).

Allergilised reaktsioonid

Vocabria sisaldab kabotegraviiri, mis on integraasi inhibiitor. Integraasi inhibiitorid (sh kabotegraviir) võivad põhjustada raskeid allergilisi reaktsioone, mida nimetatakse ülitundlikkusreaktsioonideks. Ülitundlikkusreaktsioone esineb aeg-ajalt (võivad esineda **kuni 1 inimesel 100-st**).

Kui teil tekivad mis tahes järgmised sümptomid:

- nahareaktsioon (*lööve, nõgestõbi*);
- kehatemperatuuri tõus (*palavik*);
- energiapuudus (*väsimus*);
- vahel näo või suu turse (*angioödeem*), mis põhjustab hingamisraskust;
- lihase- või liigesevalu.

➔ **Pöörduge kohe oma arsti poole**. Teie arst võib otsustada teha analüüse, et kontrollida teie maksa, neerusid või verd, samuti võib ta otsustada, et peate lõpetama Vocabria kasutamise.

Väga sageli esinevad kõrvaltoimed

Need võivad esineda **rohkem kui 1 inimesel 10-st**:

- peavalu;
- palavik (*püreksia*).

Sageli esinevad kõrvaltoimed

Need võivad esineda **kuni 1 inimesel 10-st**:

- depressioon;
- ärevus;

- ebatavalised unenäod;
- magamisraskused (*unetus*);
- peapööritus;
- iiveldus;
- oksendamine;
- kõhuvalu;
- soolegaasid (*kõhupuhitus*);
- kõhulahtisus;
- lõõve;
- lihasvalu (*müalgia*);
- energiapuudus (*väsimus*);
- nõrkustunne (*asteenia*);
- üldine halb enesetunne;
- kaalutõus.

Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed

Need võivad esineda **kuni 1 inimesel 100-st**:

- enesetapukatse ja enesetapumõtted (eriti patsientidel, kellel on varem esinenud depressiooni või vaimse tervise probleeme);
- allergiline reaktsioon (*ülitundlikkus*);
- nõgestõbi (*urtikaaria*);
- vahel näo või suu turse (*angioödeem*), mis põhjustab hingamisraskust;
- unisus;
- maksakahjustus (nähud võivad olla naha ja silmavalgete kollasus, isupuudus, sügelus, mao tundlikkus, heleda värvusega väljaheide või ebatavaliselt tume uriin);
- muutused vereproovi maksanäitajates (*transaminaaside* või *bilirubiinisalduse* suurenemine).

Muud kõrvaltoimed, mis võivad vereanalüüsis ilmneda

- lipaasisalduse suurenemine (pankrease toodetud aine)

Muud võimalikud kõrvaltoimed

HIV vastu Vocabria ja rilpiviriiniga ravi saavatel inimestel võivad tekkida ka teised kõrvaltoimed.

Pankreatiit

Kui teil tekib tugev kõhuvalu, siis võib see olla põhjustatud pankrease põletikust (pankreatiidist).

➔ **rääkige oma arstiga**, eriti kui valu levib või süveneb.

Infektsiooni ja põletiku sümptomid

Kaugelearenenud HIV infektsiooniga (AIDS) inimestel on nõrk immuunsüsteem ja neil tekivad suurema tõenäosusega rasked infektsioonid (*oportunistlikud infektsioonid*). Raviga alustamisel muutub immuunsüsteem tugevamaks ja keha hakkab infektsioonidega võitlema.

Infektsiooni ja põletiku sümptomid võivad tekkida, kui:

- vanad varjatud infektsioonid ägenevad, kui keha hakkab nendega võitlema;
- immuunsüsteem ründab keha terveid kudesid (*autoimmuunsed häired*);

autoimmuunsed häired võivad tekkida mitu kuud pärast seda, kui alustate HIV infektsiooni vastast ravi.

Sümptomite hulka võivad kuuluda:

- **lihasnõrkus** ja/või **lihasvalu**;
- **liigesevalu** või **turse**;

- **nõrkus**, mis algab kätest ja jalgadest ning liigub mööda keha edasi;
- **südamepekslemine** või **treemor**;
- **hüperaktiivsus** (liigne rahutus ja liigutused).

Kui teil tekivad mis tahes infektsiooni ja põletiku sümptomid või märkate mis tahes ülalpool nimetatud sümptomeid

➔ **rääkige kohe oma arstiga.** Ärge kasutage arsti soovituseta teisi infektsiooniravimeid.

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada **riikliku teavitussüsteemi** ([vt V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Vocabriat säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja pudelil pärast EXP. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Vocabria sisaldab

Toimeaine on kabotegraviir. Üks tablett sisaldab 30 mg kabotegraviiri.

Teised koostisosad on:

Tableti tuum:

laktoosmonohüdraat,
mikrokristalliline tselluloos (E460),
hüpromelloos (E464),
naatriumtärklisglükolaat,
magneesiumstearaat.

Tableti kate:

hüpromelloos (E464),
titaandioksiid (E171),
makrogool (E1521).

Kuidas Vocabria välja näeb ja pakendi sisu

Vocabria õhukese polümeerikattega tabletid on valged ovaalsed õhukese polümeerikattega tabletid, mille ühel küljel on pimetrükk „SC CTV“.

Õhukese polümeerikattega tabletid on lastekindla korgiga pudelites.

Igas pudelis on 30 õhukese polümeerikattega tabletti.

Müügiloa hoidja

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

Holland

Tootja

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

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

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

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

Hrvatska

ViiV Healthcare BV
Tel: + 385 800787089

Ireland

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

Ísland

Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

ViiV Healthcare BV
Τηλ: + 357 80070017

Latvija

ViiV Healthcare BV
Tel: + 371 80205045

Infoleht on viimati uuendatud {KK/AAAA}.

Muud teabeallikad

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <https://www.ema.europa.eu>

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