LIITE I

VALMISTEYHTEENVETO

▼Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

400 mg

Vocabria 400 mg injektioneste, depotsuspensio

600 mg

Vocabria 600 mg injektioneste, depotsuspensio

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

400 mg

Yksi injektiopullo sisältää 400 mg kabotegraviiria 2 ml:ssa.

600 mg

Yksi injektiopullo sisältää 600 mg kabotegraviiria 3 ml:ssa.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, depotsuspensio.
Valkoinen tai hennon vaaleanpunainen suspensio.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Vocabria-injektioneste on tarkoitettu käytettäväksi yhdessä rilpiviriini-injektionesteen kanssa tyypin 1 ihmisen immuunikatoviruksen (HIV-1) aiheuttaman infektion hoitoon aikuisille, kun vakaalla retroviruslääkityksellä on saavutettu virologinen suppressio (HIV-1-RNA < 50 kopiota/ml) eikä potilaalla ole aiempaa eikä ajankohtaista näyttöä resistenssistä millekään ei-nukleosidirakenteiselle käänteiskopioijaentsyymin estäjälle (NNRTI) eikä integraasinestäjälle (INI) eikä hänellä ole anamneesissa hoidon virologista epäonnistumista näiden lääkeryhmien lääkkeitä käytettäessä (ks. kohdat 4.2, 4.4 ja 5.1).

4.2 Annostus ja antotapa

Vocabria-hoitoa saa määrätä HIV-infektion hoitoon perehtynyt lääkäri.

Jokaisen injektion antaa terveydenhuollon ammattilainen.

Vocabria-injektioneste on tarkoitettu käytettäväksi HIV-1-infektion hoitoon yhdessä rilpiviriini-injektionesteen kanssa. Rilpiviriini-injektionesteen suositusannostus on katsottava rilpiviriini-injektionesteen valmisteyhteenvedosta.

<u>Ennen Vocabria-injektionesteen käytön aloittamista</u> terveydenhuollon ammattilaisten on valikoitava huolellisesti potilaat, jotka suostuvat vaadittuun injektioaikatauluun, ja kerrottava potilaille siitä, että on tärkeää käydä sovituilla antokäynneillä virussuppression ylläpitämiseksi ja väliin jääneisiin annoksiin liittyvän virusmäärien suurenemisen (rebound) ja mahdollisen resistenssin kehittymisen riskin pienentämiseksi.

<u>Vocabria- ja rilpiviriini-injektionesteen käytön lopettamisen jälkeen</u> on välttämätöntä ottaa käyttöön jokin muu täysin suppressiivinen retroviruslääkitys viimeistään yhden kuukauden kuluttua viimeisestä Vocabria-injektiosta, jos annokset annetaan kerran kuukaudessa, ja viimeistään kahden kuukauden kuluttua viimeisestä Vocabria-injektiosta, jos annokset annetaan 2 kuukauden välein (ks. kohta 4.4).

Terveydenhuollon ammattilainen ja potilas voivat yhdessä päättää, käytetäänkö kabotegraviiritabletteja suun kautta otettavana aloitushoitona ennen Vocabria-injektioiden aloittamista kabotegraviirin siedettävyyden arvioimiseksi (ks. taulukko 1) vai siirrytäänkö suoraan Vocabria-injektioihin (ks. taulukosta 2 yhden kuukauden välein annettavan hoidon annostussuositukset ja taulukosta 3 kahden kuukauden välein annettavan hoidon annostussuositukset).

<u>Annostus</u>

Aikuiset

<u>Peroraalinen aloitushoito</u>

Kun peroraalista kabotegraviiria ja peroraalista rilpiviriiniä annetaan peroraalisena aloitushoitona, potilaan on käytettävä näitä noin yhden kuukauden ajan (vähintään 28 päivän ajan) kabotegraviirin ja rilpiviriinin siedettävyyden arvioimiseksi (ks. kohta 4.4). Potilas ottaa yhden 30 mg:n kabotegraviiri-tabletin ja yhden 25 mg:n rilpiviriinitabletin kerran vuorokaudessa. Kun kabotegraviiritabletit otetaan yhdessä rilpiviriinin kanssa, ne on otettava aterian yhteydessä (ks. kabotegraviiritablettien valmisteyhteenveto).

Taulukko 1 Peroraalisen aloitushoidon aikataulu aikuisilla

	PERORAALINEN ALOITUSHOITO
Lääkevalmiste	**Kuukauden ajan (vähintään 28 vuorokautta), jonka jälkeen aloitusinjektio[a]**
Kabotegraviiri	30 mg kerran vuorokaudessa
Rilpiviriini	25 mg kerran vuorokaudessa

[a]Ks. taulukosta 2 yhden kuukauden välein annettavien injektioiden annostusohjelma ja taulukosta 3 kahden kuukauden välein annettavien injektioiden annostusohjelma.

<u>Anto kerran kuukaudessa</u>
Aloitusinjektio (600 mg eli 3 ml:n annos)
Vocabria-injektionesteen suositeltu aloitusannos aikuisille on yksi 600 mg:n injektio lihakseen nykyisen antiretroviraalisen hoidon tai peroraalisen aloitushoidon viimeisenä päivänä. Vocabria-injektioneste ja rilpiviriini-injektioneste annetaan samalla käynnillä eri injektiokohtiin pakaralihakseen.
Jatkoinjektiot (400 mg eli 2 ml:n annos)
Aloitusinjektion jälkeen Vocabria-jatkoinjektioiden annos aikuisille on yksi 400 mg:n injektio lihakseen kerran kuukaudessa. Vocabria-injektioneste ja rilpiviriini-injektioneste annetaan samalla käynnillä eri injektiokohtiin pakaralihakseen. Injektiot voidaan antaa aikaisintaan 7 päivää ennen kuukausittaisen 400 mg:n injektion aikataulun mukaista antopäivää tai viimeistään 7 päivää sen jälkeen.

Taulukko 2 Yhden kuukauden välein lihakseen annettavien injektioiden suositeltu antoaikataulu aikuisilla

	ALOITUSINJEKTIO	**JATKOINJEKTIO**
Lääkevalmiste	**Aloitusinjektiot annetaan nykyisen antiretroviraalisen hoidon tai peroraalisen aloitushoidon viimeisenä päivänä (mikäli käytössä)**	**Kuukausi injektion aloittamisen jälkeen ja kuukausittain siitä eteenpäin**
Vocabria	600 mg	400 mg
Rilpiviriini	900 mg	600 mg

Anto 2 kuukauden välein
Aloitusinjektiot – yhden kuukauden välein (600 mg)
Vocabria-injektionesteen suositeltu aloitusannos aikuisille on yksi 600 mg:n injektio lihakseen nykyisen antiretroviraalisen hoidon tai peroraalisen aloitushoidon viimeisenä päivänä.

Kuukauden kuluttua annetaan toinen 600 mg:n Vocabria-injektio lihakseen. Toinen 600 mg:n aloitusinjektio voidaan antaa aikaisintaan 7 päivää ennen aikataulun mukaista antopäivää tai viimeistään 7 päivää sen jälkeen.

Vocabria-injektioneste ja rilpiviriini-injektioneste annetaan samalla käynnillä eri injektiokohtiin pakaralihakseen.

Jatkoinjektiot – 2 kuukauden välein (600 mg)
Aloitusinjektioiden jälkeen Vocabria-jatkoinjektioiden suositeltu annos aikuisille on yksi 600 mg:n injektio lihakseen 2 kuukauden välein. Vocabria-injektioneste ja rilpiviriini-injektioneste annetaan samalla käynnillä eri injektiokohtiin pakaralihakseen. Injektiot voidaan antaa aikaisintaan 7 päivää ennen 2 kuukauden välein annettavan 600 mg:n injektion aikataulun mukaista antopäivää tai viimeistään 7 päivää sen jälkeen.

Taulukko 3 2 kuukauden välein lihakseen annettavien injektioiden suositeltu antoaikataulu aikuisilla

	ALOITUSINJEKTIOT	**JATKOINJEKTIOT**
Lääkevalmiste	**Aloitusinjektiot annetaan nykyisen antiretroviraalisen hoidon tai peroraalisen aloitushoidon viimeisenä päivänä (mikäli käytössä). Kuukautta myöhemmin annetaan toinen aloitusinjektio.**	**Kaksi kuukautta viimeisen aloitusinjektion jälkeen ja joka toinen kuukausi siitä eteenpäin**
Vocabria	600 mg	600 mg
Rilpiviriini	900 mg	900 mg

Antosuositukset siirryttäessä 1 kuukauden antovälistä 2 kuukauden antoväliin
Jos potilas siirtyy kerran kuukaudessa annettavista jatkoinjektioista 2 kuukauden välein annettaviin jatkoinjektioihin, hänelle annetaan yksi 600 mg:n kabotegraviiri-injektio lihakseen yhden kuukauden

kuluttua viimeisestä 400 mg:n jatkoinjektioannoksesta ja tämän jälkeen 600 mg aina 2 kuukauden välein.

Antosuositukset siirryttäessä 2 kuukauden antovälistä 1 kuukauden antoväliin
Jos potilas siirtyy 2 kuukauden välein annettavista jatkoinjektioista kerran kuukaudessa annettaviin jatkoinjektioihin, hänelle annetaan yksi 400 mg:n kabotegraviiri-injektio lihakseen 2 kuukauden kuluttua viimeisestä 600 mg:n jatkoinjektioannoksesta ja tämän jälkeen 400 mg kerran kuukaudessa.

Puuttuvat annokset
Jos sovittu injektiokäynti jää väliin, potilaan tilanne on arvioitava kliinisesti uudelleen. Näin varmistetaan, että hoidon aloittaminen uudelleen on asianmukaista. Antosuositukset väliin jääneen injektion jälkeen, ks. taulukko 4 ja 5.

Jos kerran kuukaudessa annettava injektio jää väliin
Jos potilas aikoo siirtää käyntiä yli 7 päivää sovittua injektioajankohtaa myöhemmäksi, enintään 2 peräkkäistä kerran kuukaudessa toteutettavaa injektiokäyntiä voidaan korvata peroraalisella hoidolla (yksi 30 mg:n kabotegraviiritabletti ja yksi 25 mg:n rilpiviriinitabletti kerran vuorokaudessa). Saatavilla on rajoitetusti tietoa peroraalisesta siltahoidosta jollain muulla täysin suppressiivisella antiretroviraalisella hoidolla (lähinnä integraasinestäjäpohjaiset hoidot) (ks. kohta 5.1). Jos peroraalisen hoidon kesto on yli 2 kuukautta, suositellaan jotakin muuta peroraalista hoitoa.

Peroraalisen hoidon ensimmäinen annos otetaan yhden kuukauden (+/- 7 päivän) kuluttua Vocabria-injektionesteen ja rilpiviriini-injektionesteen viimeisistä annoksista. Injektiohoito aloitetaan uudelleen peroraalisen hoidon päättymispäivänä taulukon 4 suositusten mukaisesti.

Taulukko 4 Vocabria-injektioiden antosuositukset, kun injektioita on jäänyt väliin tai potilas on käyttänyt peroraalista hoitoa; yhden kuukauden antoväli

Aika viimeisestä injektiosta	**Suositus**
≤ 2 kk:	400 mg:n injektioiden antoa kerran kuukaudessa jatketaan mahdollisimman pian.
> 2 kk:	Potilaan hoito aloitetaan uudelleen 600 mg:n annoksella, minkä jälkeen jatketaan 400 mg:n injektioiden antoa kerran kuukaudessa.

Jos 2 kuukauden välein annettava injektio jää väliin
Jos potilas aikoo siirtää käyntiä yli 7 päivää sovittua Vocabria-injektioajankohtaa myöhemmäksi, enintään yksi 2 kuukauden välein toteutettava injektiokäynti voidaan korvata peroraalisella hoidolla (yksi 30 mg:n kabotegraviiritabletti ja yksi 25 mg:n rilpiviriinitabletti kerran vuorokaudessa). Saatavilla on rajoitetusti tietoa peroraalisesta siltahoidosta jollain muulla täysin suppressiivisella antiretroviraalisella hoidolla (lähinnä integraasinestäjäpohjaiset hoidot) (ks. kohta 5.1). Jos peroraalisen hoidon kesto on yli 2 kuukautta, suositellaan jotakin muuta peroraalista hoitoa.

Peroraalisen hoidon ensimmäinen annos otetaan kahden kuukauden (+/- 7 päivän) kuluttua kabotegraviiri-injektionesteen ja rilpiviriini-injektionesteen viimeisistä annoksista. Injektiohoito aloitetaan uudelleen peroraalisen hoidon päättymispäivänä taulukon 5 suositusten mukaisesti.

Taulukko 5 Vocabria-injektioiden antosuositukset, kun injektioita on jäänyt väliin tai potilas on käyttänyt peroraalista hoitoa; 2 kuukauden antoväli

Väliin jäänyt injektiokäynti	**Aika viimeisestä injektiosta**	**Suositus (kaikki injektiot ovat 3 ml:n injektioita)**
Injektio 2	**≤ 2 kk**	Hoitoa jatketaan antamalla 600 mg:n injektio mahdollisimman pian. Tämän jälkeen injektiot annetaan 2 kuukauden välein.
	> 2 kk	Potilaan hoito aloitetaan uudelleen 600 mg:n annoksella, minkä jälkeen annetaan toinen 600 mg:n

		aloitusinjektio yhden kuukauden kuluttua. Tämän jälkeen injektiot annetaan 2 kuukauden välein.
Injektio 3 tai myöhemmät injektiot	**≤ 3 kk**	Hoitoa jatketaan antamalla 600 mg:n injektio mahdollisimman pian. Tämän jälkeen injektiot annetaan 2 kuukauden välein.
	> 3 kk	Potilaan hoito aloitetaan uudelleen 600 mg:n annoksella, minkä jälkeen annetaan toinen 600 mg:n aloitusinjektio yhden kuukauden kuluttua. Tämän jälkeen injektiot annetaan 2 kuukauden välein.

Iäkkäät
Annosta ei tarvitse muuttaa iäkkäillä potilailla. Kabotegraviirin käytöstä 65 vuotta täyttäneiden potilaiden hoidossa on niukasti tietoa (ks. kohta 5.2).

Munuaisten vajaatoiminta
Annostusta ei tarvitse muuttaa, jos potilaalla on lievä, keskivaikea tai vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min eikä dialyysihoitoa) (ks. kohta 5.2). Kabotegraviiria ei ole tutkittu potilailla, joilla on loppuvaiheen munuaisten vajaatoiminta ja jotka saavat munuaiskorvaushoitoa. Kabotegraviiri sitoutuu yli 99-prosenttisesti proteiineihin, joten dialyysi ei oletettavasti vaikuta kabotegraviirialtistukseen. Kabotegraviirin anto edellyttää varovaisuutta, jos potilas saa munuaiskorvaushoitoa.

Maksan vajaatoiminta
Lievä tai kohtalainen maksan vajaatoiminta (Child–Pugh-luokka A tai B) ei vaadi annostuksen muuttamista. Kabotegraviiria ei ole tutkittu potilailla, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta (Child–Pugh-luokka C) (ks. kohta 5.2). Kabotegraviirin anto edellyttää varovaisuutta, jos potilaalla on vaikea maksan vajaatoiminta.

Pediatriset potilaat
Vocabria-valmisteen turvallisuutta ja tehoa lasten ja alle 18 vuoden ikäisten nuorten hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Antotapa

Injektiona lihakseen. On varottava, ettei injektio osu vahingossa verisuoneen.

Vocabria-injektion antaa terveydenhuollon ammattilainen. Anto-ohjeet, ks. ”Käyttöohje” pakkausselosteessa. Vuotojen välttämiseksi noudata näitä ohjeita huolellisesti, kun valmistat suspensiota.

Vocabria-injektioneste on annettava aina samanaikaisesti rilpiviriini-injektionesteen kanssa. Injektioiden järjestyksellä ei ole merkitystä. Rilpiviriini-injektionesteen suositusannostus on katsottava rilpiviriini-injektionesteen valmisteyhteenvedosta.

Vocabria-injektioita annettaessa terveydenhuollon ammattilaisen on otettava huomioon potilaan painoindeksi ja varmistettava, että neula on riittävän pitkä yltääkseen pakaralihakseen.

Pitele injektiopulloa tukevasti ja ravistele sitä voimakkaasti 10 sekunnin ajan. Käännä injektiopullo ylösalaisin ja tarkasta, että se on suspensoitunut uudelleen. Valmisteen tulisi näyttää homogeeniselta. Jos suspensio ei ole homogeenista, ravistele injektiopulloa uudelleen. Pienet ilmakuplat ovat normaaleja.

Injektiot on annettava ventrogluteaalisesti (suositeltava antotapa) tai dorsogluteaalisesti.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Rifampisiinin, rifapentiinin, karbamatsepiinin, okskarbatsepiinin, fenytoiinin tai fenobarbitaalin samanaikainen käyttö (ks. kohta 4.5).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

<u>Resistenssin riski hoidon lopettamisen jälkeen</u>

Virusresistenssin kehittymisriskin minimoimiseksi on välttämätöntä ottaa käyttöön jokin muu täysin suppressiivinen retroviruslääkitys viimeistään yhden kuukauden kuluttua viimeisestä Vocabria-injektiosta, jos Vocabria annetaan kerran kuukaudessa, ja viimeistään 2 kuukauden kuluttua viimeisestä Vocabria-injektiosta, jos Vocabria annetaan 2 kuukauden välein.

Jos hoidon epäillään epäonnistuneen virologisesti, on aloitettava jokin muu lääkitys mahdollisimman pian.

<u>Vocabria-injektionesteen pitkävaikutteisuus</u>

Kabotegraviirin jäännöspitoisuuksia voi esiintyä potilaan systeemisessä verenkierrossa pitkään (jopa 12 kuukauden ajan tai pidempään). Lääkärien on otettava Vocabria-injektionesteen depot-ominaisuudet huomioon, kun lääkevalmisteen käyttö lopetetaan (ks. kohdat 4.5, 4.6, 4.7 ja 4.9).

<u>Lähtötasotekijät, joilla on yhteys hoidon virologiseen epäonnistumiseen</u>

Ennen hoidon aloittamista on otettava huomioon, että monimuuttuja-analyysien mukaan hoidon virologisen epäonnistumisen riski voi olla suurentunut, jos potilaalla on vähintään 2 seuraavista lähtötasotekijöistä: rilpiviriiniresistenssin arkistomutaatioita, HIV-1-alatyyppi A6/A1 tai painoindeksi ≥ 30 kg/m^2. Saatavilla olevat tiedot viittaavat siihen, että virologista epäonnistumista esiintyy useammin, kun näitä potilaita hoidetaan kahden kuukauden välein annettavalla annostuksella verrattuna kuukausittaiseen annosteluun. Mikäli potilaan hoitoanamneesi on epätäydellinen tai epävarma eikä resistenssianalyysejä tehdä ennen hoitoa, varovaisuus on tarpeen, jos potilaan painoindeksi on ≥ 30 kg/m^2 tai kyseessä on HIV-1-viruksen A6/A1-alatyyppi (ks. kohta 5.1).

<u>Yliherkkyysreaktiot</u>

Integraasinestäjien, mukaan lukien kabotegraviiri, käytön yhteydessä on ilmoitettu yliherkkyysreaktioita. Reaktioiden tyyppipiirteitä olivat ihottuma, yleisoireet ja joskus elintoimintojen häiriö, mukaan lukien maksavaurio. Vocabria-valmisteen ja muiden epäiltyjen lääkevalmisteiden käyttö on lopetettava välittömästi, jos potilaalle kehittyy yliherkkyyden oireita tai löydöksiä (esimerkiksi vaikeaa ihottumaa tai ihottumaa, johon liittyy kuumetta, yleistä sairaudentunnetta, uupumusta, lihas- tai nivelsärkyä, rakkuloita, suun vaurioita, sidekalvotulehdusta, kasvojen turvotusta, hepatiittia, eosinofiliaa tai angioedeemaa). Potilaan kliinistä tilaa ja maksan aminotransferaasiarvoja on seurattava, ja asianmukainen hoito on aloitettava (ks. kohta 4.2 Vocabria-injektionesteen pitkävaikutteisuus ja kohdat 4.8 ja 5.1).

<u>Maksatoksisuus</u>

Maksatoksisuutta on ilmoitettu pienellä joukolla Vocabria-hoitoa saaneita potilaita. Joillakin heistä oli entuudestaan tiedossa oleva maksasairaus (ks. kohta 4.8). Kabotegraviiria annettiin peroraalisena aloitushoitona kliinisissä tutkimuksissa, jotta voitiin tunnistaa potilaat, joilla saattaa olla maksatoksisuuden riski.
Maksan kemian seuranta on suositeltavaa, ja Vocabria-hoito on lopetettava, jos maksatoksisuutta epäillään (ks. Vocabria-injektionesteen pitkävaikutteisuus).

Samanaikainen HBV/HCV-infektio

Potilaat, joilla oli hepatiitti B -infektio, suljettiin pois Vocabria-valmisteen tutkimuksista. Vocabria-hoidon aloittaminen ei ole suositeltavaa, jos potilaalla on samanaikainen hepatiitti B infektio. Lääkärien on aiheellista tutustua ajankohtaisiin hoitosuosituksiin, joissa käsitellään HIV-infektion hoitoa potilailla, joilla on myös hepatiitti B -virusinfektio.
Samanaikaista hepatiitti C -infektiota sairastavien potilaiden hoidosta on rajallisesti tietoa. Maksan toiminnan seuranta on suositeltavaa, jos potilaalla on samanaikainen hepatiitti C -infektio.

Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa

Varovaisuutta on noudatettava, jos Vocabria-injektionestettä määrätään yhdessä sellaisten lääkevalmisteiden kanssa, jotka voivat pienentää Vocabria-altistusta (ks. kohta 4.5).

Vocabria-injektionesteen ja rifabutiinin samanaikainen käyttö ei ole suositeltavaa (ks. kohta 4.5).

Immuunireaktivaatio-oireyhtymä

Jos HIV-potilaalla on vaikea immuunivajaus retroviruslääkkeiden yhdistelmähoitoa (CART) aloitettaessa, hänelle voi kehittyä oireettomien tai piilevien opportunististen patogeenien aiheuttama tulehdusreaktio, joka voi aiheuttaa vakavia kliinisiä tiloja tai oireiden pahenemista. Tällaisia reaktioita on havaittu yleensä ensimmäisten viikkojen tai kuukausien aikana yhdistelmähoidon aloittamisen jälkeen. Esimerkkejä tällaisista tiloista ovat sytomegaloviruksen aiheuttama retiniitti, yleistyneet ja/tai pesäkkeiset mykobakteeri-infektiot ja *Pneumocystis jirovecii* -sienen aiheuttama keuhkokuume. Kaikki tulehdusoireet on tutkittava ja hoito aloitettava tarvittaessa. Autoimmuunisairauksia (kuten Gravesin tautia ja autoimmuunihepatiittia) on myös raportoitu immuniteetin elpymisen yhteydessä. Niiden raportoitu alkamisaika vaihtelee kuitenkin enemmän, ja niitä voi ilmaantua useita kuukausia hoidon alkamisen jälkeen.

Opportunistiset infektiot

Potilaille on selitettävä, ettei Vocabria eikä mikään muukaan retroviruslääkitys paranna HIV-infektiota ja että heille saattaa edelleen kehittyä opportunistisia infektioita ja muita HIV-infektion komplikaatioita. Siksi potilaiden on oltava jatkuvasti näiden HIV:n liitännäissairauksien hoitoon perehtyneiden lääkäreiden tarkassa valvonnassa.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Vocabria-injektioneste on tarkoitettu käytettäväksi HIV-1-infektion hoitoon yhdessä rilpiviriini-injektionesteen kanssa, joten myös rilpiviriini-injektionesteen valmisteyhteenvedossa mainittaviin yhteisvaikutuksiin on tutustuttava.

Muiden lääkevalmisteiden vaikutus kabotegraviirin farmakokinetiikkaan

Kabotegraviiri metaboloituu ensisijaisesti uridiinidifosfaattiglukuronosyylitransferaasi 1A1 -entsyymin (UGT1A1) kautta ja vähemmässä määrin UGT1A9:n välityksellä. UGT1A1- tai UGT1A9-toimintaa voimakkaasti indusoivien lääkevalmisteiden odotetaan pienentävän plasman kabotegraviiripitoisuuksia, mikä johtaa tehon puutteeseen (ks. kohta 4.3 ja taulukko 6 jäljempänä). Hitailla UGT1A1-metaboloijilla, joilla UGT1A1:n kliininen esto on suurimmillaan, suun kautta otetun kabotegraviirin AUC-, C_{max}- ja C_{tau}-arvojen keskiarvot suurenivat enintään 1,5-kertaisiksi. UGT1A1:n estäjän vaikutus voi olla hieman voimakkaampi, mutta kabotegraviirin turvallisuusmarginaalin huomioon ottaen tällä suurenemalla ei oletettavasti ole kliinistä merkitystä. Vocabria-annoksen muuttaminen ei siis ole suositeltavaa UGT1A1:n estäjiä (esim. atatsanaviiria, erlotinibia, sorafenibia) käytettäessä.

Kabotegraviiri on P-glykoproteiinin (P-gp) ja rintasyöpäresistenssiproteiinin (BCRP) substraatti. Kabotegraviirin suuren läpäisevyyden vuoksi sen imeytymisen ei kuitenkaan oleteta muuttuvan, kun sitä annetaan samanaikaisesti P-gp:n tai BCRP:n estäjien kanssa.

Kabotegraviirin vaikutus muiden lääkevalmisteiden farmakokinetiikkaan

In vivo kabotegraviiri ei vaikuttanut midatsolaamiin, joka on sytokromi P450 3A4:n (CYP3A4) koesubstraatti. *In vitro* kabotegraviiri ei indusoinut CYP1A2-, CYP2B6- eikä CYP3A4-entsyymin toimintaa.

In vitro kabotegraviiri esti orgaanisten anionien kuljettajaproteiini 1:n (OAT1) toimintaa (IC_{50} = 0,81 µM) ja OAT3:n toimintaa (IC_{50} = 0,41 µM). Varovaisuus onkin tarpeen, jos samanaikaisesti annetaan OAT1/3-proteiinien substraattilääkkeitä, joiden terapeuttinen alue on kapea (esim. metotreksaattia).

Vocabria- ja rilpiviriini-injektionesteet on tarkoitettu käytettäväksi HIV-1-infektion ainoana hoitona, eikä niitä saa antaa yhdessä muiden HIV-infektion hoitoon käytettävien retroviruslääkkeiden kanssa. Seuraavat tiedot lääkeaineinteraktioista muiden retroviruslääkkeiden kanssa esitetään siltä varalta, että Vocabria- ja rilpiviriini-injektionesteiden käyttö lopetetaan ja potilaalle on aloitettava jokin muu viruslääkitys (ks. kohta 4.4). *In vitro* -tietojen ja kliinisen lääkeaineinteraktioprofiilin perusteella kabotegraviirin ei oleteta vaikuttavan muiden retroviruslääkitysten pitoisuuksiin. Tällaisia lääkkeitä ovat mm. proteaasinestäjät, nukleosidirakenteiset käänteiskopioijaentsyymin estäjät (NRTI), ei-nukleosidirakenteiset käänteiskopioijaentsyymin estäjät (NNRTI), integraasinestäjät, soluunpääsyn estäjät ja ibalitsumabi.

Kabotegraviiri-injektionestettä ei ole tutkittu muodollisissa yhteisvaikutustutkimuksissa. Taulukossa 6 esitettävät lääkeyhteisvaikutustiedot perustuvat peroraalisella kabotegraviirilla toteutettuihin tutkimuksiin (suureneminen on merkitty ”↑”, pieneneminen ”↓”, ei muutosta ”↔”, pitoisuus-aikakäyrän alle jäävä pinta-ala ”AUC”, suurin todettu pitoisuus ”C_{max}”, pitoisuus annosvälin lopussa ” Cτ”).

Taulukko 6 Yhteisvaikutukset muiden lääkkeiden kanssa

Lääkevalmisteet terapia-alueittain	**Yhteisvaikutus** Geometrisen keskiarvon muutos (%)	**Yhteiskäyttöä koskevat suositukset**
HIV-1-virusta torjuvat viruslääkevalmisteet		
Ei-nukleosidi-rakenteinen käänteiskopioija-entsyymin estäjä: Etraviriini	Kabotegraviiri ↔ AUC ↑ 1 % C_{max} ↑ 4 % Cτ ↔ 0 %	Etraviriini ei muuttanut merkitsevästi plasman kabotegraviiripitoisuuksia. Vocabria-annosta ei tarvitse muuttaa, kun injektiohoito aloitetaan etraviriinin käytön jälkeen.
Ei-nukleosidi-rakenteinen käänteiskopioija-entsyymin estäjä: Rilpiviriini	Kabotegraviiri ↔ AUC ↑ 12 % C_{max} ↑ 5 % Cτ ↑ 14 % Rilpiviriini ↔ AUC ↓ 1 % C_{max} ↓ 4 % Cτ ↓ 8 %	Rilpiviriini ei muuttanut merkitsevästi plasman kabotegraviiripitoisuuksia. Vocabria-injektionesteen annosta ei tarvitse muuttaa, kun sitä annetaan samanaikaisesti rilpiviriinin kanssa.
Epilepsialääkkeet		
Karbamatsepiini Okskarbatsepiini Fenytoiini	Kabotegraviiri ↓	Metabolian induktorit voivat pienentää plasman kabotegraviiripitoisuuksia merkitsevästi.

Fenobarbitaali		Samanaikainen käyttö on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).
Mykobakteerilääkkeet		
Rifampisiini	Kabotegraviiri ↓ AUC ↓ 59 % C_{max} ↓ 6 %	Rifampisiini pienensi plasman kabotegraviiri-pitoisuuksia merkitsevästi, mikä johtaa todennäköisesti terapeuttisen vaikutuksen menettämiseen. Vocabria-valmisteen ja rifampisiinin samanaikaista antoa koskevia annossuosituksia ei ole laadittu, ja Vocabria-valmisteen ja rifampisiinin samanaikainen anto on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).
Rifapentiini	Kabotegraviiri ↓	Rifapentiini voi pienentää plasman kabotegraviiri-pitoisuuksia merkitsevästi. Samanaikainen käyttö on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).
Rifabutiini	Kabotegraviiri ↓ AUC ↓ 21 % C_{max} ↓ 17 % Cτ ↓ 8 %	Rifabutiini voi pienentää plasman kabotegraviiripitoisuuksia. Samanaikaista käyttöä on vältettävä.
Ehkäisytabletit		
Etinyyliestradioli (EE) ja levonorgestreeli (LNG)	EE ↔ AUC ↑ 2 % C_{max} ↓ 8 % Cτ ↔ 0 % LNG ↔ AUC ↑ 12 % C_{max} ↑ 5 % Cτ ↑ 7 %	Kabotegraviiri ei muuttanut plasman etinyyliestradioli- eikä levonorgestreelipitoisuuksia merkitsevästi eikä kliinisesti merkittävästi. Ehkäisytablettien annosta ei tarvitse muuttaa, kun niitä annetaan samanaikaisesti Vocabrian kanssa.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

On vain vähän tietoja kabotegraviirin käytöstä raskaana oleville naisille. Vocabrian vaikutusta ihmisen raskauteen ei tunneta.

Kabotegraviiri ei ollut teratogeeninen, kun sitä tutkittiin tiineillä rotilla ja kaniineilla, mutta terapeuttista annosta suuremmilla altistuksilla todettiin lisääntymistoksisuutta eläimillä (ks. kohta 5.3). Asian merkitystä ihmisen raskaudelle ei tunneta.

Vocabria-injektionesteen käyttö ei ole suositeltavaa raskausaikana, ellei hoidon odotettu hyöty oikeuta sikiöön mahdollisesti kohdistuvaa riskiä.

Kabotegraviiria on todettu systeemisessä verenkierrossa jopa 12 kuukauden ajan injektion jälkeen tai tätä pidempään (ks. kohta 4.4).

Imetys

Eläinkoetietojen perusteella kabotegraviirin oletetaan erittyvän ihmisen rintamaitoon, mutta asiaa ei ole vahvistettu ihmisellä. Kabotegraviiria voi esiintyä ihmisen rintamaidossa jopa 12 kuukauden ajan viimeisen kabotegraviiri-injektion jälkeen tai tätä pidempään.

On suositeltavaa, että HIV-infektion saaneet naiset eivät imetä lapsiaan HIV-tartunnan välttämiseksi.

Hedelmällisyys

Kabotegraviirin vaikutuksesta miesten ja naisten hedelmällisyyteen ei ole tietoa. Eläintutkimukset eivät viittaa siihen, että kabotegraviiri vaikuttaisi urosten tai naaraiden hedelmällisyyteen (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Potilaille on kerrottava, että Vocabria-injektionestehoidon aikana on ilmoitettu huimausta, uupumusta ja uneliaisuutta. Potilaan kliininen tila ja Vocabria-injektionesteen haittavaikutusprofiili on pidettävä mielessä, kun arvioidaan potilaan kykyä ajaa tai käyttää koneita.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Yleisimmin ilmoitettuja haittavaikutuksia tutkimuksissa, joissa valmistetta annettiin kerran kuukaudessa, olivat injektiokohdan reaktiot (jopa 84 %), päänsärky (jopa 12 %) ja kuume[4] (10 %). Yleisimmin ilmoitettuja haittavaikutuksia ATLAS-2M-tutkimuksessa, jossa valmistetta annettiin 2 kuukauden välein, olivat injektiokohdan reaktiot (76 %), päänsärky (7 %) ja kuume[4] (7%).

Haittavaikutustaulukko

Kabotegraviirin tai rilpiviriinin käytön yhteydessä tunnistetut haittavaikutukset luetellaan taulukossa 7 elinjärjestelmäluokan ja esiintymistiheyden mukaan esitettyinä. Esiintymistiheydet määritellään seuraavasti: hyvin yleinen (≥ 1/10), yleinen (≥ 1/100, < 1/10), melko harvinainen (≥ 1/1 000, < 1/100), harvinainen (≥ 1/10 000, < 1/1 000), hyvin harvinainen (< 1/10 000).

Taulukko 7 Haittavaikutusten yhteenvetotaulukko[1]

MedDRA-elinjärjestelmäluokka	**Esiintymistiheysluokka**	**Haittavaikutukset Vocabria + rilpiviriini -hoidon yhteydessä**
Immuunijärjestelmä	Melko harvinainen	Yliherkkyys*
Psyykkiset häiriöt	Yleinen	Masennus Ahdistuneisuus Poikkeavat unet Unettomuus
	Melko harvinainen	Itsemurhayritys; itsemurha-ajatukset (erityisesti potilailla, joilla on aikaisemmin todettu psyykkinen sairaus)
Hermosto	Hyvin yleinen	Päänsärky
	Yleinen	Huimaus
	Melko harvinainen	Uneliaisuus Vasovagaaliset reaktiot (injektioiden seurauksena)
Ruoansulatuselimistö	Yleinen	Pahoinvointi Oksentelu Vatsakipu[2] Ilmavaivat Ripuli

Maksa ja sappi	Melko harvinainen	Maksatoksisuus
Iho ja ihonalainen kudos	Yleinen	Ihottuma[3]
	Melko harvinainen	Urtikaria* Angioedeema*
Luusto, lihakset ja sidekudos	Yleinen	Lihaskipu
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Hyvin yleinen	Injektiokohdan reaktiot (kipu ja epämukavuus, kyhmy, kovettuma) Kuume[4]
	Yleinen	Injektiokohdan reaktiot (turvotus, punoitus, kutina, mustelmat, kuumotus, verenpurkauma) Uupumus Voimattomuus Yleinen sairaudentunne
	Melko harvinainen	Injektiokohdan reaktiot (selluliitti, paise, tunnottomuus, verenvuoto, värimuutos)
Tutkimukset	Yleinen	Painon nousu
	Melko harvinainen	Transaminaasiarvon suureneminen Veren bilirubiinipitoisuuden suureneminen

[1] Tunnistettujen haittavaikutusten esiintymistiheys perustuu tapahtumien kaikkiin raportoituihin ilmenemiskertoihin eikä ainoastaan niihin, joilla oli tutkijan arvion mukaan vähintään mahdollinen yhteys hoitoon.
[2] Vatsakipuun sisältyvät seuraavat ryhmitellyt MedDRA-suositustermit: vatsakipu, ylävatsakipu.
[3] Ihottumaan sisältyvät seuraavat ryhmitellyt MedDRA-suositustermit: ihottuma, punoittava ihottuma, yleistynyt ihottuma, makulaarinen ihottuma, makulopapulaarinen ihottuma, morbilliforminen ihottuma, papulaarinen ihottuma, kutiava ihottuma.
[4] Kuumeeseen sisältyvät seuraavat ryhmitellyt MedDRA-suositustermit: kuumuuden tunne, ruumiinlämmön nousu. Suurimmassa osassa tapauksista kuume nousi viikon sisällä injektioiden saamisesta.
*Ks. kohta 4.4.

FLAIR-tutkimuksen yleinen turvallisuusprofiili viikoilla 96 ja 124 oli yhdenmukainen viikolla 48 tehtyjen havaintojen kanssa, eikä uusia turvallisuuslöydöksiä havaittu. FLAIR-tutkimuksen jatkovaiheessa Vocabria- ja rilpiviriini-hoidon aloittaminen suoraan injektiolla ei tuonut uusia turvallisuusongelmia, jotka olisivat liittyneet peroraalisen aloitushoidon pois jättämiseen (ks. kohta 5.1).

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Injektiokohdan paikallisreaktiot
Enintään 1 % tutkittavista lopetti Vocabria- ja rilpiviriinihoidon injektiokohdan reaktioiden vuoksi. Kun valmistetta annettiin kerran kuukaudessa, jopa 84 % tutkittavista ilmoitti injektiokohdan reaktioita; 30 393 injektion yhteydessä ilmoitettiin 6 815 injektiokohdan reaktiota. Kun valmistetta annettiin 2 kuukauden välein, 76 % tutkittavista ilmoitti injektiokohdan reaktioita; 8 470 injektion yhteydessä ilmoitettiin 2 507 injektiokohdan reaktiota.

Reaktioiden vaikeusaste oli yleensä lievä (aste 1, 70–75 % tutkittavista) tai keskivaikea (aste 2, 27–36 % tutkittavista). Tutkittavista 3–4 % koki vaikeita (asteen 3) injektiokohdan reaktioita. Kaikkien injektiokohdan reaktiotapahtumien mediaanikesto oli 3 vuorokautta. Injektiokohdan reaktioita ilmoittaneiden tutkittavien prosenttiosuus pieneni ajan mittaan.

Painon nousu
Viikolla 48 FLAIR- ja ATLAS-tutkimusten tutkittavilla, jotka saivat Vocabria- ja rilpiviriinihoitoa, painon nousun mediaani oli 1,5 kg; tutkittavilla, jotka jatkoivat aiempaa retroviruslääkitystään, painon nousun mediaani oli 1,0 kg (yhdistettyjen tietojen analyysi). FLAIR-tutkimuksessa todetun

painonnousun mediaani oli Vocabria- ja rilpiviriiniryhmässä 1,3 kg ja aiempaa retroviruslääkitystä jatkaneilla 1,5 kg. ATLAS-tutkimuksessa vastaavat mediaanit olivat 1,8 kg ja 0,3 kg.

Viikolla 48 ATLAS-2M-tutkimuksessa painon nousun mediaani oli 1,0 kg sekä ryhmässä, joka sai Vocabriaa ja rilpiviriinia kerran kuukaudessa, että ryhmässä, jossa samojen valmisteiden antoväli oli 2 kuukautta.

Kemiallisten laboratorioarvojen muutokset
Vocabria- ja rilpiviriinihoidon yhteydessä todettiin kokonaisbilirubiiniarvon pieniä, ei-eteneviä suurenemisia (ilman kliinistä ikterusta). Näitä muutoksia ei pidetä kliinisesti merkittävinä, sillä ne johtuvat todennäköisesti kabotegraviirin ja konjugoitumattoman bilirubiinin kilpailusta yhteisestä puhdistumareitistä (UGT1A1).

Tutkittavilla, jotka saivat Vocabria- ja rilpiviriinihoitoa kliinisissä tutkimuksissa, todettiin transaminaasiarvojen (ALAT/ASAT) suurenemista. Arvojen suurenemisen katsottiin johtuvan ensisijaisesti akuutista virushepatiitista. Joillakin peroraalista hoitoa saaneilla tutkittavilla todettiin transaminaasiarvojen suurenemista, jonka oletettiin johtuvan epäillystä lääkkeen aiheuttamasta maksatoksisuudesta; nämä muutokset korjautuivat, kun hoito lopetettiin (ks. kohta 4.4).

Vocabria- ja rilpiviriinihoidon kliinisissä tutkimuksissa todettiin lipaasipitoisuuksien suurenemista. Lipaasipitoisuuksien asteen 3 ja 4 suurenemisen ilmaantuvuus oli Vocabria- ja rilpiviriinihoidon yhteydessä suurempi kuin aiempaa retroviruslääkitystä käytettäessä. Pitoisuuksien suureneminen oli yleensä oireetonta eikä johtanut Vocabria- ja rilpiviriinihoidon lopettamiseen. ATLAS-2M-tutkimuksessa ilmoitettiin yksi kuolemaan johtanut haimatulehdustapaus, johon liittyi lipaasipitoisuuksien asteen 4 suurenemista ja sekoittavia tekijöitä (mm. haimatulehdusanamneesi). Syy-yhteyttä injektiohoitoon ei pystytty sulkemaan pois.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Vocabria-yliannostukseen ei ole spesifistä hoitoa. Yliannostustapauksessa annetaan elintoimintoja tukevaa hoitoa ja järjestetään asianmukaista seurantaa tarpeen mukaan.

Kabotegraviirin tiedetään sitoutuvan voimakkaasti plasman proteiineihin, joten dialyysi ei todennäköisesti edistä lääkevalmisteen poistumista elimistöstä. Vocabria-injektionesteen yliannostuksen yhteydessä on otettava huomioon injektion jälkeinen pitkittynyt altistus lääkevalmisteelle.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Systeemiset viruslääkkeet, integraasinestäjät, ATC-koodi: J05AJ04.

Vaikutusmekanismi

Kabotegraviiri estää HIV-integraasin toimintaa sitoutumalla integraasin aktiiviseen kohtaan. Tämä estää retroviraalisen deoksiribonukleiinihapon (DNA) integroitumisen isäntäsolun DNA:han (strand transfer), mikä on välttämätöntä HI-viruksen monistumisessa.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Antiviraalinen teho soluviljelmissä
Kabotegraviirilla oli antiviraalinen vaikutus villin tyypin HIV-1-laboratoriokantoja vastaan, ja kabotegraviiripitoisuus, joka vähensi viruksen replikaatiota 50 % (EC_{50}), oli keskimäärin 0,22 nM ääreisveren mononukleaarisoluissa, 0,74 nM 293T-soluissa ja 0,57 nM MT-4-soluissa. Kabotegraviirilla todettiin olevan soluviljelmässä antiviraalinen vaikutus paneeliin, johon kuului 24 erilaista kliinistä HIV-1-isolaattia (M-ryhmästä 3 isolaattia kustakin seuraavista alatyypeistä: A, B, C, D, E, F, ja G; lisäksi 3 isolaattia O-ryhmästä). EC_{50}-arvot vaihtelivat HIV-1-viruksen kohdalla alueella 0,02–1,06 nM. Kabotegraviirin EC_{50}-arvot kolmea kliinistä HIV-2-isolaattia vastaan vaihtelivat alueella 0,10–0,14 nM. HIV-2-positiivisten potilaiden hoidosta ei ole saatavilla kliinistä tietoa.

Antiviraalinen teho yhdessä muiden lääkevalmisteiden kanssa
Mikään lääke, jolla on itsenäistä tehoa HI-virukseen, ei antagonisoinut kabotegraviirin antiretroviraalista vaikutusta (kun kabotegraviiri yhdistettiin *in vitro* -arvioinneissa rilpiviriiniin, lamivudiiniin, tenofoviiriin ja emtrisitabiiniin).

Resistenssi in vitro
Isolaatio villin tyypin HIV-1-viruksesta ja teho resistenttejä kantoja vastaan: Kannan IIIB kohdalla 112 päivän siirrostuksen (passage) aikana ei havaittu viruksia, joiden kohdalla kabotegraviirin EC_{50}-arvo olisi suurentunut > 10-kertaisesti. Seuraavat integraasin (IN) mutaatiot kehittyivät siirrostuksen aikana villin tyypin HIV-1-virukseen (jossa oli T124A-polymorfismi) kabotegraviiria käytettäessä: Q146L (kerrannaismuutos [FC] alueella 1,3–4,6), S153Y (FC alueella 2,8–8,4) ja I162M (FC = 2,8). Kuten edellä todettiin, T124A:n havaitseminen kuvaa aiemman vähemmistövariantin valikoitumista. Kyseisen variantin herkkyydessä kabotegraviirille ei ole eroa. Integraasialueelle ei valikoitunut aminohapposubstituutioita, kun villin tyypin HIV-1 NL-432 -virusta siirrostettiin kabotegraviirissa (6,4 nM) päivään 56 asti.

Eri mutanttien välillä suurin FC-arvo todettiin mutanteissa, joissa oli Q148K tai Q148R. E138K/Q148H johti kabotegraviiriherkkyyden pienenemiseen 0,92-kertaisesti, mutta E138K/Q148R johti herkkyyden pienenemiseen 12-kertaisesti ja E138K/Q148K pienensi kabotegraviiriherkkyyttä 81-kertaisesti. G140C/Q148R johti kabotegraviiriherkkyyden pienenemiseen 22-kertaisesti ja G140S/Q148R taas sen pienenemiseen 12-kertaisesti. N155H ei vaikuttanut kabotegraviiri-herkkyyteen, mutta N155H/Q148R johti kabotegraviiriherkkyyden pienenemiseen 61-kertaisesti. Muita multippeleja mutantteja, jotka johtivat 5–10-kertaiseen kerrannaismuutokseen, ovat T66K/L74M (FC = 6,3), G140S/Q148K (FC = 5,6), G140S/Q148H (FC = 6,1) ja E92Q/N155H (FC = 5,3).

Resistenssi in vivo
Hoidon vahvistetun virologisen epäonnistumisen (Confirmed Virologic Failure, CVF) kriteerit täyttäneiden potilaiden määrä oli pieni FLAIR- ja ATLAS-tutkimusten yhdistetyissä tiedoissa. Yhdistettyjen tietojen analyysissä todettiin 7 kpl CVF-tapahtumia kabotegraviiri- ja rilpiviriiniryhmässä (7/591, 1,2 %) ja 7 kpl CVF-tapahtumia aiempaa retroviruslääkitystään jatkaneilla (7/591, 1,2 %). FLAIR-tutkimuksen kabotegraviiri- ja rilpiviriiniryhmästä on resistenssitietoja kolmesta CVF-tapahtumasta. Näissä kyseessä oli alatyyppi A1. Lisäksi kahdessa näistä kolmesta CVF-tapauksesta potilaalla oli hoidon aikana ilmennyt integraasinestäjäresistenssiin assosioituva substituutio Q148R, ja yhdessä näistä kolmesta tapauksesta oli G140R ja fenotyyppi, jonka herkkyys kabotegraviirille oli heikentynyt. Kaikkiin kolmeen CVF-tapaukseen liittyi yksi rilpiviriiniresistenssiin liittyvä substituutio, K101E, E138E/A/K/T tai E138K, ja kahdessa näistä kolmesta tapauksesta todettiin fenotyyppi, jonka herkkyys rilpiviriinille oli heikentynyt. ATLAS-tutkimuksen kolmen CVF-tapahtuman kohdalla kyseessä olivat alatyypit A, A1 ja AG. Yhdessä kolmesta CVF-tapauksesta potilaalla todettiin hoidon epäonnistumisen yhteydessä integraasinestäjäresistenssiin assosioituva substituutio N155H ja fenotyyppi, jonka herkkyys kabotegraviirille oli heikentynyt. Kaikkien kolmen CVF-tapauksen yhteydessä todettiin hoidon epäonnistumishetkellä jokin rilpiviriiniresistenssiin liittyvä substituutio, E138A, E138E/K tai E138K, ja fenotyyppi, jonka herkkyys rilpiviriinille oli heikentynyt. Kahdessa näistä kolmesta CVF-tapauksesta todettiin hoidon epäonnistumishetkellä

rilpiviriiniresistenssiin assosioituva substituutio, joka oli todettu myös lähtötilanteessa ääreisveren mononukleaarisoluissa HIV-1-DNA:ssa. Seitsemännessä CVF-tapauksessa (FLAIR) potilas ei saanut lainkaan injektiota.

ATLAS- ja FLAIR-tutkimusten yhdistetyissä tiedoissa todettuja substituutioita, joilla oli yhteys resistenssiin pitkävaikutteiselle kabotegraviiri-injektionestehoidolle, olivat G140R (n = 1), Q148R (n = 2) ja N155H (n = 1).

ATLAS-2M-tutkimuksessa 10 tutkittavaa täytti CVF-tapahtuman kriteerit viikkoon 48 mennessä: 8 tutkittavaa (1,5 %) ryhmässä, jossa lääke annettiin 8 viikon välein, ja 2 tutkittavaa (0,4 %) ryhmässä, jossa lääke annettiin 4 viikon välein. Kahdeksan tutkittavan kohdalla CVF-tapahtuman kriteerit täyttyivät viimeistään viikolla 24.

Lähtötilanteessa ryhmässä, jossa lääke annettiin 8 viikon välein, 5 tutkittavalla oli rilpiviriiniresistenssiin assosioituvia mutaatioita Y181Y/C + H221H/Y, Y188Y/F/H/L, Y188L, E138A tai E138E/A ja 1 tutkittavalla oli kabotegraviiriresistenssimutaatio G140G/R (ja edellä mainittu rilpiviriiniresistenssiin assosioituva mutaatio Y188Y/F/H/L). Hoidon epäillyn virologisen epäonnistumisen (SVF) ajankohtana ryhmässä, jossa lääke annettiin 8 viikon välein, 6 tutkittavalla oli rilpiviriiniresistenssiin assosioituvia mutaatioita; 2 tutkittavalle oli kehittynyt K101E ja 1 tutkittavalle oli kehittynyt E138E/K lähtötilanteen ja SVF-ajankohdan välillä. Rilpiviriinin kohdalla FC-arvo ylitti biologisen raja-arvon 7 tutkittavan kohdalla ja oli alueella 2,4–15. Viidellä niistä 6 tutkittavasta, joilla oli rilpiviriiniresistenssiin assosioituva substituutio, oli myös INSTI-resistenssiin assosioituvia substituutioita N155H (n = 2); Q148R; Q148Q/R+N155N/H (n = 2). INSTI-substituutio L74I todettiin 4 tutkittavalla 7:stä. Integraasigenotyypin ja -fenotyypin testi epäonnistui yhden tutkittavan kohdalla, ja toisen tutkittavan kohdalta puuttui tieto kabotegraviirifenotyypistä. Tutkittavilla, jotka saivat lääkettä 8 viikon välein, kerrannaismuutosten vaihteluväli oli kabotegraviirin kohdalla 0,6–9,1, dolutegraviirin kohdalla 0,8–2,2 ja biktegraviirin kohdalla 0,8–1,7.

Ryhmässä, jossa lääkettä annettiin 4 viikon välein, kummallakaan tutkittavalla ei ollut lähtötilanteessa rilpiviriiniresistenssiin eikä INSTI-resistenssiin assosioituvia mutaatioita. Yhdellä tutkittavalla oli NNRTI-substituutio G190Q ja NNRTI-polymorfismi V189I. SVF-ajankohtana yhdelle tutkittavalle oli hoidon aikana kehittynyt rilpiviriiniresistenssiin assosioituvat mutaatiot K101E + M230L ja toisella oli edelleen NNRTI-substituutiot G190Q + V189I sekä uutena kehittynyt V179V/I. Molemmilla tutkittavilla todettiin fenotyyppi, jonka herkkyys rilpiviriinille oli heikentynyt. Molemmilla tutkittavilla oli SVF-ajankohtana myös INSTI-resistenssiin assosioituvia mutaatioita, joko Q148R + E138E/K tai N155N/H, ja yhden tutkittavan herkkyys kabotegraviirille oli heikentynyt. Kummallakaan tutkittavalla ei ollut INSTI-substituutiota L74I. Tutkittavilla, jotka saivat lääkettä 4 viikon välein, kerrannaismuutoksen vaihteluväli oli kabotegraviirin kohdalla 1,8–4,6, dolutegraviirin kohdalla 1,0–1,4 ja biktegraviirin kohdalla 1,1–1,5.

Kliininen teho ja turvallisuus

Vocabrian ja rilpiviriinin yhdistelmän tehoa arvioitiin kahdessa vaiheen III satunnaistetussa, aktiivikontrolloidussa, rinnakkaisryhmissä toteutetussa avoimessa, vertailukelpoisuutta arvioineessa monikeskustutkimuksessa eli FLAIR-tutkimuksessa (tutkimus 201584) ja ATLAS-tutkimuksessa (tutkimus 201585). Ensisijainen analyysi toteutettiin, kun kaikki tutkittavat olivat käyneet viikon 48 käynnillä tai keskeyttäneet tutkimukseen osallistumisen odotettua aiemmin.

Virologisessa suppressiossa olevat potilaat (kun aiempaa dolutegraviiripohjaista lääkitystä oli käytetty 20 viikon ajan)
FLAIR-tutkimuksessa 629 HIV-1-positiivista tutkittavaa, jotka eivät olleet aiemmin saaneet retroviruslääkitystä, sai integraasin säikeen siirron estäjä (INSTI) dolutegraviiria sisältävää lääkitystä 20 viikon ajan (joko dolutegraviiria/abakaviiria/lamivudiinia tai dolutegraviiria ja 2 muuta nukleosidirakenteista käänteiskopioijaentsyymin estäjää [NRTI], jos kyseessä oli HLA-B*5701-positiivinen tutkittava). Tutkittavat, jotka olivat virologisessa suppressiossa (HIV-1-RNA-määrä < 50 kopiota/ml, n = 566), satunnaistettiin sitten (1:1) saamaan joko Vocabria- ja rilpiviriinihoitoa tai jatkamaan aiempaa retroviruslääkitystään. Tutkittavat, jotka satunnaistettiin saamaan Vocabria- ja

rilpiviriinihoitoa, aloittivat hoidon peroraalisella aloitushoidolla ja saivat yhden 30 mg:n Vocabria-tabletin ja yhden 25 mg:n rilpiviriinitabletin vuorokaudessa vähintään 4 viikon ajan, minkä jälkeen hoidoksi vaihdettiin Vocabria-injektioneste (kuukausi 1: 600 mg:n injektio, kuukaudesta 2 alkaen: 400 mg:n injektio) sekä rilpiviriini-injektioneste (kuukausi 1: 900 mg:n injektio, kuukaudesta 2 alkaen: 600 mg:n injektio) kerran kuukaudessa vielä 44 viikon ajan. Tutkimusta jatkettiin 96 viikkoon asti.

Virologisessa suppressiossa olevat potilaat (aiempi retroviruslääkitys stabiili 6 kuukauden ajan)
ATLAS-tutkimuksessa 616 HIV-1-positiivista, aiempaa retroviruslääkitystä saanutta, virologisessa suppressiossa (vähintään 6 kuukauden ajan) olevaa tutkittavaa (HIV-1-RNA-määrä < 50 kopiota/ml) satunnaistettiin sitten (1:1) saamaan joko Vocabria- ja rilpiviriinihoitoa tai jatkamaan aiempaa retroviruslääkitystään. Tutkittavat, jotka satunnaistettiin saamaan Vocabria- ja rilpiviriinihoitoa, saivat peroraalisena aloitushoitona yhden 30 mg:n Vocabria-tabletin ja yhden 25 mg:n rilpiviriinitabletin vuorokaudessa vähintään 4 viikon ajan, minkä jälkeen hoidoksi vaihdettiin Vocabria-injektioneste (kuukausi 1: 600 mg:n injektio, kuukaudesta 2 alkaen: 400 mg:n injektio) sekä rilpiviriini-injektioneste (kuukausi 1: 900 mg:n injektio, kuukaudesta 2 alkaen: 600 mg:n injektio) kerran kuukaudessa vielä 44 viikon ajan. ATLAS-tutkimuksessa 50 % tutkittavista sai NNRTI-lääkitystä, 17 % proteaasinestäjälääkitystä ja 33 % INI-lääkitystä lähtötilanteen kolmantena lääkkeenään ennen satunnaistamista, ja jakauma oli samaa luokkaa eri hoitoryhmissä.

Yhdistetyt tiedot
Yhdistettyjen tietojen analyysin mukaan lähtötilanteessa Vocabria- ja rilpiviriiniryhmässä tutkittavien mediaani-ikä oli 38 vuotta, 27 % oli naisia, 27 % oli ei-valkoihoisia, 1 % oli ≥ 65 vuoden ikäisiä ja 7 %:lla CD4+-solujen määrä oli alle 350 solua/mm^3; nämä ominaisuudet olivat samaa luokkaa eri hoitoryhmissä.

Molempien tutkimusten ensisijainen päätetapahtuma oli niiden tutkittavien osuus, joilla plasman HIV-1-RNA-määrä oli ≥ 50 kopiota/ml viikolla 48 (Snapshot-algoritmi, lähtöryhmien mukainen tutkimuslääkkeelle altistunut populaatio eli ITT-E-populaatio).

Kahden avaintutkimuksen yhdistettyjen tietojen analyysissä Vocabria + rilpiviriini oli vertailukelpoinen aiemman retroviruslääkityksen kanssa, kun arviointiperusteena oli niiden tutkittavien osuus, joiden plasman HIV-1-RNA-määrä viikolla 48 oli ≥ 50 kopiota/ml (1,9 % Vocabria- ja rilpiviriiniryhmässä ja 1,7 % aiemman retroviruslääkityksen ryhmässä). Yhdistettyjen tietojen analyysiin perustuva korjattu hoitoero Vocabria- ja rilpiviriinihoidon ja aiemman retroviruslääkityksen välillä (0,2; 95 % lv -1,4; 1,7) täytti vertailukelpoisuuden kriteerin (95 % luottamusvälin yläraja alle 4 %).

FLAIR- ja ATLAS-tutkimusten ensisijainen päätetapahtuma ja muut viikon 48 tiedot sekä keskeisten lähtötasotekijöiden mukaan luokitellut tulokset esitetään taulukoissa 8 ja 9.

Taulukko 8 Satunnaistetun hoidon tuottamat virologiset tulokset FLAIR- ja ATLAS-tutkimuksissa viikolla 48 (Snapshot-analyysi)

	FLAIR		ATLAS		Yhdistetyt tiedot	
	Vocabria + RPV N = 283	**Aiempi retrovirus-lääkitys N = 283**	**Vocabria + RPV N = 308**	**Aiempi retrovirus-lääkitys N = 308**	**Vocabria +RPV N = 591**	**Aiempi retrovirus-lääkitys N = 591**
HIV-1-RNA-määrä ≥ 50 kopiota/ml† (%)	6 (2,1)	7 (2,5)	5 (1,6)	3 (1,0)	11 (1,9)	10 (1,7)
Hoitojen ero, % (95 % lv)*	-0,4 (-2,8; 2,1)		0,7 (-1,2; 2,5)		0,2 (-1,4; 1,7)	
HIV-1-RNA-määrä < 50 kopiota/ml (%)	265 (93,6)	264 (93,3)	285 (92,5)	294 (95,5)	550 (93,1)	558 (94,4)
Hoitojen ero, % (95 % lv)*	0,4 (-3,7; 4,5)		-3,0 (-6,7; 0,7)		-1,4 (-4,1; 1,4)	
Ei virologisia tietoja viikon 48 aikaikkunasta (%)	12 (4,2)	12 (4,2)	18 (5,8)	11 (3,6)	30 (5,1)	23 (3,9)
Syyt						
Tutkimus/tutkimuslääke keskeytetty haittatapahtuman tai kuoleman vuoksi (%)	8 (2,8)	2 (0,7)	11 (3,6)	5 (1,6)	19 (3,2)	7 (1,2)
Tutkimus/tutkimuslääke keskeytetty muista syistä (%)	4 (1,4)	10 (3,5)	7 (2,3)	6 (1,9)	11 (1,9)	16 (2,7)
Tietoja puuttuu ikkunan ajalta, mutta tutkittava on edelleen mukana tutkimuksessa (%)	0	0	0	0	0	0

* Korjattu lähtötilanteen stratifiointitekijöiden mukaan.
† Mukana tutkittavat, joiden kohdalla hoito lopetettiin tehottomuuden vuoksi, kun tutkittava ei ollut suppressiossa.
N = kunkin hoitoryhmän tutkittavien määrä; lv = luottamusväli.

Taulukko 9 Niiden tutkittavien osuus, joiden plasman HIV-1-RNA-määrä oli ≥ 50 kopiota/ml viikolla 48, keskeisten lähtötasotekijöiden mukaan (Snapshot-analyysin tulokset).

Lähtötasotekijät		**FLAIR- ja ATLAS-tutkimusten yhdistetyt tiedot**	
		Vocabria + RPV N = 591 n/N (%)	**Aiempi retrovirus-lääkitys N = 591 n/N (%)**
Lähtötilanteen CD4+-solumäärä (soluja/mm^3)	< 350	0/42	2/54 (3,7)
	≥ 350 – < 500	5/120 (4,2)	0/117
	≥ 500	6/429 (1,4)	8/420 (1,9)
Sukupuoli	Mies	6/429 (1,4)	9/423 (2,1)
	Nainen	5/162 (3,1)	1/168 (0,6)
Etninen tausta	Valkoihoinen	9/430 (2,1)	7/408 (1,7)
	Musta afrikkalainen/ amerikkalainen	2/109 (1,8)	3/133 (2,3)
	Aasialainen/muu	0/52	0/48
Painoindeksi	< 30 kg/m^2	6/491 (1,2)	8/488 (1,6)
	≥ 30 kg/m^2	5/100 (5,0)	2/103 (1,9)

Ikä (v)	< 50	9/492 (1,8)	8/466 (1,7)
	≥ 50	2/99 (2,0)	2/125 (1,6)
Lähtötilanteen virusläkitys satunnaistamis-ajankohtana	Proteaasinestäjä	1/51 (2,0)	0/54
	Integraasinestäjä	6/385 (1,6)	9/382 (2,4)
	NNRTI-lääke	4/155 (2,6)	1/155 (0,6)

NNRTI = ei-nukleosidirakenteinen käänteiskopioijaentsyymin estäjä

FLAIR- ja ATLAS-tutkimuksissa hoitojen väliset erot olivat samaa luokkaa eri lähtötilanteen ominaisuuksien kohdalla (CD4+-arvo, sukupuoli, etninen tausta, painoindeksi, ikä, lähtötilanteen lääkityksen kolmas lääkeryhmä).

FLAIR-tutkimuksen viikko 96
FLAIR-tutkimuksessa viikon 96 tulokset vastasivat johdonmukaisesti viikon 48 tuloksia. Niiden tutkittavien osuus, joiden plasman HIV-1-RNA-määrä oli ≥ 50 kopiota/ml, oli Vocabria- ja rilpiviriiniryhmässä (n = 283) 3,2 % ja aiemman retroviruslääkityksen ryhmässä (n = 283) 3,2 % (Vocabria- ja rilpiviriiniryhmän ja aiemman retroviruslääkityksen ryhmän välinen korjattu hoitoero [0,0; 95 % lv -2,9; 2,9]). Niiden tutkittavien osuus, joiden plasman HIV-1-RNA-määrä oli < 50 kopiota/ml, oli Vocabria- ja rilpiviriiniryhmässä 87 % ja aiemman retroviruslääkityksen ryhmässä 89 % (Vocabria- ja rilpiviriiniryhmän ja aiemman retroviruslääkityksen ryhmän välinen korjattu hoitoero [-2,8; 95 % lv -8,2; 2,5]).

FLAIR-tutkimuksen viikko 124; suoraan injektioon vs. peroraalinen aloitushoito
FLAIR-tutkimuksessa arvioitiin viikolla 124 turvallisuutta ja tehoa potilailla, jotka valittiin siirtymään tutkimuksen jatkovaiheessa (viikolla 100) abakaviirin, dolutegraviirin ja lamivudiinin yhdistelmästä Vocabrian ja rilpiviriinin yhdistelmään. Tutkittaville annettiin mahdollisuus siirtymiseen peroraalisen aloitushoidon kautta tai ilman sitä. Näistä muodostettiin peroraalisen aloitushoidon ryhmä (n=121) ja suoraan aloitetun injektiohoidon ryhmä (n=111).

Viikolla 124 niiden tutkittavien osuus, joilla HIV-1-RNA-määrä oli ≥ 50 kopiota/ml, oli 0,8 % peroraalisen aloitushoidon ryhmässä ja 0,9 % suoraan aloitetun injektiohoidon ryhmässä. Virologisessa suppressiossa (HIV-1 RNA < 50 kopiota/ml) olevien tutkittavien osuudet olivat samankaltaiset sekä peroraalisen aloitushoidon ryhmässä (93,4 %) että suoraan aloitetun injektiohoidon ryhmässä (99,1 %).

Anto 2 kuukauden välein
Virologisessa suppressiossa olevat potilaat (aiempi retroviruslääkitys stabiili 6 kuukauden ajan)
2 kuukauden välein annetun Vocabria-injektionesteen tehoa ja turvallisuutta on arvioitu yhdessä vaiheen IIIb satunnaistetussa, rinnakkaisryhmissä toteutetussa, avoimessa, vertailukelpoisuutta arvioineessa monikeskustutkimuksessa eli ATLAS-2M-tutkimuksessa (207966). Ensisijainen analyysi toteutettiin, kun kaikki tutkittavat olivat käyneet viikon 48 käynnillä tai keskeyttäneet tutkimukseen osallistumisen odotettua aiemmin.

ATLAS-2M-tutkimuksessa 1 045 HIV-1-positiivista, aiempaa retroviruslääkitystä saanutta, virologisessa suppressiossa olevaa tutkittavaa satunnaistettiin (1:1) saamaan Vocabria- ja rilpiviriini-injektionesteitä joko 2 kuukauden välein tai kerran kuukaudessa. Tutkittavat, jotka käyttivät aluksi muuta kuin kabotegraviiri- ja rilpiviriinihoitoa, ottivat peroraalisena aloitushoitona yhden 30 mg:n kabotegraviiritabletin ja yhden 25 mg:n rilpiviriinitabletin vuorokaudessa vähintään 4 viikon ajan. Tutkittavat, jotka satunnaistettiin saamaan kerran kuukaudessa Vocabria-injektionestettä (kuukausi 1: 600 mg:n injektio, kuukaudesta 2 alkaen: 400 mg:n injektio) sekä rilpiviriini-injektionestettä (kuukausi 1: 900 mg:n injektio, kuukaudesta 2 alkaen: 600 mg:n injektio), saivat hoitoa vielä 44 viikon ajan. Tutkittavat, jotka satunnaistettiin saamaan 2 kuukauden välein Vocabria-injektionestettä (600 mg:n injektio kuukausina 1, 2, 4 ja tämän jälkeen 2 kuukauden välein) ja rilpiviriini-injektionestettä (900 mg:n injektio kuukausina 1, 2, 4 ja tämän jälkeen 2 kuukauden välein), saivat hoitoa vielä 44 viikon ajan. Vocabria- ja rilpiviriinihoidon kesto ennen satunnaistamista oli 63 %:lla tutkittavista 0 viikkoa, 13 %:lla tutkittavista 1–24 viikkoa ja 24 %:lla tutkittavista > 24 viikkoa.

Lähtötilanteessa tutkittavien mediaani-ikä oli 42 vuotta, 27 % oli naisia, 27 % oli ei-valkoihoisia, 4 % oli ≥ 65 vuoden ikäisiä ja 6 %:lla CD4+-solujen määrä oli alle 350 solua/mm^3; nämä ominaisuudet olivat samaa luokkaa eri hoitoryhmissä.
ATLAS-2M-tutkimuksen ensisijainen päätetapahtuma oli niiden tutkittavien osuus, joilla plasman HIV-1-RNA-määrä oli ≥ 50 kopiota/ml viikolla 48 (Snapshot-algoritmi, ITT-E-populaatio).

ATLAS-2M-tutkimuksessa 2 kuukauden välein annettu Vocabria- ja rilpiviriinihoito oli vertailukelpoinen kerran kuukaudessa annetun Vocabria- ja rilpiviriinihoidon kanssa, kun arviointiperusteena oli niiden tutkittavien osuus, joiden plasman HIV-1-RNA-määrä oli ≥ 50 kopiota/ml (2 kuukauden välein annettaessa 1,7 % ja kerran kuukaudessa annettaessa 1,0 %) viikolla 48. Korjattu hoitoero 2 kuukauden välein ja kerran kuukaudessa annetun Vocabria- ja rilpiviriinihoidon välillä (0,8; 95 % lv -0,6; 2,2) täytti vertailukelpoisuuden kriteerin (95 % luottamusvälin yläraja alle 4 %).

Taulukko 10 Satunnaistetun hoidon tuottamat virologiset tulokset ATLAS-2M-tutkimuksessa viikolla 48 (Snapshot-analyysi)

	Anto 2 kk välein (8 viikon välein)	**Anto kerran kuukaudessa (4 viikon välein)**
	N = 522 (%)	**N = 523 (%)**
HIV-1-RNA-määrä ≥ 50 kopiota/ml† (%)	9 (1,7)	5 (1,0)
Hoitojen ero, % (95 % lv)*	0,8 (-0,6; 2,2)	
HIV-1-RNA-määrä < 50 kopiota/ml (%)	492 (94,3)	489 (93,5)
Hoitojen ero, % (95 % lv)*	0,8 (-2,1; 3,7)	
Ei virologisia tietoja viikon 48 ikkunasta	21 (4,0)	29 (5,5)
Syyt:		
Tutkimus keskeytetty haittatapahtuman tai kuoleman vuoksi (%)	9 (1,7)	13 (2,5)
Tutkimus keskeytetty muista syistä (%)	12 (2,3)	16 (3,1)
Edelleen mukana tutkimuksessa, mutta ei tietoja ikkunan ajalta (%)	0	0

* Korjattu lähtötilanteen stratifiointitekijöiden suhteen.
† Mukana tutkittavat, joiden kohdalla hoito lopetettiin tehottomuuden vuoksi, kun tutkittava ei ollut suppressiossa.
N = kunkin hoitoryhmän tutkittavien määrä; lv = luottamusväli.

Taulukko 11 Niiden tutkittavien osuus, joiden plasman HIV-1-RNA-määrä oli ≥ 50 kopiota/ml viikolla 48, keskeisten lähtötasotekijöiden mukaan (Snapshot-analyysin tulokset).

Lähtötasotekijät		**Tutkittavat, joilla HIV-1-RNA-määrä ≥ 50 kopiota/ml / kaikki arvioidut tutkittavat (%)**	
		Anto 2 kk välein (8 viikon välein)	**Anto kerran kuukaudessa (4 viikon välein)**
Lähtötilanteen CD4+-solumäärä (solua/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)

Lähtötasotekijät		Tutkittavat, joilla HIV-1-RNA-määrä ≥ 50 kopiota/ml / kaikki arvioidut tutkittavat (%)	
		Anto 2 kk välein (8 viikon välein)	**Anto kerran kuukaudessa (4 viikon välein)**
Sukupuoli	Mies	4/385 (1,0)	5/380 (1,3)
	Nainen	5/137 (3,5)	0/143
Etninen tausta	Valkoihoinen	5/370 (1,4)	5/393 (1,3)
	Muu kuin valkoihoinen	4/152 (2,6)	0/130
	Musta/afrikkalais-amerikkalainen	4/101 (4,0)	0/90
	Muu kuin musta/afrikkalais-amerikkalainen	5/421 (1,2)	5/421 (1,2)
Painoindeksi	< 30 kg/m^2	3/409 (0,7)	3/425 (0,7)
	≥ 30 kg/m^2	6/113 (5,3)	2/98 (2,0)
Ikä (v)	< 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)
Aiempi altistus CAB/RPV-hoidolle	Ei altistusta	5/327 (1,5)	5/327 (1,5)
	1–24 viikkoa	3/69 (4,3)	0/68
	> 24 viikkoa	1/126 (0,8)	0/128

ATLAS-2M-tutkimuksessa hoitojen välillä ei ollut kliinisesti merkittävää eroa ensisijaisen päätetapahtuman kohdalla, kun lähtötilanteen eri ominaisuudet otettiin huomioon (CD4+-lymfosyyttimäärä, sukupuoli, etninen tausta, painoindeksi, ikä ja aiempi altistus kabotegraviiri/rilpiviriinihoidolle).

Viikon 96 tehotulokset ovat yhdenmukaiset ensisijaisen päätetapahtuman tulosten kanssa viikolla 48. Kahden kuukauden välein annettu Vocabria- ja rilpiviriini-injektiohoito on vertailukelpoinen joka kuukausi annetun Vocabria- ja rilpiviriinihoidon kanssa. Sellaisten tutkittavien osuus, joilla plasman HIV-1-RNA-määrä oli ≥ 50 kopiota/ml viikolla 96, oli kahden kuukauden välein annetun Vocabria- ja rilpiviriinihoidon ryhmässä (n = 522) 2,1 % ja kuukauden välein annetun Vocabria- ja rilpiviriinihoidon ryhmässä (n = 523) 1,1 % (korjattu hoitoero kahden kuukauden ja kuukauden välein annetun Vocabria- ja rilpiviriinihoidon välillä [1,0; 95 % lv: -0,6, 2,5]). Sellaisten tutkittavien osuus, joilla plasman HIV-1-RNA-määrä oli < 50 kopiota/ml viikolla 96, oli kahden kuukauden välein annetun Vocabria- ja rilpiviriinihoidon ryhmässä 91 % ja kuukauden välein annetun Vocabria- ja rilpiviriinihoidon ryhmässä 90,2 % (korjattu hoitoero kahden kuukauden ja kuukauden välein annetun Vocabria- ja rilpiviriinihoidon välillä [0,8; 95 % lv: -2,8; 4,3]).

Viikon 152 tehotulokset ovat yhdenmukaiset ensisijaisen päätetapahtuman tulosten kanssa viikoilla 48 ja 96. Kahden kuukauden välein annettu Vocabria- ja rilpiviriini-injektiohoito on vertailukelpoinen kuukauden välein annetun Vocabria- ja rilpiviriinihoidon kanssa. ITT-analyysissa sellaisten

tutkittavien osuus, joilla plasman HIV-1-RNA-määrä oli ≥ 50 kopiota/ml viikolla 152, oli kahden kuukauden välein annetun Vocabria- ja rilpiviriinihoidon ryhmässä (n = 522) 2,7 % ja kuukauden välein annetun Vocabria- ja rilpiviriinihoidon ryhmässä (n = 523) 1,0 % (korjattu hoitoero kahden kuukauden ja kuukauden välein annetun Vocabria- ja rilpiviriinihoidon välillä [1,7; 95 % lv: 0,1; 3,3]). ITT-analyysissa sellaisten tutkittavien osuus, joilla plasman HIV-1-RNA-määrä oli < 50 kopiota/ml viikolla 152, oli kahden kuukauden välein annetun Vocabria- ja rilpiviriinihoidon ryhmässä 87 % ja kuukauden välein annetun Vocabria- ja rilpiviriinihoidon ryhmässä 86 % (korjattu hoitoero kahden kuukauden ja kuukauden välein annetun Vocabria- ja rilpiviriinihoidon välillä [1,5; 95 % lv: -2,6; 5,6]).

Jälkianalyysit
Yhdistettyjen vaiheen 3 tutkimusten (ATLAS: 96 viikkoon asti, FLAIR 124 viikkoon asti ja ATLAS-2M 152 viikkoon asti) monimuuttuja-analyyseissa arvioitiin useiden tekijöiden vaikutusta CVF-riskiin. Lähtötasotekijöiden analyysissä tutkittiin viruksen ja tutkittavien lähtötilanteen ominaisuuksia sekä antoprotokollaa; monimuuttuja-analyysissa tutkittiin lähtötasotekijöitä ja lähtötilanteen jälkeisten arvioitujen plasman lääkepitoisuuksien vaikutusta CVF:ään käyttämällä regressiomallinnusta ja muuttujien selektiomenettelyä. Kaikkiaan 4 291 henkilövuoden perusteella CVF:n korjaamaton ilmaantuvuusluku oli 0,54/100 henkilövuotta; CVF-tapahtumia ilmoitettiin 23 (1,4 %:lla tutkimusten 1 651 henkilöstä).

Lähtötasotekijöiden analyysin perusteella CVF:ään liittyivät rilpiviriiniresistenssimutaatiot (ilmaantuvuuslukujen suhde IRR = 21,65, p < 0,0001), HIV-1-alatyyppi A6/A1 (IRR = 12,87, p < 0.0001) ja painoindeksi (IRR = 1,09 per 1 yksikön suurenema, p = 0,04; IRR = 3,97; ≥ 30 kg/m^2, p = 0,01). Muilla muuttujilla (mm. anto 4 viikon tai 8 viikon välein, naissukupuoli tai CAB/INSTI-resistentit mutaatiot) ei ollut merkitsevää yhteyttä CVF-tapahtumiin. Yhdistelmällä, johon kuului vähintään 2 seuraavista keskeisistä lähtötasotekijöistä, oli yhteys CVF-riskin suurenemiseen: rilpiviriiniresistenssimutaatiot, HIV-1-alatyyppi A6/A1 tai painoindeksi ≥ 30 kg/m^2 (ks. taulukko 12).

Taulukko 12 Virologiset hoitotulokset esitettynä keskeisten lähtötasotekijöiden mukaan (rilpiviriiniresistenssimutaatiot, alatyyppi A6/A1[1] ja painoindeksi ≥ 30 kg/m^2)

Lähtötasotekijät (määrä)	Virologiset onnistumiset (%)[2]	Vahvistettu virologinen epäonnistuminen (%)[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]
YHTEENSÄ (95 % luottamusväli)	1 231/1 431 (86,0) (84,1 %, 87,8 %)	23/1 431 (1,6)[6] (1,0 %, 2,4 %)

[1] HIV-1-alatyyppi A1 tai A6, luokituksen perusteena Los Alamos National Laboratory -organisaation HIV-sekvenssitietokannan paneeli (kesäkuu 2020)
[2] Perustuu FDA:n Snapshot-algoritmiin (RNA < 50 kopiota/ml) viikolla 48 (ATLAS-tutkimus), viikolla 124 (FLAIR-tutkimus) ja viikolla 152 (ATLAS-2M-tutkimus).
[3] Määritelmä: kahdella perättäisellä mittauskerralla HIV-RNA ≥ 200 kopiota/ml.
[4] Positiivinen ennustearvo < 2 %; negatiivinen ennustearvo 98,5 %; herkkyys 34,8 %; tarkkuus 71,9 %
[5] Positiivinen ennustearvo 19,3 %; negatiivinen ennustearvo 99,1 %; herkkyys 47,8 %; tarkkuus 96,7 %
[6] Analysoitava tietoaineisto, joka käsittää kaikki ei-puuttuvat kovariaatit lähtötasotekijöiden osalta (yhteensä 1 651 henkilöstä)

CVF-tapahtumia esiintyi suuremmalla osalla tutkittavista, joilla esiintyi vähintään kaksi edellä mainituista riskitekijöistä verrattuna tutkittaviin, joilla oli yksi tai ei yhtäkään riskitekijää. CVF tunnistettiin 6/24 potilaalla [25,0 %, 95 %:n luottamusväli (9,8 %, 46,7 %)] kun annosväli oli 2 kuukautta ja 5/33 potilaalla [15,2 %, 95 %:n luottamusväli (5,1 %, 31,9%)] kun annostelu tapahtui kuukausittain.

Peroraalinen siltahoito muulla antiretroviraalisella hoidolla
Retrospektiivisessa analyysissa käsiteltiin kolmen kliinisen tutkimuksen (FLAIR, ATLAS-2M ja LATTE-2/tutkimus 200056) yhdistettyjä tietoja 29:stä tutkittavasta, jotka saivat peroraalisena siltahoitona (mediaanikesto 59 vrk; 25. ja 75. persentiilit 53–135) jotain muuta antiretroviraalista

hoitoa kuin Vocabria-rilpiviriiniä (”muu peroraalinen siltahoito”) lihakseen annettavien pitkävaikutteisten Vocabria- ja rilpiviriini-injektioiden aikana; tutkittavien mediaani-ikä oli 32 vuotta, 14 % oli naisia, 31 % oli ei-valkoihoisia, 97 % sai muuna peroraalisena siltahoitona integraasinestäjäpohjaista hoitoa, 41 % sai NNRTI-hoitoa osana muuta peroraalista siltahoitoa (mukaan lukien rilpiviriiniä 11 tapauksessa 12:sta), ja 62 % sai NRTI-hoitoa. Kolme tutkittavaa vetäytyi tutkimuksesta peroraalisen siltahoidon aikana tai pian sen jälkeen muista kuin turvallisuuteen liittyvistä syistä. Virologinen suppressio (plasman HIV-1-RNA-määrä < 50 kopiota/ml) säilyi suurimmalla osalla tutkittavista (≥ 96 %). Muun peroraalisen siltahoidon ja sitä seuranneen jakson aikana (enintään 2 Vocabria- ja rilpiviriini-injektiota peroraalisen siltahoidon jälkeen), CVF-tapauksia (plasman HIV-1-RNA-määrä ≥ 200 kopiota/ml) ei todettu.

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt lykkäyksen velvoitteelle toimittaa tutkimustulokset Vocabria-injektionesteen käytöstä HIV-1-infektion hoidossa kaikissa pediatrisissa potilasryhmissä.

5.2 Farmakokinetiikka

Kabotegraviirin farmakokinetiikka on samankaltainen sekä terveillä tutkittavilla että HIV-positiivisilla henkilöillä. Kabotegraviirin farmakokinetiikan vaihtelu on kohtalaista tai runsasta. Vaiheen III tutkimuksiin osallistuneilla HIV-positiivisilla tutkittavilla tutkittavien välinen C_{tau}-arvojen CVb% oli 39–48 %. Kun tutkittaville annettiin kerta-annos pitkävaikutteista kabotegraviiri-injektionestettä, tutkittavien välinen vaihtelu oli runsaampaa, 41–89 %.

Taulukko 13 Farmakokinetiikan parametrit, kun kabotegraviiria otettiin suun kautta kerran vuorokaudessa tai annettiin injektiona lihakseen hoidon alussa, kerran kuukaudessa ja 2 kuukauden välein

		Geometrinen keskiarvo (5. ja 95. persentiilit)[a]		
Hoitovaihe	**Annosaikataulu**	**$AUC_{(0\text{-}tau)}$[b] (µg•h/ml)**	**C_{max} (µg/ml)**	**C_{tau} (µg/ml)**
Peroraalinen aloitushoito[c]	30 mg kerran vuorokaudessa	145 (93,5; 224)	8,0 (5,3; 11,9)	4,6 (2,8; 7,5)
Aloitusinjektio[d]	600 mg i.m. Aloitusannos	1 591 (714; 3 245)	8,0 (5,3; 11,9)	1,5 (0,65; 2,9)
Injektio kerran kuukaudessa[e]	400 mg i.m. kerran kuukaudessa	2 415 (1 494; 3 645)	4,2 (2,5; 6,5)	2,8 (1,7; 4,6)
Injektio 2 kuukauden välein[e]	600 mg i.m. 2 kuukauden välein	3 764 (2 431; 5 857)	4,0 (2,3; 6,8)	1,6 (0,8; 3,0)

[a] Farmakokinetiikan parametrien arvot perustuvat populaatiofarmakokinetiikan mallien yksittäisiin post-hoc -arviointeihin; kerran kuukaudessa annettavan hoidon tiedot perustuvat FLAIR- ja ATLAS-tutkimusten potilaisiin ja 2 kuukauden välein annettavan hoidon tiedot taas ATLAS-2M-tutkimuksen potilaisiin.

[b] tau on antoväli: 24 tuntia suun kautta annettaessa; 1 kk kun kyseessä on kuukausittain ja 2 kk kun kyseessä on 2 kuukauden välein lihakseen annettava depotsuspensioinjektio.

[c] Peroraalisen aloitushoidon farmakokinetiikan parametrit kuvaavat vakaata tilaa.

[d] Aloitusinjektion C_{max}-arvot kuvaavat lähinnä peroraalista annostelua, sillä aloitusinjektio annettiin samana päivänä kuin viimeinen peroraalinen annos; $AUC_{(0\text{-}tau)}$- ja C_{tau}-arvot kuvaavat aloitusinjektiota. Annettaessa ilman peroraalista aloitushoitoa (n = 110) kabotegraviirin C_{max}-arvon (1 viikko aloitusinjektion jälkeen) havaittu geometrinen keskiarvo (5.; 95. persentiili) oli 1,89 µg/ml (0,438; 5,69) ja kabotegraviirin C_{tau}-arvo 1,43 µg/ml (0,403; 3,90).

[e] Kerran kuukaudessa ja 2 kuukauden välein annettavien injektioiden farmakokinetiikan parametrit kuvaavat viikon 48 tietoja.

Imeytyminen

Kabotegraviiri-injektionesteen kinetiikka on imeytymisen rajoittamaa (flip-flop-ilmiö), sillä lääke imeytyy hitaasti pakaralihaksesta systeemiseen verenkiertoon ja plasman lääkepitoisuudet pysyvät tasaisina. Lihakseen annetun kerta-annoksen jälkeen kabotegraviiria todetaan mitattavina pitoisuuksina plasmassa ensimmäisenä päivänä ja sen pitoisuudet suurenevat vähitellen, kunnes maksimipitoisuus plasmassa saavutetaan. T_{max}-ajan mediaani on 7 vrk. Kabotegraviiria on todettu plasmassa jopa 52 viikon ajan tai pidempään kertainjektion jälkeen. Farmakokinetiikan vakaa tila saavutetaan 44 viikkoon mennessä.
Plasman kabotegraviirialtistus suurenee suhteessa annokseen tai hieman vähemmän kuin suhteessa annokseen, kun valmistetta annetaan kerran tai toistuvasti 100–800 mg:n injektioina lihakseen.

Jakautuminen

In vitro -tietojen perusteella kabotegraviiri sitoutuu voimakkaasti (> 99 %) ihmisen plasman proteiineihin. Kun valmistetta annetaan tabletteina suun kautta, sen näennäisen peroraalisen jakautumistilavuuden (Vz/F) keskiarvo plasmassa on 12,3 l. Ihmisellä kabotegraviirin arvioitu Vc/F plasmassa oli 5,27 l ja Vp/F taas 2,43 l. Nämä tilavuusestimaatit viittaavat siihen, että kabotegraviiri jakautuu jossakin määrin solunulkoiseen tilaan, kun sen biologisen hyötyosuuden oletetaan olevan suuri.

Kabotegraviiria esiintyy naisten ja miesten genitaalialueella. Kohdunkaula- ja emätinkudosten vs. plasman pitoisuussuhteiden mediaani oli alueella 0,16–0,28 ja peräsuolikudoksen vs. plasman pitoisuussuhteiden mediaani taas ≤ 0,08, kun valmistetta annettiin yksi 400 mg:n injektio lihakseen ja mittaukset tehtiin 4, 8 ja 12 viikon kuluttua sen annosta.

Kabotegraviiria esiintyy aivo-selkäydinnesteessä (likvorissa). Kun HIV-positiivisille tutkittaville annettiin kabotegraviiri- ja rilpiviriini-injektionesteitä, likvorin ja plasman kabotegraviiripitoisuuksien suhteen (n = 16) mediaani oli 0,003 (vaihteluväli 0,002–0,004) yhden viikon kuluttua pitkävaikutteisesta kabotegraviiri-injektiosta vakaassa tilassa (anto 4 viikon tai 8 viikon välein). Likvorin terapeuttisia kabotegraviiripitoisuuksia vastaten likvorin HIV-1-RNA-määrä (n = 16) oli < 50 kopiota/ml 100 %:lla tutkittavista ja < 2 kopiota/ml 15/16 tutkittavalla (94 %). Samana ajankohtana plasman HIV-1-RNA-määrä (n = 18) oli < 50 kopiota/ml 100 %:lla tutkittavista ja < 2 kopiota/ml 12/18 tutkittavalla (66,7 %).

In vitro kabotegraviiri ei ollut orgaanisten anionien kuljettajapolypeptidi (OATP) 1B1:n, OATP2B1:n OATP1B3:n eikä orgaanisten kationien kuljettajaproteiinin (OCT1) substraatti.

Biotransformaatio

Kabotegraviiri metaboloituu ensisijaisesti UGT1A1:n välityksellä ja vähemmässä määrin UGT1A9-välitteisesti. Vallitseva plasmassa kiertävä yhdiste on kabotegraviiri, ja > 90 % plasman kaikesta radiohiilestä on kabotegraviirin muodossa. Kun kabotegraviiria annetaan suun kautta ihmiselle, se eliminoituu lähinnä metaboloitumalla; vain pieni osa eliminoituu muuttumattomana kabotegraviirina munuaisteitse (< 1 % annoksesta). Suun kautta annetusta koko annoksesta 47 % erittyy muuttumattomana kabotegraviirina ulosteeseen. Ei tiedetä, johtuuko tämä kokonaan tai osittain imeytymättömästä vaikuttavasta aineesta vai sappeen erittyneestä glukuronidikonjugaatista, joka voi pilkkoutua suolen luumenissa takaisin lähtöaineeksi. Kabotegraviiria todettiin pohjukaissuolen sappinäytteissä. Myös glukuronidimetaboliittia todettiin joissakin, joskaan ei kaikissa pohjukaissuolen sappinäytteissä. Koko suun kautta annetusta annoksesta 27 % erittyy virtsaan, lähinnä glukuronidimetaboliittina (75 % virtsan radioaktiivisuudesta, 20 % koko annoksesta).

Kabotegraviiri ei estä kliinisesti merkittävästi seuraavien entsyymien ja kuljettajien toimintaa: CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4, UGT1A1, UGT1A3, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9, UGT2B4, UGT2B7, UGT2B15 ja UGT2B17, P-gp, BCRP, sappihappojen ulosvirtauspumppu (BSEP), OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3, MATE-

kuljettajaproteiini 1 (multidrug and toxin extrusion transporter 1), MATE 2-K, monilääkeresistenssi-proteiini 2 (MRP2) tai MRP4.

Eliminaatio

Kabotegraviirin näennäisen terminaalivaiheen puoliintumisajan keskiarvo on imeytymisnopeuden rajoittama ja arviolta 5,6–11,5 viikkoa lihakseen annetun kerta-annosinjektion jälkeen. Näennäinen puoliintumisaika on merkitsevästi pidempi kuin suun kautta annettaessa, mikä kuvaa valmisteen eliminaatiota injektiokohdasta systeemiverenkiertoon. Näennäinen CL/F oli 0,151 l/h.

Lineaarisuus/ei-lineaarisuus

Plasman CAB-altistus suurenee suhteessa annokseen tai hieman vähemmän kuin suhteessa annokseen, kun valmistetta annetaan kerran tai toistuvasti 100–800 mg:n injektioina lihakseen.

Polymorfismit

Terveillä henkilöillä ja HIV-positiivisilla tutkittavilla toteutettujen tutkimusten meta-analyysin mukaan kabotegraviirin vakaan tilan AUC, C_{max}, ja C_{tau} olivat pitkävaikutteisen injektion jälkeen keskimäärin 1,2-kertaisesti suuremmat HIV-positiivisilla henkilöillä, joiden UGT1A1-genotyyppi johti kabotegraviirin hitaaseen metaboloitumiseen, kuin tutkittavilla, joiden genotyyppiin liittyi normaali UGT1A1-metabolia. Näiden erojen ei katsota olevan kliinisesti merkittäviä. Annosta ei tarvitse muuttaa, jos potilaalla on UGT1A1-polymorfismeja.

Erityisryhmät

Sukupuoli
Populaatiofarmakokinetiikan analyyseissä sukupuolen ei todettu vaikuttavan kliinisesti merkittävästi kabotegraviirialtistukseen, joten annosta ei tarvitse muuttaa sukupuolen perusteella.

Etninen tausta
Populaatiofarmakokinetiikan analyyseissä etnisen taustan ei todettu vaikuttavan kliinisesti merkittävästi kabotegraviirialtistukseen, joten annostusta ei tarvitse muuttaa etnisen taustan perusteella.

Painoindeksi
Populaatiofarmakokinetiikan analyyseissä painoindeksin ei todettu vaikuttavan kliinisesti merkittävästi kabotegraviirialtistukseen, joten annosta ei tarvitse muuttaa painoindeksin perusteella.

Iäkkäät
Populaatiofarmakokinetiikan analyysissä iän ei todettu vaikuttavan kliinisesti merkittävästi kabotegraviirialtistukseen. Kabotegraviirin farmakokinetiikasta yli 65 vuoden ikäisillä tutkittavilla on niukasti tietoa.

Munuaisten vajaatoiminta
Farmakokinetiikassa ei todettu kliinisesti merkittäviä eroja, kun vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavia tutkittavia (CrCL <30 ml/min, ei dialyysihoitoa) verrattiin samankaltaisiin terveisiin henkilöihin. Annostusta ei tarvitse muuttaa, jos potilaalla on lievä, keskivaikea tai vaikea munuaisten vajaatoiminta (ilman dialyysihoitoa). Kabotegraviiria ei ole tutkittu dialyysipotilailla.

Maksan vajaatoiminta
Farmakokinetiikassa ei todettu kliinisesti merkittäviä eroja, kun keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavia tutkittavia verrattiin samankaltaisiin terveisiin henkilöihin. Annostusta ei tarvitse muuttaa, jos potilaalla on lievä tai keskivaikea maksan vajaatoiminta (Child–Pugh-luokka A tai B). Vaikean maksan vajaatoiminnan (Child–Pugh-luokka C) vaikutusta kabotegraviirin farmakokinetiikkaan ei ole tutkittu.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Karsinogeenisuus ja mutageenisuus

Kabotegraviiri ei ollut mutageeninen eikä klastogeeninen *in vitro* -testeissä, joissa käytettiin bakteereita ja viljeltyjä nisäkässoluja, eikä jyrsijöiden mikrotumatestissä *in vivo*. Kabotegraviiri ei ollut karsinogeeninen hiirillä ja rotilla tehdyissä pitkäaikaistutkimuksissa.

Lisääntymistoksisuustutkimukset

Urosten tai naaraiden hedelmällisyyteen kohdistuvia vaikutuksia ei todettu, kun rotille annettiin suun kautta enintään 1 000 mg/kg/vrk kabotegraviiria (> 20 kertaa ihmisen altistus suurinta suositusannosta käytettäessä).

Alkioiden ja sikiöiden kehitystutkimuksessa ei todettu kehitykseen kohdistuvia haittoja, kun kabotegraviiria annettiin suun kautta tiineille kaniineille enintään emolle toksisina annoksina 2 000 mg/kg/vrk (0,66 kertaa ihmisen altistus ihmisen suurimmilla suositusannoksilla) tai tiineille rotille enintään annoksella 1 000 mg/kg/vrk (> 30 kertaa ihmisen altistus ihmisen suurimmilla suositusannoksilla). Rotalla todettiin sikiöiden kasvun muutoksia (painon laskua) annoksella 1 000 mg/kg/vrk. Tiineillä rotilla tehdyissä tutkimuksissa todettiin, että kabotegraviiri läpäisee istukan ja on todettavissa sikiön kudoksissa.

Rotalla tehdyissä pre- ja postnataalisissa tutkimuksissa kabotegraviiri toistettavasti viivästytti synnytyksen käynnistymistä ja suurensi kuolleena syntyneiden poikasten määrää ja vastasyntyneiden poikasten kuolleisuutta annoksella 1 000 mg/kg/vrk (> 30 kertaa ihmisen altistus ihmisen suurimmilla suositusannoksilla). Pienempään kabotegraviiriannokseen, 5 mg/kg/vrk (noin 10 kertaa ihmisen altistus ihmisen suurimmilla suositusannoksilla), ei liittynyt synnytysten viivästymistä eikä vastasyntyneiden poikasten kuolleisuutta. Kaniini- ja rottatutkimuksissa sikiöiden syntymä sektiolla ei vaikuttanut eloonjäämistuloksiin. Altistussuhteen vuoksi ilmiön merkitystä ihmisille ei tunneta.

Toistuvaisannosten toksisuus

Suurten kabotegraviiriannosten pitkäaikaisen päivittäisen käytön vaikutuksia on tutkittu toistuvilla peroraalisilla annoksilla tehdyissä toksisuustutkimuksissa rotilla (kesto 26 viikkoa) ja apinoilla (kesto 39 viikkoa). Lääkkeeseen liittyviä haittavaikutuksia ei todettu, kun peroraalinen kabotegraviiriannos oli rotalla enintään 1 000 mg/kg/vrk ja apinalla enintään 500 mg/kg/vrk.

14 päivän ja 28 päivän pituisissa toksisuustutkimuksissa apinalla todettiin ruoansulatuskanavaan kohdistuvia vaikutuksia (painon laskua, oksentelua, löysiä/vetisiä ulosteita ja keskivaikeaa tai vaikeaa nestehukkaa). Ne johtuivat lääkkeen paikallisesta annosta eivätkä systeemisestä toksisuudesta.

3 kuukauden pituisessa rottatutkimuksessa kabotegraviiria annettiin kerran kuukaudessa injektiona ihon alle (annos enintään 100 mg/kg), kerran kuukaudessa injektiona lihakseen (annos enintään 75 mg/kg) tai kerran viikossa injektiona ihon alle (annos 100 mg/kg). Tutkimuksessa ei havaittu haittavaikutuksia eikä uusia kohde-elintoksisuuksia (kun altistus oli > 30 kertaa ihmisen altistus ihmisen suurimmalla suositusannoksella eli 400 mg:n annoksella lihakseen).

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Mannitoli (E421)
Polysorbaatti 20 (E432)
Makrogoli (E1521)
Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Koska yhteensopivuustutkimuksia ei ole tehty, tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa.

6.3 Kestoaika

Avaamaton injektiopullo
3 vuotta

Ruiskussa olevan suspension kestoaika

Valmisteen on osoitettu säilyvän käytön aikana kemiallisesti ja fysikaalisesti stabiilina 2 tunnin ajan 25 °C:ssa.
Kun suspensio on vedetty ruiskuun, valmiste on mikrobiologiselta kannalta käytettävä välittömästi. Jos sitä ei käytetä välittömästi, käytönaikaiset säilytysajat ja -olosuhteet ovat käyttäjän vastuulla.

6.4 Säilytys

Avaamaton injektiopullo

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.
Ei saa jäätyä.

Ruiskussa oleva suspensio

Säilytysolosuhteet, kun valmiste on avattu ensimmäisen kerran, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot) sekä erityiset välineet lääkkeen käyttöä tai antoa varten

400 mg (2 ml:n injektiopullo)

Ruskea, tyypin I lasista valmistettu 2 ml:n injektiopullo, jossa on bromobutyylikumitulppa ja harmaa alumiinisinetti sekä tummanharmaa muovinen nostokorkki.

Yksi pakkaus sisältää: 1 injektiopullo (400 mg), 1 mitta-asteikollinen ruisku (steriili, kertakäyttöinen, jossa on tilavuusmerkinnät 0,2 ml:n välein), 1 injektiopullon sovitinosa ja 1 injektioneula (0,65 mm, 38 mm [23 G, 1½ in]).

600 mg (3 ml:n injektiopullo)

Ruskea, tyypin I lasista valmistettu 3 ml:n injektiopullo, jossa on bromobutyylikumitulppa ja harmaa alumiinisinetti sekä oranssi muovinen nostokorkki.

Yksi pakkaus sisältää: 1 injektiopullo (600 mg), 1 mitta-asteikollinen ruisku (steriili, kertakäyttöinen, jossa on tilavuusmerkinnät 0,2 ml:n välein), 1 injektiopullon sovitinosa ja 1 injektioneula (0,65 mm, 38 mm [23 G, 1½ in]).

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

Vocabria-injektionesteen täydelliset käyttö- ja käsittelyohjeet ovat pakkausselosteessa (ks. käyttöohje).

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 17.12.2020

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla http://www.ema.europa.eu.

▼Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Vocabria 30 mg kalvopäällysteiset tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi tabletti sisältää kabotegraviirinatriumia määrän, joka vastaa 30 mg:aa kabotegraviiria.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 155 mg laktoosia (monohydraattina).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kalvopäällysteinen tabletti (tabletti).
Valkoinen, soikea, kalvopäällysteinen tabletti (koko noin 8,0 mm x 14,3 mm), jonka toisella puolella on kaiverrus ”SV CTV”.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Vocabria-tabletit on tarkoitettu käytettäväksi yhdessä rilpiviriinitablettien kanssa tyypin 1 ihmisen immuunikatoviruksen (HIV-1) aiheuttaman infektion lyhytkestoiseen hoitoon aikuisille, kun vakaalla retroviruslääkityksellä on saavutettu virologinen suppressio (HIV-1-RNA < 50 kopiota/ml) eikä potilaalla ole aiempaa eikä ajankohtaista näyttöä resistenssistä millekään ei-nukleosidirakenteiselle käänteiskopioijaentsyymin estäjälle (NNRTI) eikä integraasinestäjälle (INI) eikä hänellä ole anamneesissa hoidon virologista epäonnistumista näiden lääkeryhmien lääkkeitä käytettäessä (ks. kohdat 4.2, 4.4 ja 5.1) seuraavissa tilanteissa:

- peroraalinen aloitushoito, jolla arvioidaan Vocabria-valmisteen ja rilpiviriinin siedettävyys ennen pitkävaikutteisen kabotegraviiri-injektionesteen ja pitkävaikutteisen rilpiviriini-injektionesteen antoa.
- peroraalinen hoito aikuisilla, joilla kabotegraviiri-injektionesteen ja rilpiviriini-injektionesteen suunniteltu antokerta tulee viivästymään.

4.2 Annostus ja antotapa

Vocabria-hoitoa saa määrätä HIV-infektion hoitoon perehtynyt lääkäri.

Vocabria-tabletit on tarkoitettu käytettäväksi HIV-infektion lyhytkestoiseen hoitoon yhdessä rilpiviriinitablettien kanssa. Rilpiviriinitablettien suositusannokset on katsottava rilpiviriinitablettien valmisteyhteenvedosta.

Ennen Vocabria-valmisteen käytön aloittamista terveydenhuollon ammattilaisten on valikoitava huolellisesti potilaat, jotka suostuvat vaadittuun injektioaikatauluun eli saamaan injektioita kerran kuukaudessa, ja kerrottava potilaille siitä, että on tärkeää käydä sovituilla antokäynneillä virussuppression ylläpitämiseksi ja väliin jääneisiin annoksiin liittyvän

virusmäärien suurenemisen (rebound) ja mahdollisen resistenssin kehittymisen riskin pienentämiseksi (ks. kohta 4.4).

Terveydenhuollon ammattilainen ja potilas voivat yhdessä päättää käytetäänkö Vocabria-tabletteja peroraalisena aloitushoitona ennen kabotegraviiri-injektioiden aloittamista kabotegraviirin siedettävyyden arvioimiseksi (ks. taulukko 1) vai siirrytäänkö suoraan kabotegraviiri-injektioihin (ks. kabotegraviiri-injektion valmisteyhteenveto).

Annostus

Aikuiset

Peroraalinen aloitushoito
Kun Vocabria-tablettien ja rilpiviriinitablettien yhdistelmää annetaan peroraalisena aloitushoitona, potilaan on käytettävä näitä noin yhden kuukauden (vähintään 28 päivän) ajan kabotegraviirin ja rilpiviriinin siedettävyyden arvioimiseksi (ks. kohta 4.4). Potilas ottaa yhden 30 mg:n Vocabria-tabletin ja yhden 25 mg:n rilpiviriinitabletin kerran vuorokaudessa.

Taulukko 1 Suositeltu antoaikataulu aikuispotilailla

	PERORAALINEN ALOITUSHOITO
Lääkevalmiste	**Kuukausi 1**
Vocabria	30 mg kerran vuorokaudessa
Rilpiviriini	25 mg kerran vuorokaudessa

Peroraalinen anto kabotegraviiri-injektioiden jäädessä väliin
Jos potilas aikoo siirtää sovittua injektiokäyntiä yli 7 päivää sovittua injektioajankohtaa myöhemmäksi, enintään 2 peräkkäistä kerran kuukaudessa toteutettavaa injektiokäyntiä tai yksi 2 kuukauden välein toteutettava injektiokäynti voidaan korvata peroraalisella hoidolla (yksi 30 mg:n Vocabria-tabletti ja yksi 25 mg:n rilpiviriinitabletti kerran vuorokaudessa). Saatavilla on rajoitetusti tietoa peroraalisesta siltahoidosta jollain muulla täysin suppressiivisella antiretroviraalisella hoidolla (lähinnä integraasinestäjäpohjaiset hoidot) (ks. kohta 5.1). Jos peroraalisen hoidon kesto on yli 2 kuukautta, suositellaan jotakin muuta peroraalista hoitoa.

Peroraalisen hoidon ensimmäinen annos otetaan yhden kuukauden (+/- 7 päivän) kuluttua kabotegraviiri-injektionesteen ja rilpiviriini-injektionesteen viimeisistä annoksista, jos potilas saa injektioita kerran kuukaudessa. Jos potilas saa injektioita 2 kuukauden välein, peroraalisen hoidon ensimmäinen annos otetaan 2 kuukauden (+/- 7 päivän) kuluttua kabotegraviiri-injektionesteen ja rilpiviriini-injektionesteen viimeisistä annoksista. Injektiohoito aloitetaan uudelleen peroraalisen hoidon päättymispäivänä.

Väliin jääneet annokset
Jos Vocabria-tablettien annos on unohtunut, potilaan on otettava unohtunut annos mahdollisimman pian, mikäli seuraavaan annokseen on aikaa yli 12 tuntia. Jos seuraavan annoksen ottamiseen on aikaa alle 12 tuntia, unohtunutta annosta ei pidä ottaa vaan potilaan on jatkettava normaalia antoaikataulua.

Jos potilas oksentaa 4 tunnin kuluessa Vocabria-tabletin ottamisesta, on uusi Vocabria-tabletti otettava. Jos potilas oksentaa yli 4 tunnin kuluttua Vocabria-tabletin ottamisesta, uutta Vocabria-annosta ei tarvitse ottaa ennen kuin on seuraavan tavanomaisen annoksen aika.

Iäkkäät
Annosta ei tarvitse muuttaa iäkkäillä potilailla. Kabotegraviirin käytöstä 65-vuotta täyttäneiden ja sitä vanhempien potilaiden hoidosta on rajallisesti tietoa (ks. kohta 5.2).

Munuaisten vajaatoiminta
Annostusta ei tarvitse muuttaa, jos potilaalla on lievä, keskivaikea tai vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min eikä dialyysihoitoa) (ks. kohta 5.2). Kabotegraviiria ei ole tutkittu potilailla, joilla on loppuvaiheen munuaisten vajaatoiminta ja jotka saavat munuaiskorvaushoitoa. Kabotegraviiri sitoutuu yli 99-prosenttisesti proteiineihin, joten dialyysi ei oletettavasti vaikuta kabotegraviirialtistukseen. Kabotegraviirin anto edellyttää varovaisuutta, jos potilas saa munuaiskorvaushoitoa.

Maksan vajaatoiminta
Lievä tai kohtalainen maksan vajaatoiminta (Child–Pugh-luokka A tai B) ei vaadi annostuksen muuttamista. Kabotegraviiria ei ole tutkittu potilailla, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta (Child–Pugh-luokka C) (ks. kohta 5.2).
Kabotegraviirin anto edellyttää varovaisuutta, jos potilaalla on vaikea maksan vajaatoiminta.

Pediatriset potilaat
Vocabria-valmisteen turvallisuutta ja tehoa lasten ja alle 18 vuoden ikäisten nuorten hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Antotapa

Suun kautta.

Vocabria-tabletit voidaan ottaa ruoan kanssa tai ilman. Kun Vocabria-tabletit otetaan yhdessä rilpiviriinitablettien kanssa, ne on otettava aterian yhteydessä.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Rifampisiinin, rifapentiinin, karbamatsepiinin, okskarbatsepiinin, fenytoiinin tai fenobarbitaalin samanaikainen käyttö (ks. kohta 4.5).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Lähtötasotekijät, joilla on yhteys hoidon virologiseen epäonnistumiseen

Ennen hoidon aloittamista on otettava huomioon, että monimuuttuja-analyysien mukaan hoidon virologisen epäonnistumisen riski voi olla suurentunut, jos potilaalla on vähintään 2 seuraavista lähtötasotekijöistä: rilpiviriiniresistenssin arkistomutaatioita, HIV-1-alatyyppi A6/A1 tai painoindeksi ≥ 30 kg/m^2. Saatavilla olevat tiedot viittaavat siihen, että virologista epäonnistumista esiintyy useammin, kun näitä potilaita hoidetaan kahden kuukauden välein annettavalla annostuksella verrattuna kuukausittaiseen annosteluun. Mikäli potilaan hoitoanamneesi on epätäydellinen tai epävarma eikä resistenssianalyysejä tehdä ennen hoitoa, varovaisuus on tarpeen, jos potilaan painoindeksi on ≥ 30 kg/m^2 tai kyseessä on HIV-1-viruksen A6/A1-alatyyppi (ks. kohta 5.1).

Yliherkkyysreaktiot

Integraasinestäjien, mukaan lukien kaboregraviiri, käytön yhteydessä on ilmoitettu yliherkkyysreaktioita. Reaktioiden tyyppipiirteitä olivat ihottuma, yleisoireet ja joskus elintoimintojen häiriö, mukaan lukien maksavaurio. Vocabria-valmisteen ja muiden epäiltyjen lääkevalmisteiden käyttö on lopetettava välittömästi, jos potilaalle kehittyy yliherkkyyden oireita tai löydöksiä (esimerkiksi vaikeaa ihottumaa tai ihottumaa, johon liittyy kuumetta, yleistä sairaudentunnetta, uupumusta, lihas- tai nivelsärkyä, rakkuloita, suun vaurioita, sidekalvotulehdusta, kasvojen turvotusta, hepatiittia, eosinofiliaa tai angioedeemaa). Potilaan kliinistä tilaa ja maksan aminotransferaasiarvoja on seurattava, ja asianmukainen hoito on aloitettava (ks. kohdat 4.2, 4.8 ja 5.1).

Maksatoksisuus

Maksatoksisuutta on ilmoitettu pienellä joukolla Vocabria-hoitoa saaneita potilaita. Joillakin heistä oli entuudestaan tiedossa oleva maksasairaus (ks. kohta 4.8). Kabotegraviiria annettiin peroraalisena aloitushoitona kliinisissä tutkimuksissa, jotta voitiin tunnistaa potilaat, joilla saattaa olla maksatoksisuuden riski.
Maksan kemian seuranta on suositeltavaa, ja Vocabria-hoito on lopetettava, jos maksatoksisuutta epäillään.

Samanaikainen HBV/HCV-infektio

Potilaat, joilla oli hepatiitti B -infektio, suljettiin pois Vocabria-valmisteen tutkimuksista. Vocabria-hoidon aloittaminen ei ole suositeltavaa, jos potilaalla on samanaikainen hepatiitti B -infektio. Lääkärien on aiheellista tutustua ajankohtaisiin hoitosuosituksiin, joissa käsitellään HIV-infektion hoitoa potilailla, joilla on myös hepatiitti B -virusinfektio.
Samanaikaista hepatiitti C -infektiota sairastavien potilaiden hoidosta on rajallisesti tietoa. Maksan toiminnan seuranta on suositeltavaa, jos potilaalla on samanaikainen hepatiitti C -infektio.

Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa

Varovaisuutta on noudatettava, jos Vocabria-tabletteja määrätään yhdessä sellaisten lääkevalmisteiden kanssa, jotka voivat pienentää Vocabria-altistusta (ks. kohta 4.5).

Moniarvoisia kationeja sisältävät antasidit on suositeltavaa ottaa viimeistään 2 tuntia ennen Vocabria-tabletteja tai aikaisintaan 4 tuntia niiden jälkeen (ks. kohta 4.5).

Immuunireaktivaatio-oireyhtymä

Jos HIV-potilaalla on vaikea immuunivajaus retroviruslääkkeiden yhdistelmähoitoa (CART) aloitettaessa, hänelle voi kehittyä oireettomien tai piilevien opportunististen patogeenien aiheuttama tulehdusreaktio, joka voi aiheuttaa vakavia kliinisiä tiloja tai oireiden pahenemista. Tällaisia reaktioita on havaittu yleensä ensimmäisten viikkojen tai kuukausien aikana yhdistelmähoidon aloittamisen jälkeen. Esimerkkejä tällaisista tiloista ovat sytomegaloviruksen aiheuttama retiniitti, yleistyneet ja/tai pesäkkeiset mykobakteeri-infektiot ja *Pneumocystis jirovecii* -sienen aiheuttama keuhkokuume. Kaikki tulehdusoireet on tutkittava ja hoito aloitettava tarvittaessa. Autoimmuunisairauksia (kuten Gravesin tautia ja autoimmuunihepatiittia) on myös raportoitu immuniteetin elpymisen yhteydessä. Niiden raportoitu alkamisaika vaihtelee kuitenkin enemmän, ja niitä voi ilmaantua useita kuukausia hoidon alkamisen jälkeen.

Opportunistiset infektiot

Potilaille on selitettävä, ettei Vocabria eikä mikään muukaan retroviruslääkitys paranna HIV-infektiota ja että heille saattaa edelleen kehittyä opportunistisia infektioita ja muita HIV-infektion komplikaatioita. Siksi potilaiden on oltava jatkuvasti näiden HIV:n liitännäissairauksien hoitoon perehtyneiden lääkäreiden tarkassa valvonnassa.

Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

Apuaineet

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Vocabria-tabletit on tarkoitettu käytettäväksi HIV-1-infektion hoitoon yhdessä rilpiviriinitablettien kanssa, joten myös rilpiviriinitablettien valmisteyhteenvedossa mainittaviin yhteisvaikutuksiin on tutustuttava.

Muiden valmisteiden vaikutus kabotegraviirin farmakokinetiikkaan

Kabotegraviiri metaboloituu ensisijaisesti uridiinidifosfaattiglukuronosyylitransferaasi 1A1 -entsyymin (UGT1A1) kautta ja vähemmässä määrin UGT1A9:n välityksellä. UGT1A1- tai UGT1A9-toimintaa voimakkaasti indusoivien lääkevalmisteiden odotetaan pienentävän plasman kabotegraviiripitoisuuksia, mikä johtaa tehon puutteeseen (ks. kohta 4.3 ja taulukko 2 jäljempänä). Hitailla UGT1A1-metaboloijilla, joilla UGT1A1:n kliininen esto on suurimmillaan, suun kautta otetun kabotegraviirin AUC-, C_{max}- ja C_{tau}-arvojen keskiarvot suurenivat enintään 1,5-kertaisiksi (ks. kohta 5.2). UGT1A1:n estäjän vaikutus voi olla hieman voimakkaampi, mutta kabotegraviirin turvallisuusmarginaalin huomioon ottaen tällä suurenemalla ei oletettavasti ole kliinistä merkitystä. Vocabria-annoksen muuttaminen ei siis ole suositeltavaa UGT1A1:n estäjiä (esim. atatsanaviiria, erlotinibia, sorafenibia) käytettäessä.

Kabotegraviiri on P-glykoproteiinin (P-gp) ja rintasyöpäresistenssiproteiinin (BCRP) substraatti. Kabotegraviirin suuren läpäisevyyden vuoksi sen imeytymisen ei kuitenkaan oleteta muuttuvan, kun sitä annetaan samanaikaisesti P-gp:n tai BCRP:n estäjien kanssa.

Kabotegraviirin vaikutus muiden lääkevalmisteiden farmakokinetiikkaan

In vivo kabotegraviiri ei vaikuttanut midatsolaamiin, joka on sytokromi P450 3A4:n (CYP3A4) koesubstraatti. *In vitro* kabotegraviiri ei indusoinut CYP1A2-, CYP2B6- eikä CYP3A4-entsyymin toimintaa.

In vitro kabotegraviiri esti orgaanisten anionien kuljettajaproteiinia 1 (OAT1) (IC_{50} = 0,81 µM) ja OAT3-toimintaa (IC_{50} = 0,41 µM). Varovaisuus onkin tarpeen, jos samanaikaisesti annetaan OAT1/3-proteiinien substraattilääkkeitä, joiden terapeuttinen alue on kapea (esim. metotreksaattia).

In vitro -tietojen ja kliinisen lääkeaineinteraktioprofiilin perusteella kabotegraviirin ei oleteta vaikuttavan muiden retroviruslääkitysten pitoisuuksiin. Tällaisia lääkkeitä ovat mm. proteaasinestäjät, nukleosidirakenteiset käänteiskopioijaentsyymin estäjät (NRTI), ei-nukleosidirakenteiset käänteiskopioijaentsyymin estäjät (NNRTI), integraasinestäjät, soluunpääsyn estäjät ja ibalitsumabi.

Taulukossa 2 esitettävät lääkeyhteisvaikutustiedot perustuvat peroraalisella kabotegraviirilla toteutettuihin tutkimuksiin (suureneminen on merkitty ”↑”, pieneneminen ”↓”, ei muutosta ”↔”, pitoisuus-aikakäyrän alle jäävä pinta-ala ”AUC”, suurin todettu pitoisuus ”C_{max}”, pitoisuus annosvälin lopussa ” Cτ”).

Taulukko 2 Yhteisvaikutukset muiden lääkkeiden kanssa

Lääkevalmisteet terapia-alueittain	**Yhteisvaikutus Geometrisen keskiarvon muutos (%)**	**Yhteiskäyttöä koskevat suositukset**
HIV-1-virusta torjuvat viruslääkevalmisteet		
Ei-nukleosidi-rakenteinen käänteiskopioija-entsyymin estäjä: Etraviriini	Kabotegraviiri ↔ AUC ↑ 1 % C_{max} ↑ 4 % Cτ ↔ 0 %	Etraviriini ei muuttanut merkitsevästi plasman kabotegraviiripitoisuuksia. Vocabria-tablettien annosta ei tarvitse muuttaa.
Ei-nukleosidi-rakenteinen käänteiskopioija-	Kabotegraviiri ↔ AUC ↑ 12 % C_{max} ↑ 5 %	Rilpiviriini ei muuttanut merkitsevästi plasman kabotegraviiripitoisuuksia. Vocabria-tablettien

entsyymin estäjä: Rilpiviriini	Cτ ↑ 14 % Rilpiviriini ↔ AUC ↓ 1 % C_{max} ↓ 4 % Cτ ↓ 8 %	annosta ei tarvitse muuttaa, kun valmistetta annetaan samanaikaisesti rilpiviriinin kanssa.
Epilepsialääkkeet		
Karbamatsepiini Okskarbatsepiini Fenytoiini Fenobarbitaali	Kabotegraviiri ↓	Metabolian induktorit voivat pienentää plasman kabotegraviiripitoisuuksia merkitsevästi. Samanaikainen käyttö on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).
Antasidit		
Antasidit (esim. magnesium, alumiini tai kalsium)	Kabotegraviiri ↓	Antasidien samanaikainen anto voi huonontaa suun kautta annetun kabotegraviirin imeytymistä, eikä sitä ole tutkittu. Moniarvoisia kationeja sisältävät antasidi-valmisteet on suositeltavaa ottaa viimeistään 2 tuntia ennen Vocabria-valmisteen ottamista suun kautta tai aikaisintaan 4 tuntia sen jälkeen (ks. kohta 4.4).
Mykobakteerilääkkeet		
Rifampisiini	Kabotegraviiri ↓ AUC ↓ 59 % C_{max} ↓ 6 %	Rifampisiini pienensi plasman kabotegraviiri-pitoisuuksia merkitsevästi, mikä johtaa todennäköisesti terapeuttisen vaikutuksen menettämiseen. Vocabria-valmisteen ja rifampisiinin samanaikaista antoa koskevia annossuosituksia ei ole laadittu, ja Vocabria-valmisteen ja rifampisiinin samanaikainen anto on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).
Rifapentiini	Kabotegraviiri ↓	Rifapentiini voi pienentää plasman kabotegraviiri-pitoisuuksia merkitsevästi. Samanaikainen käyttö on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).
Rifabutiini	Kabotegraviiri ↓ AUC ↓ 21 % C_{max} ↓ 17 % Cτ ↓ 8 %	Rifabutiini ei muuttanut merkitsevästi plasman kabotegraviiripitoisuuksia. Annosta ei tarvitse muuttaa. Ennen peroraalisen kabotegraviirihoidon aloittamista on tutustuttava kabotegraviiri-injektionesteen valmisteyhteenvedon tietoihin rifabutiinin samanaikaisesta käytöstä.
Ehkäisytabletit		
Etinyyliestradioli (EE) ja levonorgestreeli (LNG)	EE ↔ AUC ↑ 2 % C_{max} ↓ 8 % Cτ ↔ 0 % LNG ↔ AUC ↑ 12 % C_{max} ↑ 5 % Cτ ↑ 7 %	Kabotegraviiri ei muuttanut plasman etinyyliestradioli- eikä levonorgestreelipitoisuuksia merkitsevästi eikä kliinisesti merkittävästi. Ehkäisytablettien annosta ei tarvitse muuttaa, kun niitä annetaan samanaikaisesti Vocabria-tablettien kanssa.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

On vain vähän tietoja kabotegraviirin käytöstä raskaana oleville naisille. Vocabrian vaikutusta ihmisen raskauteen ei tunneta.

Kabotegraviiri ei ollut teratogeeninen, kun sitä tutkittiin tiineillä rotilla ja kaniineilla, mutta terapeuttista annosta suuremmilla altistuksilla todettiin lisääntymistoksisuutta eläimillä (ks. kohta 5.3). Asian merkitystä ihmisen raskaudelle ei tunneta.

Vocabria-tablettien käyttöä ei suositella raskauden aikana, ellei hoidon oletettu hyöty ylitä sikiöön mahdollisesti kohdistuvia riskejä.

Imetys

Eläinkoetietojen perusteella kabotegraviirin oletetaan erittyvän ihmisen rintamaitoon, mutta asiaa ei ole vahvistettu ihmisellä.

On suositeltavaa, että HIV-infektion saaneet naiset eivät imetä lapsiaan HIV-tartunnan välttämiseksi.

Hedelmällisyys

Kabotegraviirin vaikutuksesta ihmismiesten ja ihmisnaisten hedelmällisyyteen ei ole tietoa. Eläintutkimukset eivät viittaa siihen, että kabotegraviiri vaikuttaisi urosten tai naaraiden hedelmällisyyteen (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutukset ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Potilaille on kerrottava, että Vocabria-hoidon aikana on ilmoitettu huimausta, uupumusta ja uneliaisuutta. Potilaan kliininen tila ja Vocabrian haittavaikutusprofiili on pidettävä mielessä, kun arvioidaan potilaan ajokykyä tai kykyä käyttää koneita.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Tutkimuksissa, joissa valmistetta annettiin kerran kuukaudessa, yleisimmin ilmoitettuja haittavaikutuksia olivat päänsärky (jopa 12 %) ja kuume[4] (10 %).
ATLAS-2M-tutkimuksessa valmistetta annettiin 2 kuukauden välein. Yleisimmin ilmoitettuja haittavaikutuksia, joilla oli tutkijan mielestä syy-yhteys valmisteen käyttöön, olivat päänsärky (7 %) ja kuume[4] (7 %).

Haittavaikutustaulukko

Kabotegraviirin ja rilpiviriinin käytön yhteydessä todetut haittavaikutukset luetellaan taulukossa 3 elinjärjestelmäluokittain ja esiintymistiheysluokittain. Esiintymistiheydet määritellään seuraavasti: hyvin yleinen (≥ 1/10), yleinen (≥ 1/100, < 1/10), melko harvinainen (≥ 1/1 000, < 1/100), harvinainen (≥ 1/10 000, < 1/1 000), hyvin harvinainen (< 1/10 000).

Taulukko 3 Haittavaikutusten yhteenvetotaulukko[1]

MedDRA-elinjärjestelmäluokka	**Esiintymistiheysluokka**	**Haittavaikutukset Vocabria + rilpiviriini -hoidon yhteydessä**
Immunijärjestelmä	Melko harvinainen	Yliherkkyys*
Psyykkiset häiriöt	Yleinen	Masennus Ahdistuneisuus Poikkeavat unet Unettomuus
	Melko harvinainen	Itsemurhayritys; itsemurha-ajatukset (erityisesti potilailla, joilla on aikaisemmin todettu psyykkinen sairaus)

Hermosto	Hyvin yleinen	Päänsärky
	Yleinen	Huimaus
	Melko harvinainen	Uneliaisuus
Ruoansulatuselimistö	Yleinen	Pahoinvointi Oksentelu Vatsakipu[2] Ilmavaivat Ripuli
Maksa ja sappi	Melko harvinainen	Maksatoksisuus
Iho ja ihonalainen kudos	Yleinen	Ihottuma[3]
	Melko harvinainen	Urtikaria* Angioedeema*
Luusto, lihakset ja sidekudos	Yleinen	Lihaskipu
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Hyvin yleinen	Kuume[4]
	Yleinen	Uupumus Voimattomuus Yleinen sairaudentunne
Tutkimukset	Yleinen	Painon nousu
	Melko harvinainen	Transaminaasiarvon suureneminen Veren bilirubiinipitoisuuden suureneminen

[1] Tunnistettujen haittavaikutusten esiintymistiheys perustuu tapahtumien kaikkiin raportoituihin ilmenemiskertoihin eikä ainoastaan niihin, joilla oli tutkijan arvion mukaan vähintään mahdollinen yhteys hoitoon.
[2] Vatsakipuun sisältyy seuraava ryhmitelty MedDRA-suositustermi: ylävatsakipu.
[3] Ihottumaan sisältyvät seuraavat ryhmitellyt MedDRA-suositustermit: ihottuma, punoittava ihottuma, yleistynyt ihottuma, makulaarinen ihottuma, makulopapulaarinen ihottuma, morbilliforminen ihottuma, papulaarinen ihottuma, kutiava ihottuma.
[4] Kuumeeseen sisältyvät seuraavat ryhmitellyt MedDRA-suositustermit: kuumuuden tunne, ruumiinlämmön nousu. Suurimmassa osassa tapauksista kuume nousi viikon sisällä injektioiden saamisesta.
*Ks. kohta 4.4

FLAIR-tutkimuksen yleinen turvallisuusprofiili viikoilla 96 ja 124 oli yhdenmukainen viikolla 48 tehtyjen havaintojen kanssa, eikä uusia turvallisuuslöydöksiä havaittu. FLAIR-tutkimuksen jatkovaiheessa kabotegraviiri- ja rilpiviriini-hoidon aloittaminen suoraan injektiolla ei tuonut uusia turvallisuusongelmia, jotka olisivat liittyneet peroraalisen aloitushoidon pois jättämiseen. (ks. kohta 5.1).

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Painon nousu
FLAIR- ja ATLAS-tutkimuksissa viikolla 48 todettiin, että Vocabria- ja rilpiviriinihoitoa saaneiden tutkittavien painon nousun mediaani oli 1,5 kg; aiempaa retroviruslääkitystään jatkaneilla tutkittavilla painon nousun mediaani oli 1,0 kg (yhdistettyjen tietojen analyysi). FLAIR-tutkimuksessa todetun painonnousun mediaani oli Vocabria- ja rilpiviriiniryhmässä 1,3 kg ja aiempaa retroviruslääkitystä jatkaneilla 1,5 kg. ATLAS-tutkimuksessa vastaavat mediaanit olivat 1,8 kg ja 0,3 kg.

Viikolla 48 ATLAS-2M-tutkimuksessa painon nousun mediaani oli 1,0 kg sekä ryhmässä, joka sai Vocabriaa ja rilpiviriiniä kerran kuukaudessa, että ryhmässä, jossa samojen valmisteiden antoväli oli 2 kuukautta.

Kemiallisten laboratorioarvojen muutokset
Vocabria- ja rilpiviriinihoidon yhteydessä todettiin kokonaisbilirubiiniarvon pieniä, ei-eteneviä suurenemisia (ilman kliinistä ikterusta). Näitä muutoksia ei pidetä kliinisesti merkittävinä, sillä ne johtuvat todennäköisesti kabotegraviirin ja konjugoitumattoman bilirubiinin kilpailusta yhteisestä puhdistumareitistä (UGT1A1).

Tutkittavilla, jotka saivat Vocabria- ja rilpiviriinihoitoa kliinisissä tutkimuksissa, todettiin transaminaasiarvojen (ALAT/ASAT) suurenemista. Arvojen suurenemisen katsottiin johtuvan ensisijaisesti akuutista virushepatiitista. Muutamilla peroraalista hoitoa saaneilla tutkittavilla todettiin transaminaasiarvojen suurenemista, jonka oletettiin johtuvan epäillystä lääkkeeseen liittyvästä maksatoksisuudesta; nämä muutokset kumoutuivat, kun hoito lopetettiin (ks. kohta 4.4).

Vocabria- ja rilpiviriinihoidon kliinisissä tutkimuksissa todettiin lipaasipitoisuuksien suurenemista. Lipaasipitoisuuksien asteen 3 ja 4 suurenemisen ilmaantuvuus oli Vocabria- ja rilpiviriinihoidon yhteydessä suurempi kuin aiempaa retroviruslääkitystä käytettäessä. Pitoisuuksien suureneminen oli yleensä oireetonta eikä johtanut Vocabria- ja rilpiviriinihoidon lopettamiseen. ATLAS-2M-tutkimuksessa ilmoitettiin yksi kuolemaan johtanut haimatulehdustapaus, johon liittyi lipaasipitoisuuksien asteen 4 suurenemista ja sekoittavia tekijöitä (mm. haimatulehdusanamneesi). Syy-yhteyttä injektiohoitoon ei pystytty sulkemaan pois.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Vocabria-yliannostukseen ei ole spesifistä hoitoa. Yliannostustapauksessa annetaan elintoimintoja tukevaa hoitoa ja järjestetään asianmukaista seurantaa tarpeen mukaan.

Kabotegraviirin tiedetään sitoutuvan voimakkaasti plasman proteiineihin, joten dialyysi ei todennäköisesti edistä lääkevalmisteen poistumista elimistöstä.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: systeemiset viruslääkkeet, integraasinestäjät, ATC-koodi: J05AJ04

Vaikutusmekanismi

Kabotegraviiri estää HIV-integraasin toimintaa sitoutumalla integraasin aktiiviseen kohtaan. Tämä estää retroviraalisen deoksiribonukleiinihapon (DNA) integroitumisen isäntäsolun DNA:han (strand transfer), mikä on välttämätöntä HI-viruksen monistumisessa.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Antiviraalinen teho soluviljelmissä
Kabotegraviirilla oli antiviraalinen vaikutus villin tyypin HIV-1-laboratoriokantoja vastaan, ja kabotegraviiripitoisuus, joka vähensi viruksen replikaatiota 50 % (EC_{50}), oli keskimäärin 0,22 nM ääreisveren mononukleaarisoluissa, 0,74 nM 293T-soluissa ja 0,57 nM MT-4-soluissa. Kabotegraviirilla todettiin olevan soluviljelmässä antiviraalinen vaikutus paneeliin, johon kuului 24 erilaista kliinistä HIV-1-isolaattia (M-ryhmästä 3 isolaattia kustakin seuraavista alatyypeistä: A, B, C, D, E, F, ja G; lisäksi 3 isolaattia O-ryhmästä). EC_{50}-arvot vaihtelivat HIV-1-viruksen kohdalla alueella 0,02–1,06 nM. Kabotegraviirin EC_{50}-arvot kolmea kliinistä HIV-2-isolaattia vastaan vaihtelivat alueella 0,10–0,14 nM. HIV-2-positiivisten potilaiden hoidosta ei ole saatavilla kliinistä tietoa.

Antiviraalinen teho yhdessä muiden virusläkkeiden kanssa
Mikään lääke, jolla on itsenäistä tehoa HI-virukseen, ei antagonisoinut kabotegraviirin antiretroviraalista vaikutusta (kun kabotegraviiri yhdistettiin *in vitro* -arvioinneissa rilpiviriiniin, lamivudiiniin, tenofoviiriin ja emtrisitabiiniin).

Resistenssi in vitro
Isolaatio villin tyypin HIV-1-viruksesta ja teho resistenttejä kantoja vastaan: Kannan IIIB kohdalla 112 päivän siirrostuksen (passage) aikana ei havaittu viruksia, joiden kohdalla kabotegraviirin EC_{50}-arvo olisi suurentunut > 10-kertaisesti. Seuraavat integraasin (IN) mutaatiot kehittyivät siirrostuksen aikana villin tyypin HIV-1-virukseen (jossa oli T124A-polymorfismi) kabotegraviiria käytettäessä: Q146L (kerrannaismuutos [FC] alueella 1,3–4,6), S153Y (FC alueella 2,8–8,4) ja I162M (FC = 2,8). Kuten edellä todettiin, T124A:n havaitseminen kuvaa aiemman vähemmistövariantin valikoitumista. Kyseisen variantin herkkyydessä kabotegraviirille ei ole eroa. Integraasialueelle ei valikoitunut aminohapposubstituutioita, kun villin tyypin HIV-1 NL-432-virusta siirrostettiin kabotegraviirissa (6,4 nM) päivään 56 asti.

Eri mutanttien välillä suurin FC-arvo todettiin mutanteissa, joissa oli Q148K tai Q148R. E138K/Q148H johti kabotegraviiriherkkyyden pienenemiseen 0,92-kertaisesti, mutta E138K/Q148R johti herkkyyden pienenemiseen 12-kertaisesti ja E138K/Q148K pienensi kabotegraviiriherkkyyttä 81-kertaisesti. G140C/Q148R johti kabotegraviiriherkkyyden pienenemiseen 22-kertaisesti ja G140S/Q148R taas sen pienenemiseen 12-kertaisesti. N155H ei vaikuttanut kabotegraviiri-herkkyyteen, mutta N155H/Q148R johti kabotegraviiriherkkyyden pienenemiseen 61-kertaisesti. Muita multippeleja mutantteja, jotka johtivat 5–10-kertaiseen kerrannaismuutokseen, ovat T66K/L74M (FC = 6,3), G140S/Q148K (FC = 5,6), G140S/Q148H (FC = 6,1) ja E92Q/N155H (FC = 5,3).

Resistenssi in vivo
Hoidon vahvistetun virologisen epäonnistumisen (Confirmed Virologic Failure, CVF) kriteerit täyttäneiden potilaiden määrä oli pieni FLAIR- ja ATLAS-tutkimusten yhdistetyissä tiedoissa. Yhdistettyjen tietojen analyysissä todettiin 7 kpl CVF-tapahtumia kabotegraviiri- ja rilpiviriiniryhmässä (7/591, 1,2 %) ja 7 kpl CVF-tapahtumia aiempaa retroviruslääkitystään jatkaneilla (7/591, 1,2 %). FLAIR-tutkimuksen kabotegraviiri- ja rilpiviriiniryhmästä on resistenssitietoja kolmesta CVF-tapahtumasta. Näissä kyseessä oli alatyyppi A1. Lisäksi kahdessa näistä kolmesta CVF-tapauksesta potilaalla oli hoidon aikana ilmennyt integraasinestäjäresistenssiin assosioituva substituutio Q148R, ja yhdessä näistä kolmesta tapauksesta oli G140R ja fenotyyppi, jonka herkkyys kabotegraviirille oli heikentynyt. Kaikkiin kolmeen CVF-tapaukseen liittyi yksi rilpiviriiniresistenssiin liittyvä substituutio, K101E, E138E/A/K/T tai E138K, ja kahdessa näistä kolmesta tapauksesta todettiin fenotyyppi, jonka herkkyys rilpiviriinille oli heikentynyt. ATLAS-tutkimuksen kolmen CVF-tapahtuman kohdalla kyseessä olivat alatyypit A, A1 ja AG. Yhdessä kolmesta CVF-tapauksesta potilaalla todettiin hoidon epäonnistumisen yhteydessä integraasinestäjäresistenssiin assosioituva substituutio N155H ja fenotyyppi, jonka herkkyys kabotegraviirille oli heikentynyt. Kaikkien kolmen CVF-tapauksen yhteydessä todettiin hoidon epäonnistumishetkellä jokin rilpiviriiniresistenssiin liittyvä substituutio, E138A, E138E/K tai E138K, ja fenotyyppi, jonka herkkyys rilpiviriinille oli heikentynyt. Kahdessa näistä kolmesta CVF-tapauksesta todettiin hoidon epäonnistumishetkellä rilpiviriiniresistenssiin assosioituva substituutio, joka oli todettu myös lähtötilanteessa ääreisveren mononukleaarisoluissa HIV-1-DNA:ssa. Seitsemännessä CVF-tapauksessa (FLAIR) potilas ei saanut lainkaan injektiota.

ATLAS- ja FLAIR-tutkimusten yhdistetyissä tiedoissa todettuja substituutioita, joilla oli yhteys resistenssiin pitkävaikutteiselle kabotegraviiri-injektionestehoidolle, olivat G140R (n = 1), Q148R (n = 2) ja N155H (n = 1).

ATLAS-2M-tutkimuksessa 10 tutkittavaa täytti CVF-tapahtuman kriteerit viikkoon 48 mennessä: 8 tutkittavaa (1,5 %) ryhmässä, jossa lääke annettiin 8 viikon välein, ja 2 tutkittavaa (0,4 %) ryhmässä, jossa lääke annettiin 4 viikon välein. Kahdeksan tutkittavan kohdalla CVF-tapahtuman kriteerit täyttyivät viimeistään viikolla 24.

Lähtötilanteessa ryhmässä, jossa lääke annettiin 8 viikon välein, 5 tutkittavalla oli rilpiviriiniresistenssiin assosioituvia mutaatioita Y181Y/C + H221H/Y, Y188Y/F/H/L, Y188L, E138A tai E138E/A ja 1 tutkittavalla oli kabotegraviiriresistenssimutaatio G140G/R (ja edellä mainittu rilpiviriiniresistenssiin assosioituva mutaatio Y188Y/F/H/L). Hoidon epäillyn virologisen epäonnistumisen (SVF) ajankohtana ryhmässä, jossa lääke annettiin 8 viikon välein, 6 tutkittavalla oli rilpiviriiniresistenssiin assosioituvia mutaatioita; 2 tutkittavalle oli kehittynyt K101E ja 1 tutkittavalle oli kehittynyt E138E/K lähtötilanteen ja SVF-ajankohdan välillä. Rilpiviriinin kohdalla FC-arvo ylitti biologisen raja-arvon 7 tutkittavan kohdalla ja oli alueella 2,4–15. Viidellä niistä 6 tutkittavasta, joilla oli rilpiviriiniresistenssiin assosioituva substituutio, oli myös INSTI-resistenssiin assosioituvia substituutioita N155H (n = 2); Q148R; Q148Q/R+N155N/H (n = 2). INSTI-substituutio L74I todettiin 4 tutkittavalla 7:stä. Integraasigenotyypin ja -fenotyypin testi epäonnistui yhden tutkittavan kohdalla, ja toisen tutkittavan kohdalta puuttui tieto kabotegraviirifenotyypistä. Tutkittavilla, jotka saivat lääkettä 8 viikon välein, kerrannaismuutosten vaihteluväli oli kabotegraviirin kohdalla 0,6–9,1, dolutegraviirin kohdalla 0,8–2,2 ja biktegraviirin kohdalla 0,8–1,7.

Ryhmässä, jossa lääkettä annettiin 4 viikon välein, kummallakaan tutkittavalla ei ollut lähtötilanteessa rilpiviriiniresistenssiin eikä INSTI-resistenssiin assosioituvia mutaatioita. Yhdellä tutkittavalla oli NNRTI-substituutio G190Q ja NNRTI-polymorfismi V189I. SVF-ajankohtana yhdelle tutkittavalle oli hoidon aikana kehittynyt rilpiviriiniresistenssiin assosioituvat mutaatiot K101E + M230L ja toisella oli edelleen NNRTI-substituutiot G190Q + V189I sekä uutena kehittynyt V179V/I. Molemmilla tutkittavilla todettiin fenotyyppi, jonka herkkyys rilpiviriinille oli heikentynyt. Molemmilla tutkittavilla oli SVF-ajankohtana myös INSTI-resistenssiin assosioituvia mutaatioita, joko Q148R + E138E/K tai N155N/H, ja yhden tutkittavan herkkyys kabotegraviirille oli heikentynyt. Kummallakaan tutkittavalla ei ollut INSTI-substituutiota L74I. Tutkittavilla, jotka saivat lääkettä 4 viikon välein, kerrannaismuutoksen vaihteluväli oli kabotegraviirin kohdalla 1,8–4,6, dolutegraviirin kohdalla 1,0–1,4 ja biktegraviirin kohdalla 1,1–1,5.

<u>Kliininen teho ja turvallisuus</u>

Vocabrian ja rilpiviriinin yhdistelmän tehoa arvioitiin kahdessa vaiheen III satunnaistetussa, aktiivikontrolloidussa, rinnakkaisryhmissä toteutetussa avoimessa, vertailukelpoisuutta arvioineessa monikeskustutkimuksessa eli FLAIR-tutkimuksessa (tutkimus 201584) ja ATLAS-tutkimuksessa (tutkimus 201585). Ensisijainen analyysi toteutettiin, kun kaikki tutkittavat olivat käyneet viikon 48 käynnillä tai keskeyttäneet tutkimukseen osallistumisen odotettua aiemmin.

Virologisessa suppressiossa olevat potilaat (kun aiempaa dolutegraviiripohjaista lääkitystä oli käytetty 20 viikon ajan)
FLAIR-tutkimuksessa 629 HIV-1-positiivista tutkittavaa, jotka eivät olleet aiemmin saaneet retroviruslääkitystä, sai integraasin säikeen siirron estäjä (INSTI) dolutegraviiria sisältävää lääkitystä 20 viikon ajan (joko dolutegraviiria/abakaviiria/lamivudiinia tai dolutegraviiria ja 2 muuta nukleosidirakenteista käänteiskopioijaentsyymin estäjää [NRTI], jos kyseessä oli HLA-B*5701-positiivinen tutkittava). Tutkittavat, jotka olivat virologisessa suppressiossa (HIV-1-RNA-määrä < 50 kopiota/ml, n = 566), satunnaistettiin sitten (1:1) saamaan joko Vocabria- ja rilpiviriinihoitoa tai jatkamaan aiempaa retroviruslääkitystään. Tutkittavat, jotka satunnaistettiin saamaan Vocabria- ja rilpiviriinihoitoa, aloittivat hoidon peroraalisella aloitushoidolla ja saivat yhden 30 mg:n Vocabria-tabletin ja yhden 25 mg:n rilpiviriinitabletin vuorokaudessa vähintään 4 viikon ajan, minkä jälkeen hoidoksi vaihdettiin Vocabria-injektioneste (kuukausi 1: 600 mg:n injektio, kuukaudesta 2 alkaen: 400 mg:n injektio) sekä rilpiviriini-injektioneste (kuukausi 1: 900 mg:n injektio, kuukaudesta 2 alkaen: 600 mg:n injektio) kerran kuukaudessa vielä 44 viikon ajan. Tutkimusta jatkettiin 96 viikkoon asti.

Virologisessa suppressiossa olevat potilaat (aiempi retroviruslääkitys stabiili 6 kuukauden ajan)
ATLAS-tutkimuksessa 616 HIV-1-positiivista, aiempaa retroviruslääkitystä saanutta, virologisessa suppressiossa (vähintään 6 kuukauden ajan) ollutta tutkittavaa (HIV-1-RNA-määrä < 50 kopiota/ml) satunnaistettiin sitten (1:1) saamaan joko Vocabria- ja rilpiviriinilääkitystä tai jatkamaan aiempaa retroviruslääkitystään. Tutkittavat, jotka satunnaistettiin saamaan Vocabria- ja rilpiviriinihoitoa, saivat peroraalisena aloitushoitona yhden 30 mg:n Vocabria-tabletin ja yhden 25 mg:n rilpiviriinitabletin

vuorokaudessa vähintään 4 viikon ajan, minkä jälkeen hoidoksi vaihdettiin Vocabria-injektioneste (kuukausi 1: 600 mg:n injektio, kuukaudesta 2 alkaen: 400 mg:n injektio) sekä rilpiviriini-injektioneste (kuukausi 1: 900 mg:n injektio, kuukaudesta 2 alkaen: 600 mg:n injektio) kerran kuukaudessa vielä 44 viikon ajan. ATLAS-tutkimuksessa 50 % tutkittavista sai NNRTI-lääkitystä, 17 % sai proteaasinestäjälääkitystä ja 33 % sai INI-lääkitystä lähtötilanteen kolmantena lääkkeenään ennen satunnaistamista, ja jakauma oli samaa luokkaa eri hoitoryhmissä.

Yhdistetyt tiedot
Yhdistettyjen tietojen analyysin mukaan lähtötilanteessa Vocabria- ja rilpiviriiniryhmässä tutkittavien mediaani-ikä oli 38 vuotta, 27 % oli naisia, 27 % oli ei-valkoihoisia, 1 % oli ≥ 65 vuoden ikäisiä ja 7 %:lla CD4+-solujen määrä oli alle 350 solua/mm^3; nämä ominaisuudet olivat samaa luokkaa eri hoitoryhmissä.

Molempien tutkimusten ensisijainen päätetapahtuma oli niiden tutkittavien osuus, joilla plasman HIV-1-RNA-määrä oli < 50 kopiota/ml viikolla 48 (Snapshot-algoritmi, lähtöryhmien mukainen tutkimuslääkkeelle altistunut populaatio eli ITT-E-populaatio).

Kahden avaintutkimuksen yhdistettyjen tietojen analyysissä Vocabria + rilpiviriini oli vertailukelpoinen aiemman retroviruslääkityksen kanssa, kun arviointiperusteena oli niiden tutkittavien osuus, joiden plasman HIV-1-RNA-määrä viikolla 48 oli ≥ 50 kopiota/ml (1,9 % Vocabria- ja rilpiviriiniryhmässä ja 1,7 % aiemman retroviruslääkityksen ryhmässä). Yhdistettyjen tietojen analyysiin perustuva korjattu hoitoero Vocabria- ja rilpiviriinihoidon ja aiemman retroviruslääkityksen välillä (0,2; 95 % lv -1,4; 1,7) täytti vertailukelpoisuuden kriteerin (95 % luottamusvälin yläraja alle 4 %).

FLAIR- ja ATLAS-tutkimusten ensisijainen päätetapahtuma ja muut viikon 48 tiedot sekä keskeisten lähtötasotekijöiden mukaan luokitellut tulokset esitetään taulukoissa 4 ja 5.

Taulukko 4 Satunnaistetun hoidon tuottamat virologiset tulokset FLAIR- ja ATLAS-tutkimuksissa viikolla 48 (Snapshot-analyysi)

	FLAIR		ATLAS		Yhdistetyt tiedot	
	Vocabria + RPV N = 283	**Aiempi retrovirus-lääkitys N = 283**	**Vocabria + RPV N = 308**	**Aiempi retrovirus-lääkitys N = 308**	**Vocabria +RPV N = 591**	**Aiempi retrovirus-lääkitys N = 591**
HIV-1-RNA-määrä ≥ 50 kopiota/ml† (%)	6 (2,1)	7 (2,5)	5 (1,6)	3 (1,0)	11 (1,9)	10 (1,7)
Hoitojen ero, % (95 % lv)*	-0,4 (-2,8; 2,1)		0,7 (-1,2; 2,5)		0,2 (-1,4; 1,7)	
HIV-1-RNA-määrä < 50 kopiota/ml (%)	265 (93,6)	264 (93,3)	285 (92,5)	294 (95,5)	550 (93,1)	558 (94,4)
Hoitojen ero, % (95 % lv)*	0,4 (-3,7; 4,5)		-3,0 (-6,7; 0,7)		-1,4 (-4,1; 1,4)	
Ei virologisia tietoja viikon 48 ikkunasta (%)	12 (4,2)	12 (4,2)	18 (5,8)	11 (3,6)	30 (5,1)	23 (3,9)
Syyt						
Tutkimus/tutkimuslääke keskeytetty haittatapahtuman tai kuoleman vuoksi (%)	8 (2,8)	2 (0,7)	11 (3,6)	5 (1,6)	19 (3,2)	7 (1,2)
Tutkimus/tutkimuslääke keskeytetty muista syistä (%)	4 (1,4)	10 (3,5)	7 (2,3)	6 (1,9)	11 (1,9)	16 (2,7)
Tietoja puuttuu ikkunan ajalta, mutta tutkittava on edelleen mukana tutkimuksessa (%)	0	0	0	0	0	0

* Korjattu lähtötilanteen stratifiointitekijöiden suhteen.
† Mukana tutkittavat, joiden kohdalla hoito lopetettiin tehottomuuden vuoksi, kun tutkittava ei ollut suppressiossa.
N = kunkin hoitoryhmän tutkittavien määrä; lv = luottamusväli.

Taulukko 5 Niiden tutkittavien osuus, joiden plasman HIV-1-RNA-määrä oli ≥ 50 kopiota/ml viikolla 48, keskeisten lähtötasotekijöiden mukaan (Snapshot-analyysin tulokset).

Lähtötasotekijät		**FLAIR- ja ATLAS-tutkimusten yhdistetyt tiedot**	
		Vocabria +RPV N = 591 n/N (%)	**Aiempi retrovirus-lääkitys N = 591 n/N (%)**
Lähtötilanteen CD4+-solumäärä (soluja/mm^3)	< 350	0/42	2/54 (3,7)
	≥ 350 – < 500	5/120 (4,2)	0/117
	≥ 500	6/429 (1,4)	8/420 (1,9)
Sukupuoli	Mies	6/429 (1,4)	9/423 (2,1)
	Nainen	5/162 (3,1)	1/168 (0,6)
Etninen tausta	Valkoihoinen	9/430 (2,1)	7/408 (1,7)
	Musta afrikkalainen/ amerikkalainen	2/109 (1,8)	3/133 (2,3)
	Aasialainen/muu	0/52	0/48
Painoindeksi	< 30 kg/m^2	6/491 (1,2)	8/488 (1,6)
	≥ 30 kg/m^2	5/100 (5,0)	2/103 (1,9)

Ikä (v)	< 50 ≥ 50	9/492 (1,8) 2/99 (2,0)	8/466 (1,7) 2/125 (1,6)
Lähtötilanteen virusläkitys satunnaistamisajankohtana	Proteaasinestäjä Integraasinestäjä NNRTI-lääke	1/51 (2,0) 6/385 (1,6) 4/155 (2,6)	0/54 9/382 (2,4) 1/155 (0,6)

NNRTI = ei-nukleosidirakenteinen käänteiskopioijaentsyymin estäjä

FLAIR- ja ATLAS-tutkimuksissa hoitojen väliset erot olivat samaa luokkaa, kun erilaiset lähtötilanteen ominaisuudet otettiin huomioon (CD4+-arvo, sukupuoli, etninen tausta, painoindeksi, ikä, lähtötilanteen lääkityksen kolmas lääkeryhmä).

FLAIR-tutkimuksen viikko 96
FLAIR-tutkimuksessa viikon 96 tulokset vastasivat johdonmukaisesti viikon 48 tuloksia. Niiden tutkittavien osuus, joiden plasman HIV-1-RNA-määrä oli ≥ 50 kopiota/ml, oli Vocabria- ja rilpiviriiniryhmässä (n = 283) 3,2 % ja aiemman retroviruslääkityksen ryhmässä (n = 283) 3,2 % (Vocabria- ja rilpiviriiniryhmän ja aiemman retroviruslääkityksen ryhmän välinen korjattu hoitoero [0,0; 95 % lv -2,9; 2,9]). Niiden tutkittavien osuus, joiden plasman HIV-1-RNA-määrä oli < 50 kopiota/ml, oli Vocabria- ja rilpiviriiniryhmässä 87 % ja aiemman retroviruslääkityksen ryhmässä 89 % (Vocabria- ja rilpiviriiniryhmän ja aiemman retroviruslääkityksen ryhmän välinen korjattu hoitoero [-2,8; 95 % lv: -8,2; 2,5]).

FLAIR-tutkimuksen viikko 124; suoraan injektioon vs. peroraalinen aloitushoito
FLAIR-tutkimuksessa arvioitiin viikolla 124 turvallisuutta ja tehoa potilailla, jotka valittiin siirtymään tutkimuksen jatkovaiheessa (viikolla 100) abakaviirin, dolutegraviirin ja lamivudiinin yhdistelmästä Vocabrian ja rilpiviriinin yhdistelmään. Tutkittaville annettiin mahdollisuus siirtymiseen peroraalisen aloitushoidon kautta tai ilman sitä. Näistä muodostettiin peroraalisen aloitushoidon ryhmä (n=121) ja suoraan aloitetun injektiohoidon ryhmä (n=111).

Viikolla 124 niiden tutkittavien osuus, joilla HIV-1-RNA-määrä oli ≥ 50 kopiota/ml, oli 0,8 % peroraalisen aloitushoidon ryhmässä ja 0,9 % suoraan aloitetun injektiohoidon ryhmässä. Virologisessa suppressiossa (HIV-1 RNA < 50 kopiota/ml) olevien tutkittavien osuudet olivat samankaltaiset sekä peroraalisen aloitushoidon ryhmässä (93,4 %) että suoraan aloitetun injektiohoidon ryhmässä (99,1 %).

Anto 2 kuukauden välein
Virologisessa suppressiossa olevat potilaat (aiempi retroviruslääkitys stabiili 6 kuukauden ajan)
2 kuukauden välein annetun Vocabria-injektionesteen tehoa ja turvallisuutta on arvioitu yhdessä vaiheen IIIb satunnaistetussa, rinnakkaisryhmissä toteutetussa, avoimessa, vertailukelpoisuutta arvioineessa monikeskustutkimuksessa eli ATLAS-2M-tutkimuksessa (207966). Ensisijainen analyysi toteutettiin, kun kaikki tutkittavat olivat käyneet viikon 48 käynnillä tai keskeyttäneet tutkimukseen osallistumisen odotettua aiemmin.

ATLAS-2M-tutkimuksessa 1 045 HIV-1-positiivista, aiempaa retroviruslääkitystä saanutta, virologisessa suppressiossa olevaa tutkittavaa satunnaistettiin (1:1) saamaan Vocabria- ja rilpiviriini-injektionesteitä joko 2 kuukauden välein tai kerran kuukaudessa. Tutkittavat, jotka käyttivät aluksi muuta kuin kabotegraviiri- ja rilpiviriinihoitoa, ottivat peroraalisena aloitushoitona yhden 30 mg:n kabotegraviiritabletin ja yhden 25 mg:n rilpiviriinitabletin vuorokaudessa vähintään 4 viikon ajan. Tutkittavat, jotka satunnaistettiin saamaan kerran kuukaudessa Vocabria-injektionestettä (kuukausi 1: 600 mg:n injektio, kuukaudesta 2 alkaen: 400 mg:n injektio) sekä rilpiviriini-injektionestettä (kuukausi 1: 900 mg:n injektio, kuukaudesta 2 alkaen: 600 mg:n injektio), saivat hoitoa vielä 44 viikon ajan. Tutkittavat, jotka satunnaistettiin saamaan 2 kuukauden välein Vocabria-injektionestettä (600 mg:n injektio kuukausina 1, 2, 4 ja tämän jälkeen 2 kuukauden välein) ja rilpiviriini-injektionestettä (900 mg:n injektio kuukausina 1, 2, 4 ja tämän jälkeen 2 kuukauden välein), saivat hoitoa vielä 44 viikon ajan. Vocabria- ja rilpiviriinihoidon kesto ennen satunnaistamista

oli 63 %:lla tutkittavista 0 viikkoa, 13 %:lla tutkittavista 1–24 viikkoa ja 24 %:lla tutkittavista > 24 viikkoa.

Lähtötilanteessa tutkittavien mediaani-ikä oli 42 vuotta, 27 % oli naisia, 27 % oli ei-valkoisia, 4 % oli ≥ 65 vuoden ikäisiä ja 6 %:lla CD4+-solujen määrä oli alle 350 solua/mm^3; nämä ominaisuudet olivat samaa luokkaa eri hoitoryhmissä.
ATLAS-2M-tutkimuksen ensisijainen päätetapahtuma oli niiden tutkittavien osuus, joilla plasman HIV-1-RNA-määrä oli ≥ 50 kopiota/ml viikolla 48 (Snapshot-algoritmi, ITT-E-populaatio).

ATLAS-2M-tutkimuksessa 2 kuukauden välein annettu Vocabria- ja rilpiviriinihoito oli vertailukelpoinen kerran kuukaudessa annetun Vocabria- ja rilpiviriinihoidon kanssa, kun arviointiperusteena oli niiden tutkittavien osuus, joiden plasman HIV-1-RNA-määrä oli ≥ 50 kopiota/ml (2 kuukauden välein annettaessa 1,7 % ja kerran kuukaudessa annettaessa 1,0 %) viikolla 48. Korjattu hoitoero 2 kuukauden välein ja kerran kuukaudessa annetun Vocabria- ja rilpiviriinihoidon välillä (0,8; 95 % lv -0,6; 2,2) täytti vertailukelpoisuuden kriteerin (95 % luottamusvälin yläraja alle 4 %).

Taulukko 6 Satunnaistetun hoidon tuottamat virologiset tulokset ATLAS-2M-tutkimuksessa viikolla 48 (Snapshot-analyysi)

	Anto 2 kk välein (8 viikon välein)	**Anto kerran kuukaudessa (4 viikon välein)**
	N = 522 (%)	**N = 523 (%)**
HIV-1-RNA-määrä ≥ 50 kopiota/ml† (%)	9 (1,7)	5 (1,0)
Hoitojen ero, % (95 % lv)*	0,8 (-0,6; 2,2)	
HIV-1-RNA-määrä < 50 kopiota/ml (%)	492 (94,3)	489 (93,5)
Hoitojen ero, % (95 % lv)*	0,8 (-2,1; 3,7)	
Ei virologisia tietoja viikon 48 aikaikkunasta	21 (4,0)	29 (5,5)
Syyt:		
Tutkimus keskeytetty haittatapahtuman tai kuoleman vuoksi (%)	9 (1,7)	13 (2,5)
Tutkimus keskeytetty muista syistä (%)	12 (2,3)	16 (3,1)
Edelleen mukana tutkimuksessa, mutta ei tietoja ikkunan ajalta (%)	0	0

* Korjattu lähtötilanteen stratifiointitekijöiden suhteen.
† Mukana tutkittavat, joiden kohdalla hoito lopetettiin tehottomuuden vuoksi, kun tutkittava ei ollut suppressiossa.
N = kunkin hoitoryhmän tutkittavien määrä; lv = luottamusväli.

Taulukko 7 Niiden tutkittavien osuus, joiden plasman HIV-1-RNA-määrä oli ≥ 50 kopiota/ml viikolla 48, keskeisten lähtötasotekijöiden mukaan (Snapshot-analyysin tulokset).

Lähtötasotekijät		Tutkittavat, joilla HIV-1-RNA-määrä ≥ 50 kopiota/ml / kaikki arvioidut tutkittavat (%)	
		Anto 2 kk välein (8 viikon välein)	Anto kerran kuukaudessa (4 viikon välein)
Lähtötilanteen CD4+-solumäärä (solua/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)
Sukupuoli	Mies	4/385 (1,0)	5/380 (1,3)
	Nainen	5/137 (3,5)	0/143
Etninen tausta	Valkoihoinen	5/370 (1,4)	5/393 (1,3)
	Muu kuin valkoihoinen	4/152 (2,6)	0/130
	Musta/afrikkalais-amerikkalainen	4/101 (4,0)	0/90
	Muu kuin musta/afrikkalais-amerikkalainen	5/421 (1,2)	5/421 (1,2)
Painoindeksi	< 30 kg/m^2	3/409 (0,7)	3/425 (0,7)
	≥ 30 kg/m^2	6/113 (5,3)	2/98 (2,0)
Ikä (v)	< 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)
Aiempi altistus CAB/RPV-hoidolle	Ei altistusta	5/327 (1,5)	5/327 (1,5)
	1–24 viikkoa	3/69 (4,3)	0/68
	> 24 viikkoa	1/126 (0,8)	0/128

ATLAS-2M-tutkimuksessa hoitojen välillä ei ollut kliinisesti merkittävää eroa ensisijaisen päätetapahtuman kohdalla, kun lähtötilanteen eri ominaisuudet otettiin huomioon (CD4+-lymfosyyttimäärä, sukupuoli, etninen tausta, painoindeksi, ikä ja aiempi altistus kabotegraviiri/rilpiviriinihoidolle).

Viikon 96 tehotulokset ovat yhdenmukaiset ensisijaisen päätetapahtuman tulosten kanssa viikolla 48. Kahden kuukauden välein annettu Vocabria- ja rilpiviriini-injektiohoito on vertailukelpoinen joka kuukausi annetun Vocabria- ja rilpiviriinihoidon kanssa. Sellaisten tutkittavien osuus, joilla plasman HIV-1-RNA-määrä oli ≥ 50 kopiota/ml viikolla 96, oli kahden kuukauden välein annetun Vocabria- ja rilpiviriinihoidon ryhmässä (n = 522) 2,1 % ja kuukauden välein annetun Vocabria- ja

rilpiviriinihoidon ryhmässä (n = 523) 1,1 % (korjattu hoitoero kahden kuukauden ja kuukauden välein annetun Vocabria- ja rilpiviriinihoidon välillä [1,0; 95 % lv: -0,6, 2,5]). Sellaisten tutkittavien osuus, joilla plasman HIV-1-RNA-määrä oli < 50 kopiota/ml viikolla 96, oli kahden kuukauden välein annetun Vocabria- ja rilpiviriinihoidon ryhmässä 91 % ja kuukauden välein annetun Vocabria- ja rilpiviriinihoidon ryhmässä 90,2 % (korjattu hoitoero kahden kuukauden ja kuukauden välein annetun Vocabria- ja rilpiviriinihoidon välillä [0,8; 95 % lv: -2,8; 4,3]).

Viikon 152 tehotulokset ovat yhdenmukaiset ensisijaisen päätetapahtuman tulosten kanssa viikoilla 48 ja 96. Kahden kuukauden välein annettu Vocabria- ja rilpiviriini-injektiohoito on vertailukelpoinen kuukauden välein annetun Vocabria- ja rilpiviriinihoidon kanssa. ITT-analyysissa sellaisten tutkittavien osuus, joilla plasman HIV-1-RNA-määrä oli ≥ 50 kopiota/ml viikolla 152, oli kahden kuukauden välein annetun Vocabria- ja rilpiviriinihoidon ryhmässä (n = 522) 2,7 % ja kuukauden välein annetun Vocabria- ja rilpiviriinihoidon ryhmässä (n = 523) 1,0 % (korjattu hoitoero kahden kuukauden ja kuukauden välein annetun Vocabria- ja rilpiviriinihoidon välillä [1,7; 95 % lv: 0,1; 3,3]). ITT-analyysissa sellaisten tutkittavien osuus, joilla plasman HIV-1-RNA-määrä oli < 50 kopiota/ml viikolla 152, oli kahden kuukauden välein annetun Vocabria- ja rilpiviriinihoidon ryhmässä 87 % ja kuukauden välein annetun Vocabria- ja rilpiviriinihoidon ryhmässä 86 % (korjattu hoitoero kahden kuukauden ja kuukauden välein annetun Vocabria- ja rilpiviriinihoidon välillä [1,5; 95 % lv: -2,6; 5,6]).

Jälkianalyysit
Yhdistettyjen vaiheen 3 tutkimusten (ATLAS: 96 viikkoon asti, FLAIR 124 viikkoon asti ja ATLAS-2M 152 viikkoon asti) monimuuttuja-analyyseissa arvioitiin useiden tekijöiden vaikutusta CVF-riskiin. Lähtötasotekijöiden analyysissa tutkittiin viruksen ja tutkittavien lähtötilanteen ominaisuuksia sekä antoprotokollaa; monimuuttuja-analyysissa tutkittiin lähtötasotekijöitä ja lähtötilanteen jälkeisten arvioitujen plasman lääkepitoisuuksien vaikutusta CVF:ään käyttämällä regressiomallinnusta ja muuttujien selektiomenettelyä. Kaikkiaan 4 291 henkilövuoden perusteella CVF:n korjaamaton ilmaantuvuusluku oli 0,54/100 henkilövuotta; CVF-tapahtumia ilmoitettiin 23 (1,4 %:lla tutkimusten 1 651 henkilöstä).

Lähtötasotekijöiden analyysin perusteella CVF:ään liittyivät rilpiviriiniresistenssimutaatiot (ilmaantuvuuslukujen suhde IRR = 21,65, p < 0,0001), HIV-1-alatyyppi A6/A1 (IRR = 12,87, p < 0.0001) ja painoindeksi (IRR = 1,09 per 1 yksikön suurenema, p = 0,04; IRR = 3,97; ≥ 30 kg/m^2, p = 0,01). Muilla muuttujilla (mm. anto 4 viikon tai 8 viikon välein, naissukupuoli tai CAB/INSTI-resistentit mutaatiot) ei ollut merkitsevää yhteyttä CVF-tapahtumiin. Yhdistelmällä, johon kuului vähintään 2 seuraavista keskeisistä lähtötasotekijöistä, oli yhteys CVF-riskin suurenemiseen: rilpiviriiniresistenssimutaatiot, HIV-1-alatyyppi A6/A1 tai painoindeksi ≥ 30 kg/m^2 (ks. taulukko 8).

Taulukko 8 Virologiset hoitotulokset esitettynä keskeisten lähtötasotekijöiden mukaan (rilpiviriiniresistenssimutaatiot, alatyyppi A6/A1[1] ja painoindeksi ≥ 30 kg/m^2)

Lähtötasotekijät (määrä)	Virologiset onnistumiset (%)[2]	Vahvistettu virologinen epäonnistuminen (%)[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]
YHTEENSÄ (95 % luottamusväli)	1 231/1 431 (86,0) (84,1 %, 87,8 %)	23/1 431 (1,6)[6] (1,0 %, 2,4 %)

[1] HIV-1-alatyyppi A1 tai A6, luokituksen perusteena Los Alamos National Laboratory -organisaation HIV-sekvenssitietokannan paneeli (kesäkuu 2020)
[2] Perustuu FDA:n Snapshot-algoritmiin (RNA < 50 kopiota/ml) viikolla 48 (ATLAS-tutkimus), viikolla 124 (FLAIR-tutkimus) ja viikolla 152 (ATLAS-2M-tutkimus).
[3] Määritelmä: kahdella perättäisellä mittauskerralla HIV-RNA ≥ 200 kopiota/ml.
[4] Positiivinen ennustearvo < 2 %; negatiivinen ennustearvo 98,5 %; herkkyys 34,8 %; tarkkuus 71,9 %
[5] Positiivinen ennustearvo 19,3 %; negatiivinen ennustearvo 99,1 %; herkkyys 47,8 %; tarkkuus 96,7 %
[6] Analysoitava tietoaineisto, joka käsittää kaikki ei-puuttuvat kovariaatit lähtötasotekijöiden osalta (yhteensä 1 651 henkilöstä)

CVF-tapahtumia esiintyi suuremmalla osalla tutkittavista, joilla esiintyi vähintään kaksi edellä mainituista riskitekijöistä verrattuna tutkittaviin, joilla oli yksi tai ei yhtäkään riskitekijää. CVF tunnistettiin 6/24 potilaalla [25,0 %, 95 %:n luottamusväli (9,8 %, 46,7 %)] kun annosväli oli 2 kuukautta ja 5/33 potilaalla [15,2 %, 95 %:n luottamusväli (5,1 %, 31,9 %)] kun annostelu tapahtui kuukausittain.

Peroraalinen siltahoito muulla antiretroviraalisella hoidolla
Retrospektiivisessa analyysissa käsiteltiin kolmen kliinisen tutkimuksen (FLAIR, ATLAS-2M ja LATTE-2/tutkimus 200056) yhdistettyjä tietoja 29:stä tutkittavasta, jotka saivat peroraalisena siltahoitona (mediaanikesto 59 vrk; 25. ja 75. persentiilit 53–135) jotain muuta antiretroviraalista hoitoa kuin Vocabria-rilpiviriiniä (”muu peroraalinen siltahoito”) lihakseen annettavien pitkävaikutteisten Vocabria- ja rilpiviriini-injektioiden aikana; tutkittavien mediaani-ikä oli 32 vuotta, 14 % oli naisia, 31 % oli ei-valkoihoisia, 97 % sai muuna peroraalisena siltahoitona integraasinestäjäpohjaista hoitoa, 41 % sai NNRTI-hoitoa osana muuta peroraalista siltahoitoa (mukaan lukien rilpiviriiniä 11 tapauksessa 12:sta), ja 62 % sai NRTI-hoitoa. Kolme tutkittavaa vetäytyi tutkimuksesta peroraalisen siltahoidon aikana tai pian sen jälkeen muista kuin turvallisuuteen liittyvistä syistä. Virologinen suppressio (plasman HIV-1-RNA-määrä < 50 kopiota/ml) säilyi suurimmalla osalla tutkittavista (≥ 96 %). Muun peroraalisen siltahoidon ja sitä seuranneen jakson aikana (enintään 2 Vocabria- ja rilpiviriini-injektiota peroraalisen siltahoidon jälkeen), CVF-tapauksia (plasman HIV-1-RNA-määrä ≥ 200 kopiota/ml) ei todettu.

Pediatriset potilaat
Euroopan lääkevirasto on myöntänyt lykkäyksen velvoitteelle toimittaa tutkimustulokset Vocabria-tablettien käytöstä HIV-1-infektion hoidossa kaikissa pediatrisissa potilasryhmissä.

5.2 Farmakokinetiikka

Kabotegraviirin farmakokinetiikka on samankaltainen sekä terveillä tutkittavilla että HIV-positiivisilla henkilöillä. Kabotegraviirin farmakokinetiikan vaihtelu on kohtalaista. Vaiheen I tutkimuksissa, joissa oli mukana terveitä tutkittavia, tutkittavien välinen variaatiokerroin (CVb%) AUC-, C_{max}- ja C_{tau}-arvojen osalta oli 26–34 % terveillä henkilöillä; HIV-1-positiivisilla tutkittavilla tehdyissä tutkimuksissa se oli 28–56 %. Tutkittavien sisäinen vaihtelu (CVw%) on vähäisempää kuin tutkittavien välinen vaihtelu.

Taulukko 9 Kerran vuorokaudessa suun kautta otettavan kabotegraviirin farmakokinetiikan parametrit

Hoitovaihe	Annostus	Geometrinen keskiarvo (5. ja 95. persentiilit)[a]		
		$AUC_{(0\text{-}tau)}$[b] (µg•h/ml)	C_{max} (µg/ml)	C_{tau} (µg/ml)
Peroraalinen aloitushoito[c]	30 mg kerran vuorokaudessa	145 (93,5; 224)	8,0 (5,3; 11,9)	4,6 (2,8; 7,5)

[a] Farmakokinetiikan parametrien arvot perustuvat FLAIR- ja ATLAS-tutkimusten yhdistettyjen tietojen yksittäisiin post-hoc -arviointeihin ja kabotegraviirin populaatiofarmakokinetiikan malliin (n = 581)
[b] tau on antoväli: 24 tuntia suun kautta annettaessa.
[c] Peroraalisen aloitushoidon farmakokinetiikan parametrit kuvaavat vakaata tilaa.

Imeytyminen

Suun kautta annettu kabotegraviiri imeytyy nopeasti, ja T_{max}-ajan mediaani on 3 tuntia tablettiannoksen jälkeen. Kun valmistetta annetaan kerran vuorokaudessa, farmakokinetiikan vakaa tila saavutetaan 7 vuorokauteen mennessä.
Kabotegraviiri voidaan ottaa ruoan kanssa tai ilman ruokaa. Ruoka suurentaa kabotegraviirin imeytymisosuutta. Kabotegraviirin biologinen hyötyosuus ei riipu aterian sisällöstä: runsasrasvaisen

aterian yhteydessä kabotegraviirin $AUC_{(0-\infty)}$ suureni 14 % ja sen C_{max} taas 14 % verrattuna paastotilaan. Näillä suurenemilla ei ole kliinistä merkitystä.
Kabotegraviirin absoluuttista biologista hyötyosuutta ei ole määritetty.

Jakautuminen

In vitro -tietojen perusteella kabotegraviiri sitoutuu voimakkaasti (> 99 %) ihmisen plasman proteiineihin. Kun valmistetta annetaan tabletteina suun kautta, sen näennäisen peroraalisen jakautumistilavuuden (Vz/F) keskiarvo plasmassa on 12,3 l. Ihmisellä kabotegraviirin arvioitu Vc/F plasmassa oli 5,27 l ja Vp/F taas 2,43 l. Nämä tilavuusestimaatit viittaavat siihen, että kabotegraviiri jakautuu jossakin määrin solunulkoiseen tilaan, kun sen biologisen hyötyosuuden oletetaan olevan suuri.

Kabotegraviiria esiintyy naisten ja miesten genitaalialueella. Kohdunkaula- ja emätinkudosten vs. plasman pitoisuussuhteiden mediaani oli alueella 0,16–0,28 ja peräsuolikudoksen vs. plasman pitoisuussuhteiden mediaani taas ≤ 0,08, kun valmistetta annettiin yksi 400 mg:n injektio lihakseen ja mittaukset tehtiin 4, 8 ja 12 viikon kuluttua sen annosta.

Kabotegraviiria esiintyy aivo-selkäydinnesteessä (likvorissa). Kun HIV-positiivisille tutkittaville annettiin kabotegraviiri- ja rilpiviriini-injektionesteitä, likvorin ja plasman kabotegraviiripitoisuuksien suhteen (n = 16) mediaani oli 0,003 (vaihteluväli 0,002–0,004) yhden viikon kuluttua pitkävaikutteisesta kabotegraviiri-injektiosta vakaassa tilassa (anto 4 viikon tai 8 viikon välein). Likvorin terapeuttisia kabotegraviiripitoisuuksia vastaten likvorin HIV-1-RNA-määrä (n = 16) oli < 50 kopiota/ml 100 %:lla tutkittavista ja < 2 kopiota/ml 15/16 tutkittavalla (94 %). Samana ajankohtana plasman HIV-1-RNA-määrä (n = 18) oli < 50 kopiota/ml 100 %:lla tutkittavista ja < 2 kopiota/ml 12/18 tutkittavalla (66,7 %).

In vitro kabotegraviiri ei ollut orgaanisten anionien kuljettajapolypeptidi (OATP) 1B1:n,OATP2B1:n OATP1B3:n eikä orgaanisten kationien kuljettajaproteiinin (OCT1) substraatti.

Biotransformaatio

Kabotegraviiri metaboloituu ensisijaisesti UGT1A1:n välityksellä ja vähemmässä määrin UGT1A9-välitteisesti. Vallitseva plasmassa kiertävä yhdiste on kabotegraviiri, ja > 90 % plasman kaikesta radiohiilestä on kabotegraviirin muodossa. Kun kabotegraviiria annetaan suun kautta ihmiselle, se eliminoituu lähinnä metaboloitumalla; vain pieni osa eliminoituu muuttumattomana kabotegraviirina munuaisteitse (< 1 % annoksesta). Suun kautta annetusta koko annoksesta 47 % erittyy muuttumattomana kabotegraviirina ulosteeseen. Ei tiedetä, johtuuko tämä kokonaan tai osittain imeytymättömästä vaikuttavasta aineesta vai sappeen erittyneestä glukuronidikonjugaatista, joka voi pilkkoutua suolen luumenissa takaisin lähtöaineeksi. Kabotegraviiria todettiin pohjukaissuolen sappinäytteissä. Myös glukuronidimetaboliittia todettiin joissakin, joskaan ei kaikissa, pohjukaissuolen sappinäytteissä. Koko suun kautta annetusta annoksesta 27 % erittyy virtsaan, lähinnä glukuronidimetaboliittina (75 % virtsan radioaktiivisuudesta, 20 % koko annoksesta).

Kabotegraviiri ei estä kliinisesti merkittävästi seuraavien entsyymien ja kuljettajien toimintaa: CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4, UGT1A1, UGT1A3, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9, UGT2B4, UGT2B7, UGT2B15 ja UGT2B17, P-gp, BCRP, sappihappojen ulosvirtauspumppu (BSEP), OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3, MATE-kuljettajaproteiini 1 (multidrug and toxin extrusion transporter 1), MATE 2-K, monilääkeresistenssi-proteiini 2 (MRP2) tai MRP4.

Eliminaatio

Kabotegraviirin terminaalisen puoliintumisajan keskiarvo on 41 h ja sen näennäinen puhdistuma (CL/F) on 0,21 l/h.

Polymorfismit

Terveillä henkilöillä ja HIV-positiivisilla tutkittavilla toteutettujen tutkimusten meta-analyysin mukaan kabotegraviirin vakaan tilan AUC, C_{max}, ja C_{tau} olivat keskimäärin 1,3–1,5-kertaisesti suuremmat tutkittavilla, joiden UGT1A1-genotyyppi johti kabotegraviirin hitaaseen metaboloitumiseen, kuin tutkittavilla, joiden genotyyppiin liittyi normaali UGT1A1-metabolia. Näiden erojen ei katsota olevan kliinisesti merkittäviä. Annosta ei tarvitse muuttaa, jos potilaalla on UGT1A1-polymorfismeja.

Erityisryhmät

Sukupuoli
Populaatiofarmakokinetiikan analyyseissä sukupuolen ei todettu vaikuttavan kliinisesti merkittävästi kabotegraviirialtistukseen, joten annosta ei tarvitse muuttaa sukupuolen perusteella.

Etninen tausta
Populaatiofarmakokinetiikan analyyseissä etnisen taustan ei todettu vaikuttavan kliinisesti merkittävästi kabotegraviirialtistukseen, joten annostusta ei tarvitse muuttaa etnisen taustan perusteella.

Painoindeksi
Populaatiofarmakokinetiikan analyyseissä painoindeksin ei todettu vaikuttavan kliinisesti merkittävästi kabotegraviirialtistukseen, joten annosta ei tarvitse muuttaa painoindeksin perusteella.

Iäkkäät
Populaatiofarmakokinetiikan analyysissä iän ei todettu vaikuttavan kliinisesti merkittävästi kabotegraviirialtistukseen. Kabotegraviirin farmakokinetiikasta yli 65 vuoden ikäisillä tutkittavilla on niukasti tietoa.

Munuaisten vajaatoiminta
Farmakokinetiikassa ei todettu kliinisesti merkittäviä eroja, kun vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavia tutkittavia (CrCL <30 ml/min, ei dialyysihoitoa) verrattiin samankaltaisiin terveisiin henkilöihin. Annostusta ei tarvitse muuttaa, jos potilaalla on lievä, keskivaikea tai vaikea munuaisten vajaatoiminta (ilman dialyysihoitoa). Kabotegraviiria ei ole tutkittu dialyysipotilailla.

Maksan vajaatoiminta
Farmakokinetiikassa ei todettu kliinisesti merkittäviä eroja, kun keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavia tutkittavia verrattiin samankaltaisiin terveisiin henkilöihin. Annostusta ei tarvitse muuttaa, jos potilaalla on lievä tai keskivaikea maksan vajaatoiminta (Child–Pugh-luokka A tai B). Vaikean maksan vajaatoiminnan (Child–Pugh-luokka C) vaikutusta kabotegraviirin farmakokinetiikkaan ei ole tutkittu.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Karsinogeenisuus ja mutageenisuus

Kabotegraviiri ei ollut mutageeninen eikä klastogeeninen *in vitro* -testeissä, joissa käytettiin bakteereita ja viljeltyjä nisäkässoluja, eikä jyrsijöiden mikrotumatestissä *in vivo*. Kabotegraviiri ei ollut karsinogeeninen hiirillä ja rotilla tehdyissä pitkäaikaistutkimuksissa.

Lisääntymistoksisuustutkimukset

Urosten tai naaraiden hedelmällisyyteen kohdistuvia vaikutuksia ei todettu, kun rotille annettiin suun kautta enintään 1 000 mg/kg/vrk kabotegraviiria (> 20 kertaa ihmisen altistus suurinta suositusannosta käytettäessä).

Alkioiden ja sikiöiden kehitystutkimuksessa ei todettu kehitykseen kohdistuvia haittoja, kun kabotegraviiria annettiin suun kautta tiineille kaniineille enintään emolle toksisina annoksina 2 000 mg/kg/vrk (0,66 kertaa ihmisen altistus ihmisen suurimmilla suositusannoksilla) tai tiineille rotille enintään annoksella 1 000 mg/kg/vrk (> 30 kertaa ihmisen altistus ihmisen suurimmilla suositusannoksilla). Rotalla todettiin sikiöiden kasvun muutoksia (painon laskua) annoksella 1 000 mg/kg/vrk. Tiineillä rotilla tehdyissä tutkimuksissa todettiin, että kabotegraviiri läpäisee istukan ja on todettavissa sikiön kudoksissa.

Rotalla tehdyissä pre- ja postnataalisissa tutkimuksissa kabotegraviiri toistettavasti viivästytti synnytyksen käynnistymistä ja suurensi kuolleena syntyneiden poikasten määrää ja vastasyntyneiden poikasten kuolleisuutta annoksella 1 000 mg/kg/vrk (> 30 kertaa ihmisen altistus ihmisen suurimmilla suositusannoksilla). Pienempään kabotegraviiriannokseen, 5 mg/kg/vrk (noin 10 kertaa ihmisen altistus ihmisen suurimmilla suositusannoksilla), ei liittynyt synnytysten viivästymistä eikä vastasyntyneiden poikasten kuolleisuutta. Kaniini- ja rottatutkimuksissa sikiöiden syntymä sektiolla ei vaikuttanut eloonjäämistuloksiin. Altistussuhteen vuoksi ilmiön merkitystä ihmisille ei tunneta.

Toistuvaisannosten toksisuus

Suurten kabotegraviiriannosten pitkäaikaisen päivittäisen käytön vaikutuksia on tutkittu toistuvilla peroraalisilla annoksilla tehdyissä toksisuustutkimuksissa rotilla (kesto 26 viikkoa) ja apinoilla (kesto 39 viikkoa). Lääkkeeseen liittyviä haittavaikutuksia ei todettu, kun peroraalinen kabotegraviiriannos oli rotalla enintään 1 000 mg/kg/vrk ja apinalla enintään 500 mg/kg/vrk.

14 päivän ja 28 päivän pituisissa toksisuustutkimuksissa apinalla todettiin ruoansulatuskanavaan kohdistuvia vaikutuksia (painon laskua, oksentelua, löysiä/vetisiä ulosteita ja keskivaikeaa tai vaikeaa nestehukkaa). Ne johtuivat lääkkeen paikallisesta annosta eivätkä systeemisestä toksisuudesta.

3 kuukauden pituisessa rottatutkimuksessa kabotegraviiria annettiin kerran kuukaudessa injektiona ihon alle (annos enintään 100 mg/kg), kerran kuukaudessa injektiona lihakseen (annos enintään 75 mg/kg) tai kerran viikossa injektiona ihon alle (annos 100 mg/kg). Tutkimuksessa ei havaittu haittavaikutuksia eikä uusia kohde-elintoksisuuksia (kun altistus oli > 30 kertaa ihmisen altistus ihmisen suurimmalla suositusannoksella eli 400 mg:n annoksella lihakseen).

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin

Laktoosimonohydraatti
Mikrokiteinen selluloosa (E460)
Hypromelloosi (E464)
Natriumtärkkelysglykolaatti
Magnesiumstearaatti

Tabletin päällyste

Hypromelloosi (E464)
Titaanidioksidi (E171)
Makrogoli (E1521)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

3 vuotta

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Valkoinen HDPE-polyeteenipurkki, jossa on polypropeenista valmistettu lapsiturvallinen korkki ja polyeteenipinnoitettu, induktiokuumasaumattu tiiviste. Yhdessä purkissa on 30 kalvopäällysteistä tablettia.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/20/1481/001

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 17.12.2020

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla http://www.ema.europa.eu.

LIITE II

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)

Erän vapauttamisesta vastaavan (vastaavien) valmistajan (valmistajien) nimi (nimet) ja osoite (osoitteet)

Injektioneste, depotsuspensio
GlaxoSmithKline Manufacturing SpA
Strada Provinciale Asolana, 90
San Polo di Torrile
Parma, 43056
Italia

Kalvopäällysteiset tabletit
Glaxo Wellcome, S.A.
Avda. Extremadura, 3
Aranda De Duero
Burgos 09400
Espanja

Lääkevalmisteen painetussa pakkausselosteessa on ilmoitettava kyseisen erän vapauttamisesta vastaavan valmistusluvan haltijan nimi ja osoite.

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

- **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EC 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

Myyntiluvan haltijan tulee toimittaa tälle valmisteelle ensimmäinen määräaikainen turvallisuuskatsaus kuuden kuukauden kuluessa myyntiluvan myöntämisestä.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

- **Riskienhallintasuunnitelma (RMP)**

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa
- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

- **Lisätoimenpiteet riskien minimoimiseksi**

- **Velvoite toteuttaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisiä toimenpiteitä**

Myyntiluvan haltijan on toteutettava seuraavat toimenpiteet esitetyn aikataulun mukaisesti:

Kuvaus	**Määräaika**
Myyntiluvan haltija toteuttaa prospektiivisen kohorttitutkimuksen (COMBINE-2-tutkimus), jossa potilailta kerätään tietoa hoidon kliinisen vaikuttavuuden, hoitoon sitoutumisen, hoidon jatkumisen ja hoidon lopettamisen arvioimiseksi pitkävaikutteisen kabotegraviiri- ja rilpiviriinihoidon aloittamisen jälkeen. Tutkimuksessa seurataan myös resistenssiä ja vastetta myöhemmille retroviruslääkehoidoille niiden potilaiden joukossa, jotka siirtyvät pitkävaikutteisesta kabotegraviiri- ja rilpiviriinihoidosta johonkin muuhun hoitoon. Myyntiluvan haltija toimittaa tutkimuksen alustavat tulokset vuosittain ja tutkimuksen lopulliset tulokset syyskuuhun 2026 mennessä.	Syyskuu 2026
Myyntiluvan haltija toteuttaa tosielämän tietoihin perustuvan 5-vuotisen lääkkeen käyttötutkimuksen. Kyseisessä havainnoivassa kohorttitutkimuksessa pyritään saamaan lisätietoa pitkävaikutteista kabotegraviiri-injektionestettä ja/tai pitkävaikutteista rilpiviriini-injektionestettä sisältäviä hoitoja saavasta potilaspopulaatiosta kliinisessä rutiinityössä. Tutkimuksessa arvioidaan näiden hoitojen käyttöprofiileja, hoitoihin sitoutumista ja niiden markkinoilletulon jälkeistä kliinistä vaikuttavuutta ja seurataan resistenssin kehittymistä potilailla, joiden hoito epäonnistuu virologisesti ja joiden kohdalla on saatavilla resistenssitestausta koskevia tietoja. Myyntiluvan haltija toimittaa tutkimuksen alustavat tulokset vuosittain ja lääkkeen käyttötutkimuksen lopulliset tulokset syyskuuhun 2026 mennessä.	Syyskuu 2026

LIITE III

MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

KOTELO – INJEKTIONESTE, 400 MG

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Vocabria 400 mg injektioneste, depotsuspensio
kabotegraviiri

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi injektiopullo sisältää 400 mg kabotegraviiria.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää myös seuraavia aineita: mannitoli, polysorbaatti 20, makrogoli ja injektionesteisiin käytettävä vesi.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektioneste, depotsuspensio
Sisältö: 1 injektiopullo
1 injektiopullon sovitinosa
1 ruisku
1 injektioneula

2 ml

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Avataan tästä
Lihakseen

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Ei saa jäätyä.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/20/1481/002

13. ERÄNUMERO

Lot:

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Vapautettu pistekirjoituksesta

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

TAUSTAKORTI – INJEKTIONESTE, 400 MG

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Vocabria 400 mg injektioneste, depotsuspensio
kabotegraviiri

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

2 ml

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue käyttöohje ennen Vocabrian valmistelua.
Lihakseen.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

13. ERÄNUMERO

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

INJEKTIOPULLON ETIKETTI – INJEKTIONESTE, 400 MG

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Vocabria 400 mg injektioneste, depotsuspensio
kabotegraviiri
i.m.

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

2 ml

6. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

KOTELO – INJEKTIONESTE, 600 MG

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Vocabria 600 mg injektioneste, depotsuspensio
kabotegraviiri

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi injektiopullo sisältää 600 mg kabotegraviiria.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää myös seuraavia aineita: mannitoli, polysorbaatti 20, makrogoli ja injektionesteisiin käytettävä vesi.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektioneste, depotsuspensio
Sisältö: 1 injektiopullo
1 injektiopullon sovitinosa
1 ruisku
1 injektioneula

3 ml

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Avataan tästä
Lihakseen

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Ei saa jäätyä.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/20/1481/003

13. ERÄNUMERO

Lot:

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Vapautettu pistekirjoituksesta

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

TAUSTAKORTTI – INJEKTIONESTE, 600 MG

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Vocabria 600 mg injektioneste, depotsuspensio
kabotegraviiri

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

3 ml

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue käyttöohje ennen Vocabrian valmistelua.
Lihakseen.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

13. ERÄNUMERO

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

INJEKTIOPULLON ETIKETTI – INJEKTIONESTE, 600 MG

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Vocabria 600 mg injektioneste, depotsuspensio
kabotegraviiri
i.m.

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

3 ml

6. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

KOTELO – TABLETIT

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Vocabria 30 mg kalvopäällysteiset tabletit
kabotegraviiri

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 30 mg kabotegraviiria (natriumsuolana).

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosimonohydraattia (ks. pakkausseloste).

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

30 tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/20/1481/001

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

vocabria

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

PURKIN ETIKETTI - TABLETIT

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Vocabria 30 mg kalvopäällysteiset tabletit
kabotegraviiri

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 30 mg kabotegraviiria (natriumsuolana).

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

30 tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

ViiV Healthcare BV

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/20/1481/001

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

Vocabria 400 mg injektioneste, depotsuspensio
kabotegraviiri

▼Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Voit auttaa ilmoittamalla kaikista mahdollisesti saamistasi haittavaikutuksista. Ks. kohdan 4 lopusta, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.
- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai sairaanhoitajan puoleen.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:
1. Mitä Vocabria on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin saat Vocabria-valmistetta
3. Miten Vocabria-pistokset annetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Vocabria-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Vocabria on ja mihin sitä käytetään

Vocabria-injektionesteen vaikuttava aine on kabotegraviiri. Kabotegraviiri kuuluu *integraasinestäjiksi (INI)* kutsuttujen retroviruslääkkeiden ryhmään.

Vocabria-injektionestettä käytetään HIV-infektion (ihmisen immuunikatovirusinfektion) hoitoon 18 vuotta täyttäneillä aikuisilla, jotka käyttävät myös toista retroviruslääkettä nimeltä rilpiviriini ja joiden HIV-1-infektio on hyvässä hoitotasapainossa.

Vocabria-pistokset eivät paranna HIV-infektiota, mutta ne pitävät elimistön virusmäärän alhaisella tasolla. Tämä auttaa ylläpitämään veresi CD4-solujen määrää. CD4-solut ovat eräs veren valkosolutyyppi, jolla on tärkeä tehtävä elimistön taistelussa infektioita vastaan.

Vocabria-pistokset annetaan aina yhdessä toisen pistosmuotoisen retroviruslääkkeen, *rilpiviriini-injektion* kanssa. Katso tiedot rilpiviriinistä rilpiviriinin pakkausselosteesta.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin saat Vocabria-valmistetta

Sinulle ei saa antaa Vocabria-pistosta
- jos olet **allerginen** (*yliherkkä*) kabotegraviirille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).
- jos otat jotakin seuraavista lääkkeistä, sillä ne voivat vaikuttaa Vocabrian tehoon:
  - **karbamatsepiini, okskarbatsepiini, fenytoiini, fenobarbitaali** (epilepsian hoitoon ja epilepsiakohtausten ehkäisyyn).
  - **rifampisiini** tai **rifapentiini** (eräiden bakteeri-infektioiden kuten tuberkuloosin hoitoon).

➔ Jos epäilet, että tämä koskee sinua, **kerro asiasta lääkärille**.

Varoitukset ja varotoimet

Allergiset reaktiot
Vocabria sisältää kabotegraviiria, joka on integraasinestäjä. Integraasinestäjät, mukaan lukien kabotegraviiri, voivat aiheuttaa vakavan allergisen reaktion, ns. *yliherkkyysreaktion*. Sinun on tärkeää tietää, millaisiin merkkeihin ja oireisiin on kiinnitettävä huomiota, kun saat Vocabria-valmistetta.

➔ **Lue tiedot** tämän pakkausselosteen kohdasta 4.

Maksavaivat, mm. B-hepatiitti ja/tai C-hepatiitti
Kerro lääkärille, jos sinulla on tai on ollut maksavaivoja kuten B-hepatiitti ja/tai C-hepatiitti. Lääkäri saattaa arvioida maksasairautesi vaikeusasteen ennen päätöstä Vocabria-hoidon aloittamisesta.

Tarkkaile tärkeitä oireita
Joillekin HIV-lääkkeitä käyttäville ihmisille kehittyy muita tiloja, jotka voivat olla vakavia. Sinun on tärkeää tietää, millaisiin merkkeihin ja oireisiin on kiinnitettävä huomiota, kun saat Vocabria-valmistetta. Näitä ovat esimerkiksi:

- infektioiden oireet
- maksavaurion oireet.

➔ **Lue** tämän pakkausselosteen kohdassa 4 (”Mahdolliset haittavaikutukset”) olevat tiedot.

Jos sinulle kehittyy mitä tahansa infektion tai maksavaurion oireita:

➔ **Ota heti yhteys lääkäriin.** Älä ota muita lääkkeitä infektion hoitoon neuvottelematta ensin lääkärin kanssa.

Säännöllisten vastaanottokäyntien merkitys

On tärkeää, että **käyt sovituilla vastaanottokäynneillä** ja saat Vocabria-pistokset, jotta HIV-infektiosi pysyy hyvässä hoitotasapainossa eikä tautisi pahene. Keskustele lääkärin kanssa, jos haluat lopettaa hoidon. Jos Vocabria-pistoksesi myöhästyy tai et enää saa Vocabria-valmistetta, sinun on otettava muita lääkkeitä HIV-infektion hoitoon ja virusresistenssin kehittymisriskin pienentämiseksi.

Vocabria-injektioneste on pitkävaikutteinen lääke. Jos lopetat hoidon, elimistössäsi voi edelleen olla pieniä pitoisuuksia kabotegraviiria (Vocabrian vaikuttavaa ainetta) 12 kuukauden ajan tai pidempään viimeisen pistoksen jälkeen. Nämä pienet kabotegraviiripitoisuudet eivät suojaa sinua virukselta, ja virus voi kehittää vastustuskyvyn eli resistenssin. Sinun on aloitettava uusi HIV-hoito kuukauden kuluessa viimeisestä Vocabria-pistoksestasi, jos saat pistoksia kerran kuukaudessa, ja kahden kuukauden kuluessa viimeisestä Vocabria-pistoksestasi, jos saat pistoksia kahden kuukauden välein.

Lapset ja nuoret
Tätä lääkettä ei ole tarkoitettu alle 18-vuotiaille lapsille eikä nuorille, sillä sitä ei ole tutkittu tässä potilasryhmässä.

Muut lääkevalmisteet ja Vocabria-injektioneste
Kerro lääkärille, jos parhaillaan käytät, olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä, myös lääkkeitä, joita lääkäri ei ole määrännyt.

Vocabria-valmistetta ei saa antaa yhdessä tiettyjen muiden lääkkeiden kanssa (ks. kohta ”Sinulle ei saa antaa Vocabria-pistosta” edellä kohdassa 2).

Jotkin lääkkeet saattavat vaikuttaa Vocabrian tehoon tai suurentaa **haittavaikutusten** todennäköisyyttä. Vocabria voi myös vaikuttaa joidenkin muiden lääkkeiden tehoon.

Kerro lääkärille, jos käytät jotakin seuraavista:

- **rifabutiini** (joidenkin bakteeri-infektioiden kuten tuberkuloosin hoitoon)

➔ **Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle**, jos käytät tätä lääkettä. Lääkäri saattaa järjestää sinulle ylimääräisiä kontrollikäyntejä.

Raskaus ja imetys

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista:

➔ **Keskustele lääkärin kanssa** ennen kuin saat Vocabria-pistoksen.

Raskaus
- **Vocabria-hoidon käyttöä ei suositella raskauden aikana.** Tarvittaessa lääkäri punnitsee raskauden aikana annettavien Vocabria-pistosten hyötyjä sinulle ja niihin liittyviä riskejä lapsellesi. Jos suunnittelet lapsen hankkimista, **keskustele etukäteen asiasta lääkärin kanssa.**
- Jos tulet raskaaksi, älä lopeta Vocabria-pistoskäynneillä käymistä keskustelematta asiasta lääkärin kanssa.

Imetys
Imettämistä ***ei suositella*** HIV-positiivisille naisille, koska HIV-infektio saattaa tarttua lapseen äidinmaidon välityksellä.

Ei tiedetä, erittyvätkö Vocabria-injektionesteen sisältämät aineet rintamaitoon. Kabotegraviiria saattaa kuitenkin kulkeutua rintamaitoon 12 kuukauden ajan viimeisen Vocabria-pistoksen jälkeen.

Jos imetät tai harkitset imettämistä, ***keskustele asiasta*** lääkärin kanssa ***mahdollisimman pian***.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Vocabria voi aiheuttaa huimausta tai muita haittavaikutuksia, jotka huonontavat tarkkaavaisuuttasi.

➔ **Älä aja äläkä käytä koneita**, ellet ole varma, ettei tarkkaavaisuutesi ole heikentynyt.

3. Miten Vocabria-pistokset annetaan

Saat Vocabria-valmistetta **pistoksena,** joko kerran kuukaudessa tai 2 kuukauden välein, yhdessä toisen pistosmuotoisen lääkkeen, rilpiviriinin kanssa. Lääkäri kertoo sinulle omasta pistosaikataulustasi.

Sairaanhoitaja tai lääkäri pistää Vocabria-valmisteen pakaralihakseesi (*injektio lihakseen*).

Kun aloitat ensimmäisen kerran Vocabria-hoidon, sinä ja lääkärisi saatatte päättää aloitetaanko hoito joko kabotegraviiritableteilla tai suoraan Vocabria-pistoksella. Jos hoito päätetään aloittaa tableteilla, lääkäri kehottaa sinua toimimaan seuraavasti:
- ottamaan yhden 30 mg:n Vocabria-tabletin ja yhden 25 mg:n rilpiviriinitabletin kerran vuorokaudessa noin **yhden kuukauden ajan**
- ottamaan tämän jälkeen pistoksia **kerran kuukaudessa tai 2 kuukauden välein**.

Tätä Vocabria- ja rilpiviriinitablettien ensimmäistä käyttökuukautta kutsutaan suun kautta otettavaksi **aloitushoidoksi**. Sen aikana lääkäri arvioi, voidaanko sinulle antaa lääkettä pistoksena.

Pistosaikataulu, kun lääke annetaan kerran kuukaudessa

	Ajankohta	
Lääke	**Ensimmäinen pistos**	**Toisesta pistoksesta alkaen kerran kuukaudessa**
Vocabria	600 mg:n pistos	400 mg:n pistos kerran kuukaudessa
Rilpiviriini	900 mg:n pistos	600 mg:n pistos kerran kuukaudessa

Pistosaikataulu, kun lääke annetaan 2 kuukauden välein

Lääke	**Ajankohta**	
	Ensimmäinen ja toinen pistos, 1 kuukauden välein	**Kolmannesta pistoksesta alkaen 2 kuukauden välein**
Vocabria	600 mg:n pistos	600 mg:n pistos 2 kuukauden välein
Rilpiviriini	900 mg:n pistos	900 mg:n pistos 2 kuukauden välein

Jos Vocabria-pistos jää väliin

➔ **Ota heti yhteys lääkäriin** ja sovi uusi käyntiaika

On tärkeää, että käyt sovituilla vastaanottokäynneillä säännöllisesti ja saat lääkepistokset, jotta HIV-infektiosi pysyy hyvässä hoitotasapainossa eikä tautisi pahene. Keskustele lääkärin kanssa, jos haluat lopettaa hoidon.

Keskustele lääkärin kanssa, jos arvelet, että et voi ottaa Vocabria-pistostasi tavanomaisena ajankohtana. Lääkäri saattaa suositella, että käytät sen sijasta Vocabria-tabletteja tai muuta HIV-lääkitystä, kunnes pystyt taas ottamaan Vocabria-pistoksen.

Jos saat enemmän Vocabria-injektionestettä kuin sinun pitäisi
Lääkäri tai sairaanhoitaja antaa tämän lääkkeen sinulle, joten on hyvin epätodennäköistä, että saisit liian suuren annoksen. Jos asia huolestuttaa sinua, käänny lääkärin tai sairaanhoitajan puoleen.

Älä lopeta Vocabria-pistosten ottamista kysymättä ensin neuvoa lääkäriltä.
Ota Vocabria-pistoksia niin kauan kuin lääkäri määrää. Älä lopeta hoitoa, ellei lääkäri kehota sinua tekemään niin. Jos lopetat hoidon, lääkärin on aloitettava sinulle uusi HIV-lääkitys kuukauden kuluessa viimeisestä Vocabria-pistoksestasi, jos saat pistoksia kerran kuukaudessa, ja kahden kuukauden kuluessa viimeisestä Vocabria-pistoksestasi, jos saat pistoksia kahden kuukauden välein. Tämä pienentää riskiä, että virus muuttuu vastustuskykyiseksi eli resistentiksi.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Allergiset reaktiot

Vocabria sisältää kabotegraviiria, joka on integraasinestäjä. Integraasinestäjät, mukaan lukien kabotegraviiri, voivat aiheuttaa vakavan allergisen reaktion, ns. yliherkkyysreaktion.

Jos saat jonkin seuraavista oireista:
- iho-oireet (*ihottuma, nokkosihottuma*)
- kuume
- energian puute (*uupumus*)
- turvotus, joskus kasvojen tai nielun turpoaminen (*angioedeema*), joka aiheuttaa hengitysvaikeuksia
- lihas- tai nivelsärky.

➔ **Hakeudu heti lääkäriin.** Lääkäri saattaa määrätä maksa- tai munuaistutkimuksia tai verikokeita, ja Vocabria-hoito saatetaan lopettaa.

Hyvin yleiset haittavaikutukset
Seuraavia haittavaikutuksia voi esiintyä **useammalla kuin 1 käyttäjällä 10:stä**:
- päänsärky
- pistoskohdan reaktiot. Kliinisissä tutkimuksissa nämä olivat yleensä lieviä tai keskivaikeita, ja niiden esiintymistiheys pieneni ajan mittaan. Oireita voivat olla mm. seuraavat:
  - hyvin yleinen: kipu ja epämukavuus, kovettuma tai kyhmy
  - yleinen: punoitus, kutina, turvotus, kuumotus, mustelmanmuodostus (mukaan lukien värimuutos tai verenpurkauma ihon alla)
  - melko harvinainen: tunnottomuus, vähäinen verenvuoto, paise (märkäkertymä) tai ihonalaiskudoksen tulehdus (kuumotus, turvotus tai punoitus).
- kuume, jota saattaa esiintyä viikon sisällä injektioiden saamisesta.

Yleiset haittavaikutukset
Seuraavia haittavaikutuksia voi esiintyä **enintään 1 käyttäjällä 10:stä**:
- masennus
- ahdistuneisuus
- poikkeavat unet
- nukkumisvaikeudet (*unettomuus*)
- huimaus
- pahoinvointi
- oksentelu
- vatsakipu
- ilmavaivat
- ripuli
- ihottuma
- lihaskipu
- energian puute (*uupumus*)
- heikotus (*voimattomuus*)
- yleinen sairaudentunne
- painon nousu.

Melko harvinaiset haittavaikutukset
Seuraavia haittavaikutuksia voi esiintyä **enintään 1 käyttäjällä 100:sta**:
- itsemurhayritys ja itsemurha-ajatukset (erityisesti potilailla, jotka ovat aikaisemmin kärsineet masennuksesta tai mielenterveysongelmista)
- allerginen reaktio (*yliherkkyys*)
- nokkosihottuma (*urtikaria*)
- turvotus, joskus kasvojen tai nielun turpoaminen (angioedeema), joka aiheuttaa hengitysvaikeuksia

- uneliaisuus
- pyörrytys pistoksen aikana tai sen jälkeen. Tämä voi johtaa pyörtymiseen.
- maksavaurio (merkkejä voivat olla ihon ja silmänvalkuaisten kellastuminen, ruokahaluttomuus, kutina, vatsan aristus, vaaleat ulosteet tai epätavallisen tumma virtsa)
- maksan toimintaa kuvaavien veriarvojen muutokset (*transaminaasiarvojen* tai *bilirubiinipitoisuuden* suureneminen).

Muut haittavaikutukset, joita saatetaan todeta verikokeissa
- lipaasiarvon suureneminen (lipaasi on haiman tuottama aine).

Muut mahdolliset haittavaikutukset

Potilailla, jotka saavat Vocabria-valmistetta ja rilpiviriiniä HIV-infektion hoitoon, voi esiintyä muitakin haittavaikutuksia.

Haimatulehdus

Jos sinulle kehittyy vaikeaa vatsakipua, syynä voi olla haimatulehdus.

➔ **Kerro asiasta lääkärille** etenkin, jos kipu leviää ja pahenee.

Infektioiden ja tulehdusten oireet

Pitkälle edenneessä HIV-infektiossa (AIDS) immuunijärjestelmä on heikentynyt ja vakavien infektioiden (*opportunististen infektioiden*) riski suurenee. Kun hoito aloitetaan, immuunijärjestelmä vahvistuu ja elimistö alkaa torjua infektioita.

Tällöin voi kehittyä infektioiden ja tulehdusten oireita, joiden syynä on jompikumpi seuraavista:
- vanhojen, piilevien infektioiden oireiden paheneminen, kun elimistö torjuu infektioita
- immuunijärjestelmän hyökkääminen elimistön terveitä kudoksia vastaan (*autoimmuunisairaudet*).

Autoimmuunisairauksien oireet voivat kehittyä useiden kuukausien kuluttua HIV-lääkityksen aloittamisesta.

Oireita voivat olla mm. seuraavat:
- **lihasheikkous** ja/tai **lihaskipu**
- **nivelkipu** tai **nivelten turvotus**
- **heikkous**, joka alkaa käsistä ja jalkateristä ja nousee vartaloa kohti
- **sydämentykytys** tai **vapina**
- **yliaktiivisuus** (liiallinen levottomuus ja liikehtiminen).

Jos sinulle kehittyy mitä tahansa infektion oireita:

➔ **Ota heti yhteys lääkäriin.** Älä ota muita lääkkeitä infektion hoitoon neuvottelematta ensin lääkärin kanssa.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen
Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Vocabria-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä etiketissä ja kotelossa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Tämä lääkevalmiste ei vaadi lämpötilan suhteen erityisiä säilytysolosuhteita.

Ei saa jäätyä.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Vocabria sisältää
- Vaikuttava aine on kabotegraviiri.

Yksi 2 ml:n injektiopullo sisältää 400 mg kabotegraviiria.

Muut aineet ovat:
Mannitoli (E421)
Polysorbaatti 20 (E432)
Makrogoli (E1521)
Injektionesteisiin käytettävä vesi

Vocabrian kuvaus ja pakkauskoko (-koot)
Kabotegraviiri-injektioneste, depotsuspensio on pakattu ruskeaan, lasiseen injektiopulloon, jossa on kumitulppa. Pakkauksessa on myös 1 ruisku, 1 injektiopullon sovitinosa ja 1 injektioneula.

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

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

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

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

Lietuva
ViiV Healthcare BV
Tel: + 370 80000334

България
ViiV Healthcare BV
Тел.: + 359 80018205

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

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

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

Deutschland
ViiV Healthcare GmbH
Tel.: + 49 (0)89 203 0038-10
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 hf.
Sími: +354 535 7000

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

Magyarország
ViiV Healthcare BV
Tel.: + 36 80088309

Malta
ViiV Healthcare BV
Tel: + 356 80065004

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

Norge
GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00

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

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

Portugal
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

Κύπρος
ViiV Healthcare BV
Τηλ: + 357 80070017

Latvija
ViiV Healthcare BV
Tel: + 371 80205045

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

United Kingdom (Northern Ireland)
ViiV Healthcare BV
Tel: + 44 (0)800 221441
customercontactuk@gsk.com

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi {KK/VVVV}

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla http://www.ema.europa.eu.

Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain terveydenhuollon ammattilaisille:

Vocabria 2 ml injektionesteen käyttöohje:

Yleiskuva
Täydelliseen annokseen tarvitaan kaksi injektiota: **VOCABRIA ja rilpiviriini**
2 ml kabotegraviiria ja 2 ml rilpiviriiniä.
Kabotegraviiri ja rilpiviriini ovat suspensioita, joita ei tarvitse jatkolaimentaa eikä valmistaa käyttövalmiiksi. Molempien lääkkeiden valmisteluvaiheet ovat samat. Vuotojen välttämiseksi noudata näitä ohjeita huolellisesti, kun valmistat suspensiota.
Kabotegraviiri ja rilpiviriini on tarkoitettu annettaviksi vain lihakseen. Molemmat injektiot on annettava pakaralihakseen.

Huom. Ventrogluteaalista antoa suositellaan. **Antojärjestyksellä ei ole merkitystä.**

Säilytystiedot

- Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

Ei saa jäätyä.

Pakkauksessa on seuraavat tarvikkeet:

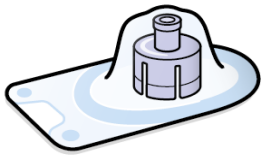
- 1 injektiopullo kabotegraviiria
- 1 injektiopullon sovitinosa
- 1 ruisku
- 1 injektioneula (0,65 mm, 38 mm [23 G, 1,5 in])

Injektioneulan pituuden valinnassa on otettava huomioon potilaan ruumiinrakenne ja käytettävä lääketieteellistä harkintaa.

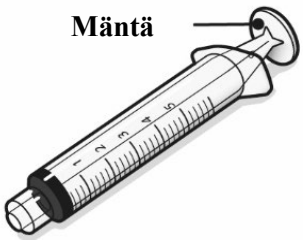
Kabotegraviiri-injektiopullo

Injektiopullon korkki
(Kumitulppa korkin alla)

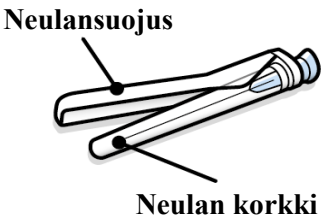
Injektiopullon sovitinosa



Ruisku



Injektioneula

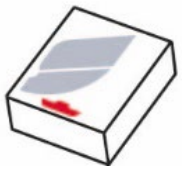


Muut tarvittavat tarvikkeet:

- Epästeriilit käsineet
- 2 alkoholipyyhettä
- 2 sideharsotaitosta
- Sopiva neulajäteastia

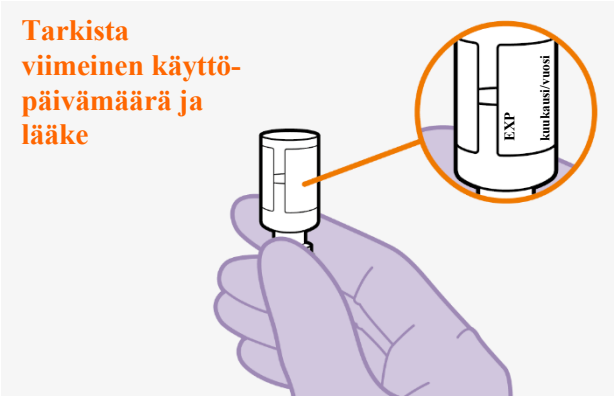
Varmista, että rilpiviriinipakkaus on saatavilla ennen aloittamista.

1 pakkaus rilpiviriiniä (2 ml)



Valmistelu

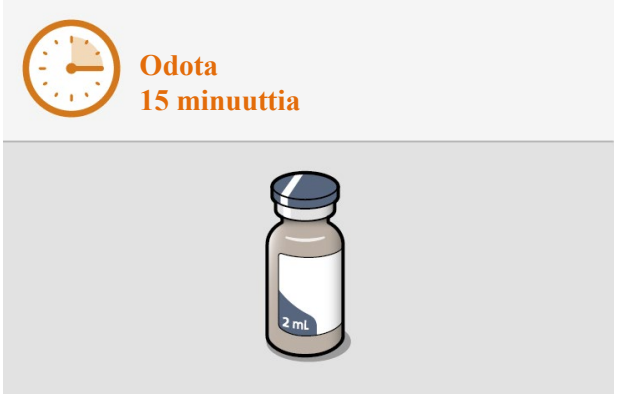
1. Tarkasta injektiopullo



- Tarkista, että viimeinen käyttöpäivämäärä ei ole ohi.
- Tarkasta injektiopullo heti. Älä käytä valmistetta, jos siinä näkyy vierasesineitä.

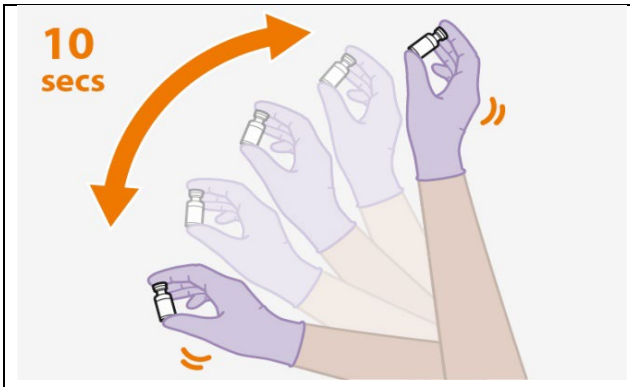
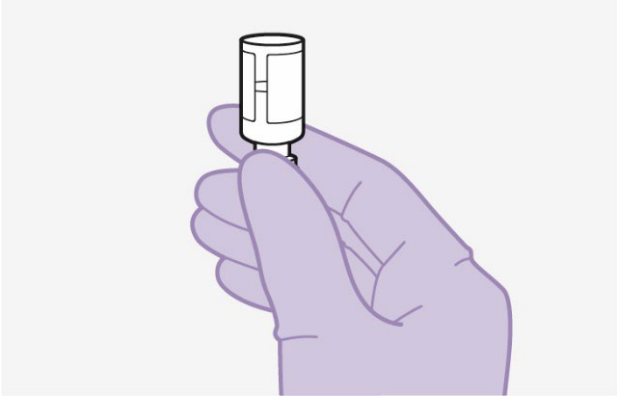
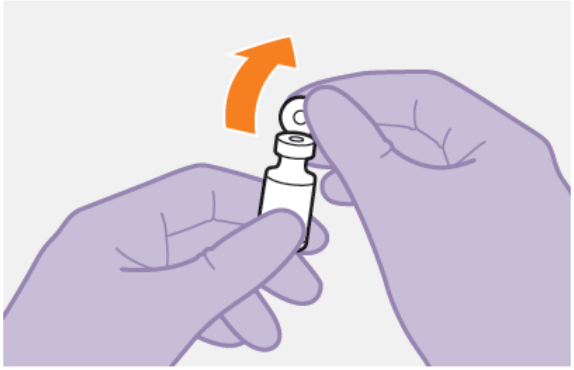
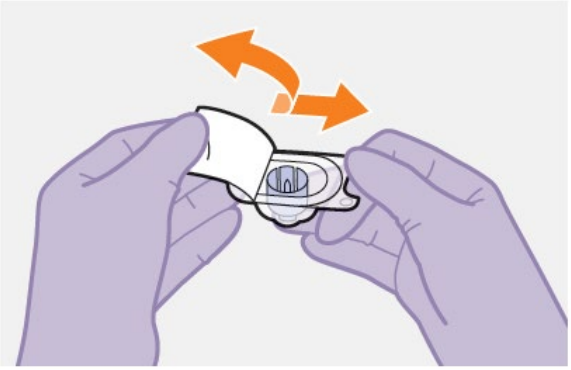
Huom. Kabotegraviiri-injektiopullon lasi on rusehtavaa.
Älä käytä valmistetta viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen.

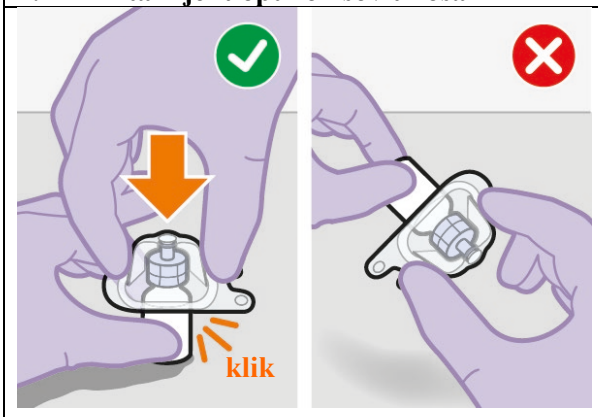
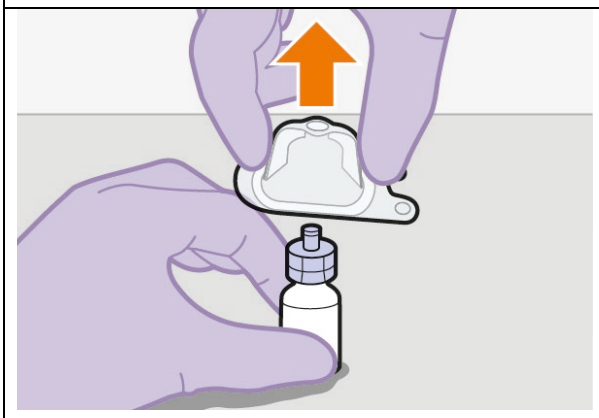
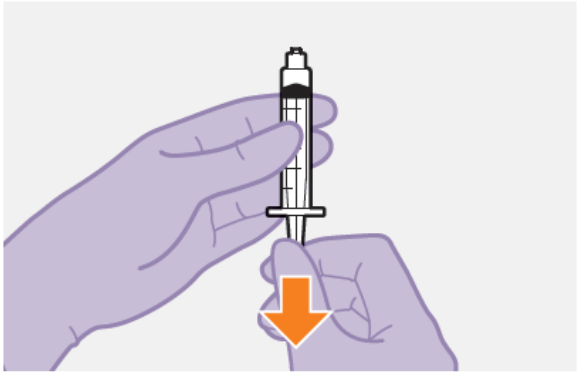
2. Odota 15 minuuttia

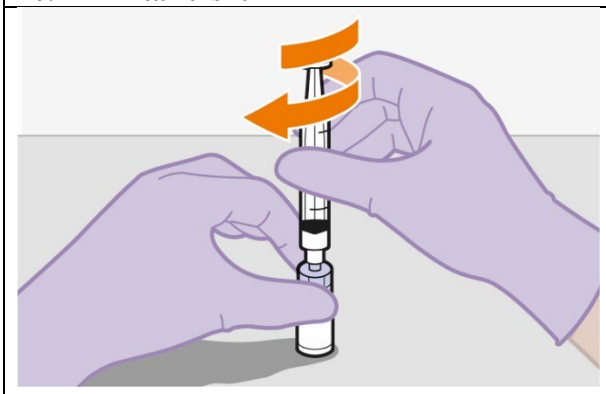
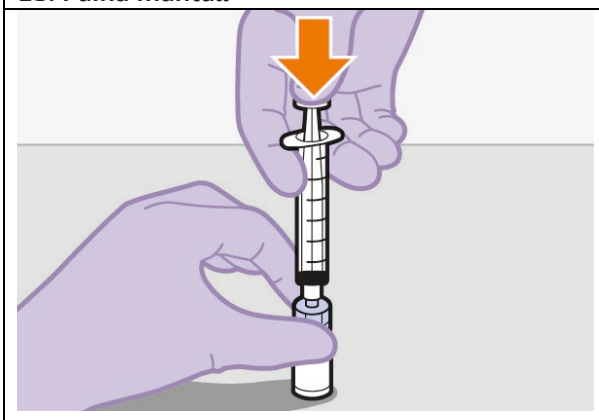
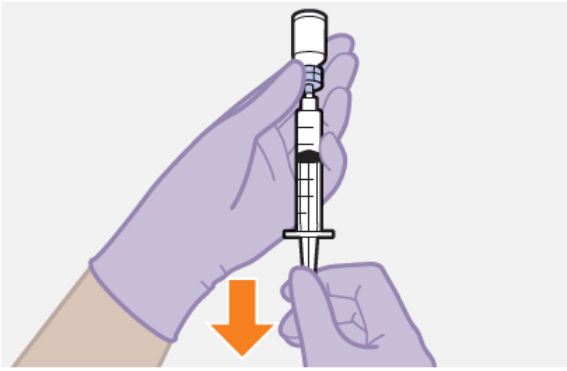
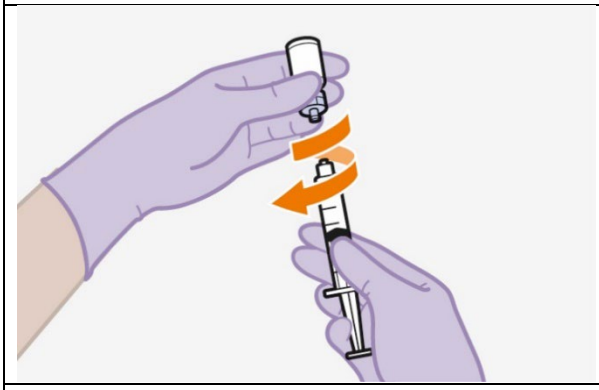


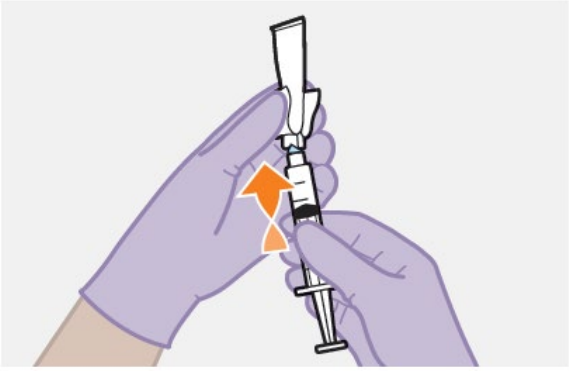
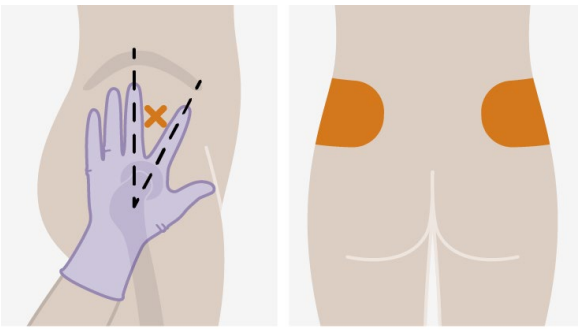
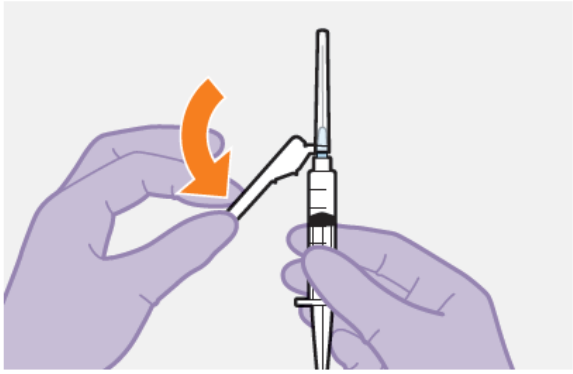
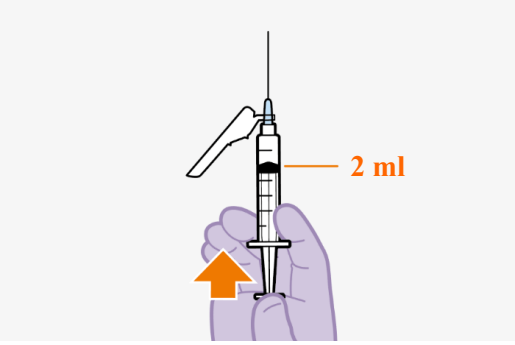
- Jos pakkausta on säilytetty jääkaapissa, ota se esiin ja anna sen lämmetä vähintään 15 minuutin ajan ennen injektion antamista, jotta lääke ehtii lämmetä huoneenlämpöiseksi.

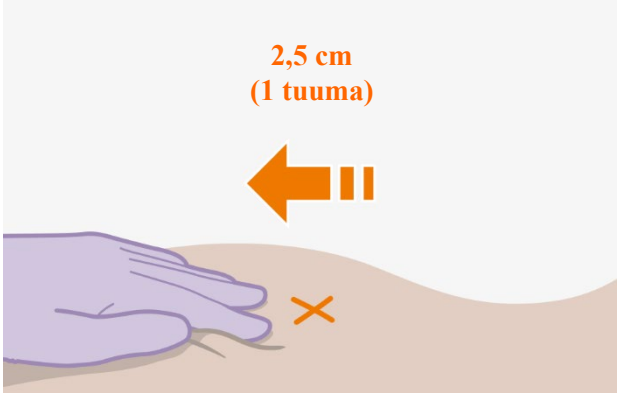
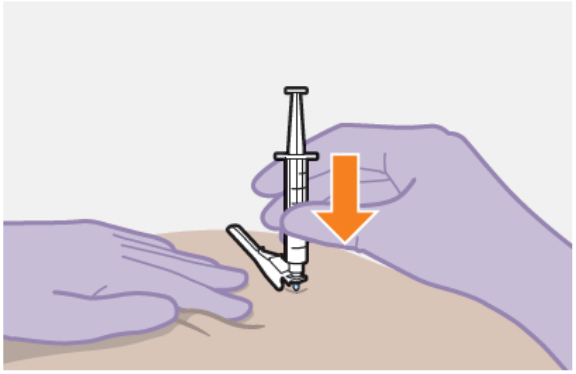
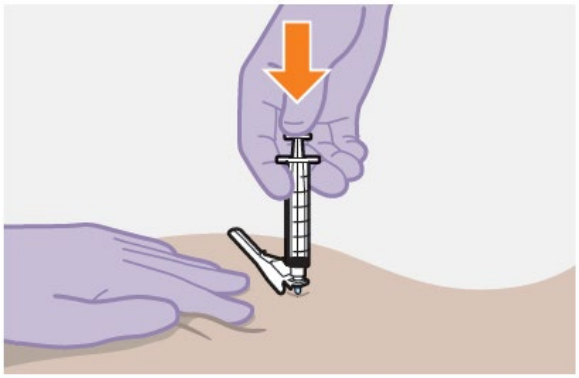
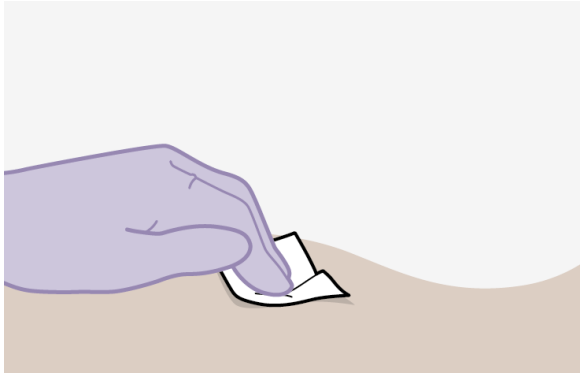
3. Ravista huolellisesti

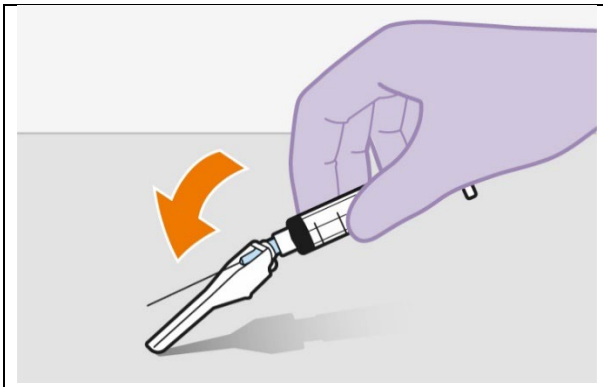
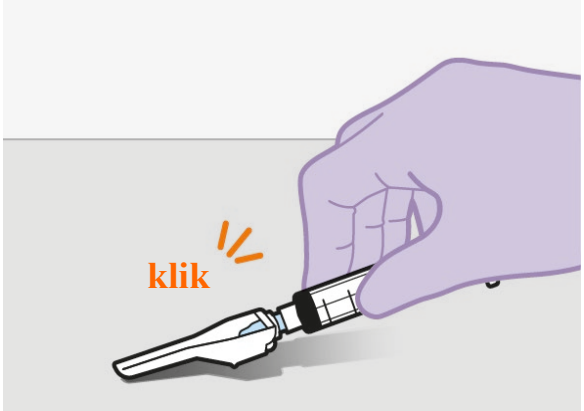
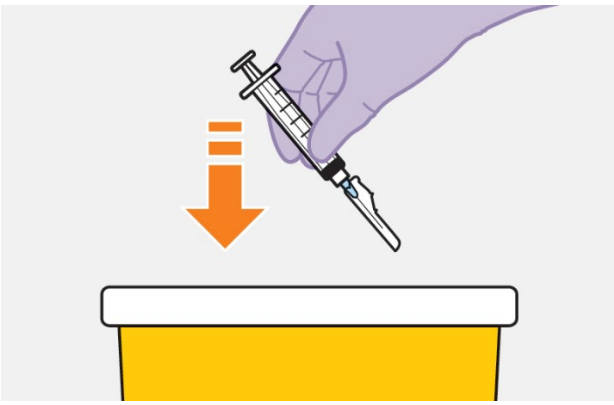
	• Pidä tiukasti kiinni injektiopullosta ja ravistele sitä voimakkaasti 10 sekunnin ajan kuvan mukaisella tavalla.
4. Tarkasta suspensio	
	• Käännä injektiopullo ylösalaisin ja tarkasta, että se on suspensoitunut uudelleen. Valmisteen tulisi näyttää homogeeniselta. Jos suspensio ei ole homogeenista, ravistele injektiopulloa uudelleen. • Pienet ilmakuplat ovat normaaleja. **Huom.** Injektiopullojen valmistusjärjestyksellä ei ole merkitystä
5. Poista injektiopullon korkki	
	• Poista injektiopullon korkki. • Pyyhi kumitulppa alkoholipyyhkeellä. **Älä** anna minkään koskettaa kumitulppaa, kun tulppa on pyyhitty.
6. Avaa injektiopullon sovitinosan pakkaus	
	• Poista injektiopullon sovitinosan pakkauksen taustapaperi. **Huom. Älä** poista sovitinosaa pakkauksesta seuraavaa vaihetta varten. Sovitinosa **ei** putoa kun pakkaus käännetään ylösalaisin.

7. Kiinnitä injektiopullon sovitinosa	
	• Aseta injektiopullo tasaiselle alustalle. • Paina injektiopullon sovitinosa suoraan injektiopulloon kuvan mukaisesti. • Injektiopullon sovitinosan tulisi napsahtaa tiukasti paikoilleen.
8. Poista pakkaus	
	• Nosta injektiopullon sovitinosan pakkaus pois kuvan osoittamalla tavalla.
9. Valmistele ruisku	
	• Ota ruisku esille pakkauksesta. • Vedä ruiskuun 1 ml ilmaa. Tämä helpottaa nesteen vetämistä ruiskuun myöhemmin.

10. Kiinnitä ruisku	
	• Pidä injektiopullon sovitinosaa ja injektiopulloa tukevasti kuvan mukaisella tavalla. • Kierrä ruisku tiukasti kiinni sovitinosaan.
11. Paina mäntää	
	• Paina mäntä kokonaan pohjaan, jotta ilma siirtyy injektiopulloon.
12. Vedä hitaasti annos	
	• Käännä ruisku ja injektiopullo ylösalaisin ja vedä hitaasti mahdollisimman paljon nestettä ruiskuun. Nestettä saattaa olla enemmän kuin annoksen mukainen määrä. **Huom.** Pidä ruisku pystysuorassa välttääksesi sen vuotamisen.
13. Kierrä ruisku irti	
	• Pidä ruiskua tiukasti paikallaan kuvan osoittamalla tavalla välttääksesi sen vuotamisen. Paineen tunne on normaalia. • Tartu injektiopullon sovitinosaan kuvan mukaisella tavalla ja kierrä ruisku irti siitä. **Huom.** Tarkista, että kabotegraviirisuspensio näyttää homogeeniselta ja on valkoista tai vaaleanpunertavaa.
14. Kiinnitä neula	

	• Avaa neulan pakkaus osittain, jotta neulan kanta paljastuu. • Pitele ruiskua pystysuorassa ja kierrä ruisku napakasti kiinni neulaan. • Poista neulan pakkaus.
Injektio	
15. Valmistele injektiokohta	
 **Ventrogluteaalinen** **Dorsogluteaalinen**	Injektiot on annettava pakaralihakseen. Valitse seuraavista injektiokohdista: • Ventrogluteaalinen (suositeltu) • Dorsogluteaalinen (ulompi yläneljännes) **Huom.** Vain pakaralihakseen. **Ei saa** injisoida laskimoon.
16. Poista korkki	
	• Taita neulansuojus pois neulan päältä. • Vedä injektioneulan korkki pois.
17. Poista ylimääräinen neste	
	• Pitele ruiskua neula ylöspäin. Paina mäntä 2 ml:n annoksen kohdalle ja poista näin ylimääräinen neste ja mahdolliset ilmakuplat. **Huom.** Puhdista injektiokohta alkoholipyyhkeellä. Anna ihon kuivua ennen kuin jatkat.
18. Venytä ihoa	

	Käytä injektiossa Z-tekniikkaa, jolla minimoidaan lääkkeen vuotaminen injektiokohdasta. • Vedä injektiokohdan ihoa napakasti syrjään, jotta iho siirtyy noin 2,5 cm (1 tuuman verran). • Pidä sitä tässä asennossa injektion ajan.
19. Vie neula ihoon	
	• Vie neula ihoon joko kokonaan tai niin syvälle, että se yltää lihakseen.
20. Pistä annos	
	• Pidä ihoa edelleen venytettynä ja paina mäntä hitaasti pohjaan asti. • Varmista, että ruisku on tyhjä. • Vedä neula ulos ja irrota heti otteesi venyttämästäsi ihosta.
21. Tarkasta injektiokohta	
	• Paina injektiokohtaa sideharsotaitoksella. • Jos kohdasta vuotaa verta, voit panna siihen pienen sidoksen. **Älä** hiero aluetta.
22. Varmista neulan turvallisuus	

  	• Taita neulansuojus neulan päälle. • Paina kevyesti kovaa alustaa vasten, jotta neulansuojus lukittuu paikoilleen. • Neulansuojuksen lukittuessa kuuluu naksahdus.
Injektion jälkeen	
23. Hävitä turvallisesti	
	• Hävitä käytetyt neulat, ruiskut, injektiopullot ja sovitinosat paikallisen työsuojelulainsäädännön mukaisesti.
Toista toisen lääkkeen kohdalla	
 	Jos et ole vielä injisoinut molempia lääkkeitä, tutustu rilpiviriinin omassa käyttöohjeessa kuvattaviin valmistelu- ja injisointiohjeisiin.
Kysymyksiä ja vastauksia	
1. Miten pitkään lääke saa olla ruiskussa?	

Kun suspensio on vedetty ruiskuun, valmiste on mikrobiologiselta kannalta käytettävä välittömästi.

Valmisteen on osoitettu säilyvän käytön aikana kemiallisesti ja fysikaalisesti stabiilina 2 tunnin ajan 25 °C:ssa.

2. Miksi injektiopulloon on injisoitava ilmaa?

Ilman (1 ml) injisoiminen injektiopulloon helpottaa annoksen vetämistä ruiskuun.

Jos injektiopulloon ei injisoida ilmaa, osa nesteestä voi virrata vahingossa takaisin injektiopulloon, jolloin ruiskuun jää toivottua vähemmän lääkettä.

3. Onko lääkkeiden antojärjestyksellä merkitystä?

Ei. Järjestyksellä ei ole merkitystä.

4. Jos pakkausta on säilytetty jääkaapissa, onko turvallista lämmittää se nopeammin huoneenlämpöiseksi?

On parasta antaa injektiopullon lämmetä itsekseen huoneenlämpöiseksi. Voit nopeuttaa sen lämpenemistä lämmittämällä sitä käsissäsi. Varmista kuitenkin, että injektiopullon lämpötila on enintään 30 °C.

Älä käytä mitään muuta lämmitystapaa.

5. Miksi ventrogluteaalista antoa suositellaan?

Ventrogluteaalista antoa keskimmäiseen pakaralihakseen suositellaan, koska tällä alueella ei ole suuria hermoja eikä verisuonia. Valmiste voidaan antaa dorsogluteaalisesti isoon pakaralihakseen, jos terveydenhuollon ammattilainen suosii tätä antokohtaa. Injektiota ei saa antaa mihinkään muuhun kohtaan.

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

Vocabria 600 mg injektioneste, depotsuspensio
kabotegraviiri

▼Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Voit auttaa ilmoittamalla kaikista mahdollisesti saamistasi haittavaikutuksista. Ks. kohdan 4 lopusta, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.
- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai sairaanhoitajan puoleen.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:
1. Mitä Vocabria on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin saat Vocabria-valmistetta
3. Miten Vocabria-pistokset annetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Vocabria-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Vocabria on ja mihin sitä käytetään

Vocabria-injektionesteen vaikuttava aine on kabotegraviiri. Kabotegraviiri kuuluu *integraasinestäjiksi (INI)* kutsuttujen retroviruslääkkeiden ryhmään.

Vocabria-injektionestettä käytetään HIV-infektion (ihmisen immuunikatovirusinfektion) hoitoon 18 vuotta täyttäneillä aikuisilla, jotka käyttävät myös toista retroviruslääkettä nimeltä rilpiviriini ja joiden HIV-1-infektio on hyvässä hoitotasapainossa.

Vocabria-pistokset eivät paranna HIV-infektiota, mutta ne pitävät elimistön virusmäärän alhaisella tasolla. Tämä auttaa ylläpitämään veresi CD4-solujen määrää. CD4-solut ovat eräs veren valkosolutyyppi, jolla on tärkeä tehtävä elimistön taistelussa infektioita vastaan.

Vocabria-pistokset annetaan aina yhdessä toisen pistosmuotoisen retroviruslääkkeen, *rilpiviriini-injektion* kanssa. Katso tiedot rilpiviriinistä rilpiviriinin pakkausselosteesta.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin saat Vocabria-valmistetta

Sinulle ei saa antaa Vocabria-pistosta
- jos olet **allerginen** (*yliherkkä*) kabotegraviirille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).
- jos otat jotakin seuraavista lääkkeistä, sillä ne voivat vaikuttaa Vocabrian tehoon:
  - **karbamatsepiini, okskarbatsepiini, fenytoiini, fenobarbitaali** (epilepsian hoitoon ja epilepsiakohtausten ehkäisyyn).
  - **rifampisiini** tai **rifapentiini** (eräiden bakteeri-infektioiden kuten tuberkuloosin hoitoon).

➔ Jos epäilet, että tämä koskee sinua, **kerro asiasta lääkärille**.

Varoitukset ja varotoimet

Allergiset reaktiot
Vocabria sisältää kabotegraviiria, joka on integraasinestäjä. Integraasinestäjät, mukaan lukien kabotegraviiri, voivat aiheuttaa vakavan allergisen reaktion, ns. *yliherkkyysreaktion*. Sinun on tärkeää tietää, millaisiin oireisiin ja löydöksiin on kiinnitettävä huomiota, kun saat Vocabria-valmistetta.

➔ **Lue tiedot** tämän pakkausselosteen kohdasta 4.

Maksavaivat, mm. B-hepatiitti ja/tai C-hepatiitti
Kerro lääkärille, jos sinulla on tai on ollut maksavaivoja kuten B-hepatiitti ja/tai C-hepatiitti. Lääkäri saattaa arvioida maksasairautesi vaikeusasteen ennen päätöstä Vocabria-hoidon aloittamisesta.

Tarkkaile tärkeitä oireita
Joillekin HIV-lääkkeitä käyttäville ihmisille kehittyy muita tiloja, jotka voivat olla vakavia. Sinun on tärkeää tietää, millaisiin merkkeihin ja oireisiin on kiinnitettävä huomiota, kun saat Vocabria-valmistetta. Näitä ovat esimerkiksi:

- infektioiden oireet
- maksavaurion oireet.

➔ **Lue** tämän pakkausselosteen kohdassa 4 (”Mahdolliset haittavaikutukset”) olevat tiedot.

Jos sinulle kehittyy mitä tahansa infektion tai maksavaurion oireita:

➔ **Ota heti yhteys lääkäriin.** Älä ota muita lääkkeitä infektion hoitoon neuvottelematta ensin lääkärin kanssa.

Säännöllisten vastaanottokäyntien merkitys

On tärkeää, että **käyt sovituilla vastaanottokäynneillä** ja saat Vocabria-pistokset, jotta HIV-infektiosi pysyy hyvässä hoitotasapainossa eikä tautisi pahene. Keskustele lääkärin kanssa, jos haluat lopettaa hoidon. Jos Vocabria-pistoksesi myöhästyy tai et enää saa Vocabria-valmistetta, sinun on otettava muita lääkkeitä HIV-infektion hoitoon ja virusresistenssin kehittymisriskin pienentämiseksi.

Vocabria-injektioneste on pitkävaikutteinen lääke. Jos lopetat hoidon, elimistössäsi voi edelleen olla pieniä pitoisuuksia kabotegraviiria (Vocabrian vaikuttavaa ainetta) 12 kuukauden ajan tai pidempään viimeisen pistoksen jälkeen. Nämä pienet kabotegraviiripitoisuudet eivät suojaa sinua virukselta, ja virus voi kehittää vastustuskyvyn eli resistenssin. Sinun on aloitettava uusi HIV-hoito kuukauden kuluessa viimeisestä Vocabria-pistoksestasi, jos saat pistoksia kerran kuukaudessa, ja kahden kuukauden kuluessa viimeisestä Vocabria-pistoksestasi, jos saat pistoksia kahden kuukauden välein.

Lapset ja nuoret
Tätä lääkettä ei ole tarkoitettu alle 18-vuotiaille lapsille eikä nuorille, sillä sitä ei ole tutkittu tässä potilasryhmässä.

Muut lääkevalmisteet ja Vocabria-injektioneste
Kerro lääkärille, jos parhaillaan käytät, olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä, myös lääkkeitä, joita lääkäri ei ole määrännyt.

Vocabria-valmistetta ei saa antaa yhdessä tiettyjen muiden lääkkeiden kanssa (ks. kohta ”Sinulle ei saa antaa Vocabria-pistosta” edellä kohdassa 2).

Jotkin lääkkeet saattavat vaikuttaa Vocabrian tehoon tai suurentaa **haittavaikutusten** todennäköisyyttä. Vocabria voi myös vaikuttaa joidenkin muiden lääkkeiden tehoon.

Kerro lääkärille, jos käytät jotakin seuraavista:

- **rifabutiini** (joidenkin bakteeri-infektioiden kuten tuberkuloosin hoitoon)

➔ **Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle**, jos käytät tätä lääkettä. Lääkäri saattaa järjestää sinulle ylimääräisiä kontrollikäyntejä.

Raskaus ja imetys

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista:

➔ **Keskustele lääkärin kanssa** ennen kuin saat Vocabria-pistoksen.

Raskaus
- **Vocabria-hoidon käyttöä ei suositella raskauden aikana.** Tarvittaessa lääkäri punnitsee raskauden aikana annettavien Vocabria-pistosten hyötyjä sinulle ja niihin liittyviä riskejä lapsellesi. Jos suunnittelet lapsen hankkimista, **keskustele etukäteen asiasta lääkärin kanssa.**
- Jos tulet raskaaksi, älä lopeta Vocabria-pistoskäynneillä käymistä keskustelematta asiasta lääkärin kanssa.

Imetys
Imettämistä ***ei suositella*** HIV-positiivisille naisille, koska HIV-infektio saattaa tarttua lapseen äidinmaidon välityksellä.

Ei tiedetä, erittyvätkö Vocabria-injektionesteen sisältämät aineet rintamaitoon. Kabotegraviiria saattaa kuitenkin kulkeutua rintamaitoon 12 kuukauden ajan viimeisen Vocabria-pistoksen jälkeen.

Jos imetät tai harkitset imettämistä, ***keskustele asiasta*** lääkärin kanssa ***mahdollisimman pian***.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Vocabria voi aiheuttaa huimausta tai muita haittavaikutuksia, jotka huonontavat tarkkaavaisuuttasi.

➔ **Älä aja äläkä käytä koneita**, ellet ole varma, ettei tarkkaavaisuutesi ole heikentynyt.

3. Miten Vocabria-pistokset annetaan

Saat Vocabria-valmistetta **pistoksena,** joko kerran kuukaudessa tai 2 kuukauden välein, yhdessä toisen pistosmuotoisen lääkkeen, rilpiviriinin kanssa. Lääkäri kertoo sinulle omasta pistosaikataulustasi.

Sairaanhoitaja tai lääkäri pistää Vocabria-valmisteen pakaralihakseesi (*injektio lihakseen*).

Kun aloitat ensimmäisen kerran Vocabria-hoidon sinä ja lääkärisi saatatte päättää aloitetaanko hoito joko Vocabria-tableteilla tai suoraan Vocabria-pistoksella. Jos hoito päätetään aloittaa tableteilla, lääkäri kehottaa sinua toimimaan seuraavasti:
- ottamaan yhden 30 mg:n Vocabria-tabletin ja yhden 25 mg:n rilpiviriinitabletin kerran vuorokaudessa noin **yhden kuukauden ajan**
- ottamaan tämän jälkeen pistoksia **kerran kuukaudessa tai 2 kuukauden välein**.

Tätä Vocabria- ja rilpiviriinitablettien ensimmäistä käyttökuukautta kutsutaan suun kautta otettavaksi **aloitushoidoksi**. Sen aikana lääkäri arvioi, voidaanko sinulle antaa lääkettä pistoksena.

Pistosaikataulu, kun lääke annetaan kerran kuukaudessa

	Ajankohta	
Lääke	**Ensimmäinen pistos**	**Toisesta pistoksesta alkaen kerran kuukaudessa**
Vocabria	600 mg:n pistos	400 mg:n pistos kerran kuukaudessa
Rilpiviriini	900 mg:n pistos	600 mg:n pistos kerran kuukaudessa

Pistosaikataulu, kun lääke annetaan 2 kuukauden välein

Lääke	**Ajankohta**	
	Ensimmäinen ja toinen pistos, 1 kuukauden välein	**Kolmannesta pistoksesta alkaen 2 kuukauden välein**
Vocabria	600 mg:n pistos	600 mg:n pistos 2 kuukauden välein
Rilpiviriini	900 mg:n pistos	900 mg:n pistos 2 kuukauden välein

Jos Vocabria-pistos jää väliin

➔ **Ota heti yhteys lääkäriin** ja sovi uusi käyntiaika

On tärkeää, että käyt sovituilla vastaanottokäynneillä säännöllisesti ja saat lääkepistokset, jotta HIV-infektiosi pysyy hyvässä hoitotasapainossa eikä tautisi pahene. Keskustele lääkärin kanssa, jos haluat lopettaa hoidon.

Keskustele lääkärin kanssa, jos arvelet, että et voi ottaa Vocabria-pistostasi tavanomaisena ajankohtana. Lääkäri saattaa suositella, että käytät sen sijasta Vocabria-tabletteja tai muuta HIV-lääkitystä, kunnes pystyt taas ottamaan Vocabria-pistoksen.

Jos saat enemmän Vocabria-injektionestettä kuin sinun pitäisi
Lääkäri tai sairaanhoitaja antaa tämän lääkkeen sinulle, joten on hyvin epätodennäköistä, että saisit liian suuren annoksen. Jos asia huolestuttaa sinua, käänny lääkärin tai sairaanhoitajan puoleen.

Älä lopeta Vocabria-pistosten ottamista kysymättä ensin neuvoa lääkäriltä.
Ota Vocabria-pistoksia niin kauan kuin lääkäri määrää. Älä lopeta hoitoa, ellei lääkäri kehota sinua tekemään niin. Jos lopetat hoidon, lääkärin on aloitettava sinulle uusi HIV-lääkitys kuukauden kuluessa viimeisestä Vocabria-pistoksestasi, jos saat pistoksia kerran kuukaudessa, ja kahden kuukauden kuluessa viimeisestä Vocabria-pistoksestasi, jos saat pistoksia kahden kuukauden välein. Tämä pienentää riskiä, että virus muuttuu vastustuskykyiseksi eli resistentiksi.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Allergiset reaktiot

Vocabria sisältää kabotegraviiria, joka on integraasinestäjä. Integraasinestäjät, mukaan lukien kabotegraviiri, voivat aiheuttaa vakavan allergisen reaktion, ns. yliherkkyysreaktion.

Jos saat jonkin seuraavista oireista:
- iho-oireet (*ihottuma, nokkosihottuma*)
- kuume
- energian puute (*uupumus*)
- turvotus, joskus kasvojen tai nielun turpoaminen (*angioedeema*), joka aiheuttaa hengitysvaikeuksia
- lihas- tai nivelsärky.

→ **Hakeudu heti lääkäriin.** Lääkäri saattaa määrätä maksa- tai munuaistutkimuksia tai verikokeita, ja Vocabria-hoito saatetaan lopettaa.

Hyvin yleiset haittavaikutukset
Seuraavia haittavaikutuksia voi esiintyä **useammalla kuin 1 käyttäjällä 10:stä**:
- päänsärky
- pistoskohdan reaktiot. Kliinisissä tutkimuksissa nämä olivat yleensä lieviä tai keskivaikeita, ja niiden esiintymistiheys pieneni ajan mittaan. Oireita voivat olla mm. seuraavat:
  - hyvin yleinen: kipu ja epämukavuus, kovettuma tai kyhmy
  - yleinen: punoitus, kutina, turvotus, kuumotus, mustelmanmuodostus (mukaan lukien värimuutos tai verenpurkauma ihon alla)
  - melko harvinainen: tunnottomuus, vähäinen verenvuoto, paise (märkäkertymä) tai ihonalaiskudoksen tulehdus (kuumotus, turvotus tai punoitus).
- kuume, jota saattaa esiintyä viikon sisällä injektioiden saamisesta.

Yleiset haittavaikutukset
Seuraavia haittavaikutuksia voi esiintyä **enintään 1 käyttäjällä 10:stä**:
- masennus
- ahdistuneisuus
- poikkeavat unet
- nukkumisvaikeudet (*unettomuus*)
- huimaus
- pahoinvointi
- oksentelu
- vatsakipu
- ilmavaivat
- ripuli
- ihottuma
- lihaskipu
- energian puute (*uupumus*)
- heikotus (*voimattomuus*)
- yleinen sairaudentunne
- painon nousu.

Melko harvinaiset haittavaikutukset
Seuraavia haittavaikutuksia voi esiintyä **enintään 1 käyttäjällä 100:sta**:
- itsemurhayritys ja itsemurha-ajatukset (erityisesti potilailla, jotka ovat aikaisemmin kärsineet masennuksesta tai mielenterveysongelmista)
- allerginen reaktio (*yliherkkyys*)
- nokkosihottuma (*urtikaria*)
- turvotus, joskus kasvojen tai nielun turpoaminen (*angioedeema*), joka aiheuttaa hengitysvaikeuksia

- uneliaisuus
- pyörrytys pistoksen aikana tai sen jälkeen. Tämä voi johtaa pyörtymiseen.
- maksavaurio (merkkejä voivat olla ihon ja silmänvalkuaisten kellastuminen, ruokahaluttomuus, kutina, vatsan aristus, vaaleat ulosteet tai epätavallisen tumma virtsa)
- maksan toimintaa kuvaavien veriarvojen muutokset (*transaminaasiarvojen* tai *bilirubiinipitoisuuden* suureneminen).

Muut haittavaikutukset, joita saatetaan todeta verikokeissa
- lipaasiarvon suureneminen (lipaasi on haiman tuottama aine).

Muut mahdolliset haittavaikutukset

Potilailla, jotka saavat Vocabria-valmistetta ja rilpiviriiniä HIV-infektion hoitoon, voi esiintyä muitakin haittavaikutuksia.

Haimatulehdus

Jos sinulle kehittyy vaikeaa vatsakipua, syynä voi olla haimatulehdus.

➔ **Kerro asiasta lääkärille** etenkin, jos kipu leviää ja pahenee.

Infektioiden ja tulehdusten oireet

Pitkälle edenneessä HIV-infektiossa (AIDS) immuunijärjestelmä on heikentynyt ja vakavien infektioiden (*opportunististen infektioiden*) riski suurenee. Kun hoito aloitetaan, immuunijärjestelmä vahvistuu ja elimistö alkaa torjua infektioita.

Tällöin voi kehittyä infektioiden ja tulehdusten oireita, joiden syynä on jompikumpi seuraavista:
- vanhojen, piilevien infektioiden oireiden paheneminen, kun elimistö torjuu infektioita
- immuunijärjestelmän hyökkääminen elimistön terveitä kudoksia vastaan (*autoimmuunisairaudet*).

Autoimmuunisairauksien oireet voivat kehittyä useiden kuukausien kuluttua HIV-lääkityksen aloittamisesta.

Oireita voivat olla mm. seuraavat:
- **lihasheikkous** ja/tai **lihaskipu**
- **nivelkipu** tai **nivelten turvotus**
- **heikkous**, joka alkaa käsistä ja jalkateristä ja nousee vartaloa kohti
- **sydämentykytys** tai **vapina**
- **yliaktiivisuus** (liiallinen levottomuus ja liikehtiminen).

Jos sinulle kehittyy mitä tahansa infektion oireita:

➔ **Ota heti yhteys lääkäriin.** Älä ota muita lääkkeitä infektion hoitoon neuvottelematta ensin lääkärin kanssa.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen
Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Vocabria-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä etiketissä ja kotelossa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Tämä lääkevalmiste ei vaadi lämpötilan suhteen erityisiä säilytysolosuhteita.

Ei saa jäätyä.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Vocabria sisältää
- Vaikuttava aine on kabotegraviiri.

Yksi 3 ml:n injektiopullo sisältää 600 mg kabotegraviiria.

Muut aineet ovat:
Mannitoli (E421)
Polysorbaatti 20 (E432)
Makrogoli (E1521)
Injektionesteisiin käytettävä vesi

Vocabrian kuvaus ja pakkauskoko
Kabotegraviiri-injektioneste, depotsuspensio on pakattu ruskeaan, lasiseen injektiopulloon, jossa on kumitulppa. Pakkauksessa on myös 1 ruisku, 1 injektiopullon sovitinosa ja 1 injektioneula.

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

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

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

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

Lietuva
ViiV Healthcare BV
Tel: + 370 80000334

България
ViiV Healthcare BV
Тел.: + 359 80018205

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

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

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

Deutschland
ViiV Healthcare GmbH
Tel.: + 49 (0)89 203 0038-10
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 hf.
Sími: +354 535 7000

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

Magyarország
ViiV Healthcare BV
Tel.: + 36 80088309

Malta
ViiV Healthcare BV
Tel: + 356 80065004

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

Norge
GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00

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

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

Portugal
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

Κύπρος
ViiV Healthcare BV
Τηλ: + 357 80070017

Latvija
ViiV Healthcare BV
Tel: + 371 80205045

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

United Kingdom (Northern Ireland)
ViiV Healthcare BV
Tel: + 44 (0)800 221441
customercontactuk@gsk.com

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi {KK/VVVV}

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla http://www.ema.europa.eu.

Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain terveydenhuollon ammattilaisille:

Vocabria 3 ml injektionesteen käyttöohje:

Yleiskuva
Täydelliseen annokseen tarvitaan kaksi injektiota: **VOCABRIA ja rilpiviriini**
3 ml kabotegraviiria ja 3 ml rilpiviriiniä.
Kabotegraviiri ja rilpiviriini ovat suspensioita, joita ei tarvitse jatkolaimentaa eikä valmistaa käyttövalmiiksi. Molempien lääkkeiden valmisteluvaiheet ovat samat. Vuotojen välttämiseksi noudata näitä ohjeita huolellisesti, kun valmistat suspensiota.
Kabotegraviiri ja rilpiviriini on tarkoitettu annettaviksi vain lihakseen. Molemmat injektiot on annettava pakaralihakseen.

Huom. Ventrogluteaalista antoa suositellaan. **Antojärjestyksellä ei ole merkitystä.**

Säilytystiedot

• Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

Ei saa jäätyä.

Pakkauksessa on seuraavat tarvikkeet:

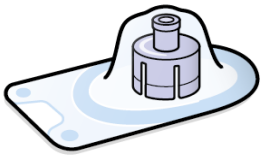
- 1 injektiopullo kabotegraviiria
- 1 injektiopullon sovitinosa
- 1 ruisku
- 1 injektioneula (0,65 mm, 38 mm [23 G, 1,5 in])

Injektioneulan pituuden valinnassa on otettava huomioon potilaan ruumiinrakenne ja käytettävä lääketieteellistä harkintaa.

Kabotegraviiri-injektiopullo

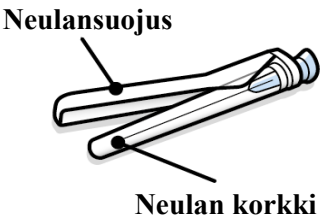
Injektiopullon korkki
(Kumitulppa korkin alla)

Injektiopullon sovitinosa



Ruisku

Injektioneula

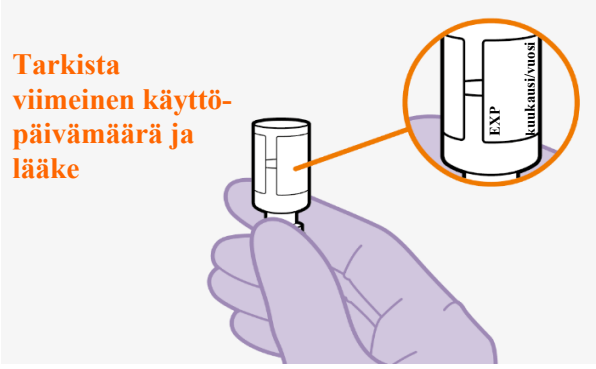


Muut tarvittavat tarvikkeet:

- Epästeriilit käsineet
- 2 alkoholipyyhettä
- 2 sideharsotaitosta
- Sopiva neulajäteastia
  Varmista, että rilpiviriinipakkaus on saatavilla ennen aloittamista.

Valmistelu

1. Tarkasta injektiopullo



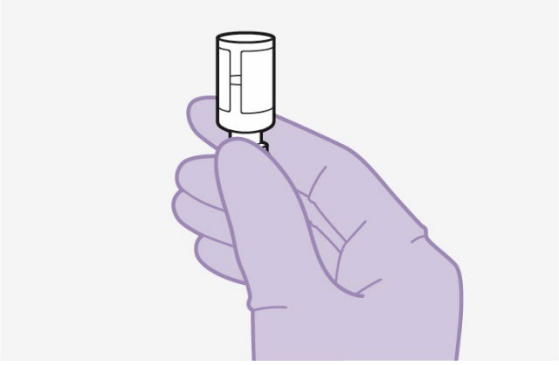
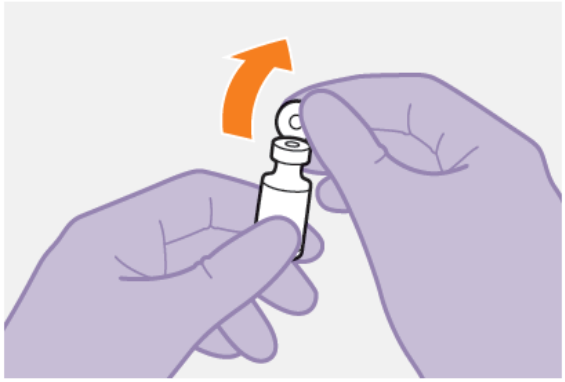
- Tarkista, että viimeinen käyttöpäivämäärä ei ole ohi.
- Tarkasta injektiopullo heti. Älä käytä valmistetta, jos siinä näkyy vierasesineitä.

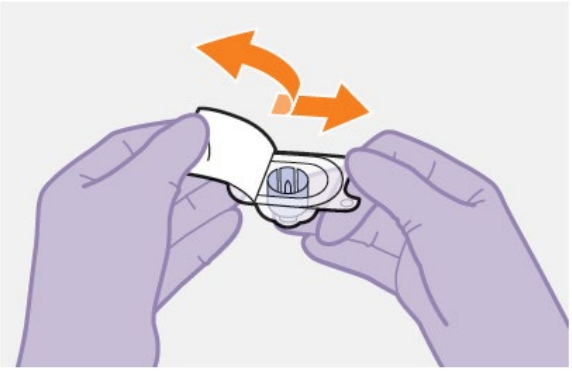
Huom. Kabotegraviiri-injektiopullon lasi on rusehtavaa.
Älä käytä valmistetta viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen.

2. Odota 15 minuuttia

- Jos pakkausta on säilytetty jääkaapissa, ota se esiin ja anna sen lämmetä vähintään 15 minuutin ajan ennen injektion antamista, jotta lääke ehtii lämmetä huoneenlämpöiseksi.

3. Ravista huolellisesti

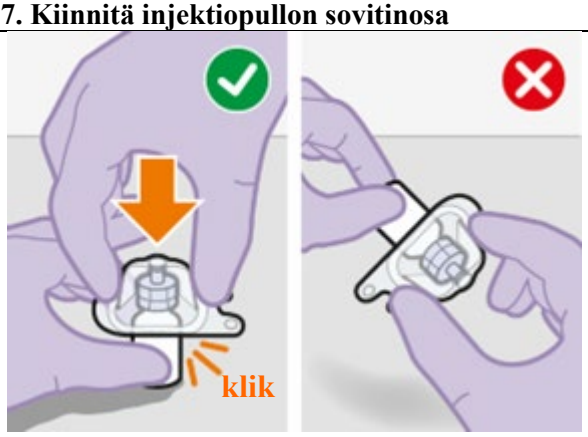
	• Pidä tiukasti kiinni injektiopullosta ja ravistele sitä voimakkaasti 10 sekunnin ajan kuvan mukaisella tavalla.
4. Tarkasta suspensio	
	• Käännä injektiopullo ylösalaisin ja tarkasta, että se on suspensoitunut uudelleen. Valmisteen tulisi näyttää homogeeniselta. Jos suspensio ei ole homogeenista, ravistele injektiopulloa uudelleen. • Pienet ilmakuplat ovat normaaleja. **Huom.** Injektiopullojen valmistusjärjestyksellä ei ole merkitystä
5. Poista injektiopullon korkki	
	• Poista injektiopullon korkki. • Pyyhi kumitulppa alkoholipyyhkeellä. **Älä** anna minkään koskettaa kumitulppaa, kun tulppa on pyyhitty.
6. Avaa injektiopullon sovitinosan pakkaus	



- Poista injektiopullon sovitinosan pakkauksen taustapaperi.

Huom. Älä poista sovitinosaa pakkauksesta seuraavaa vaihetta varten. Sovitinosa **ei** putoa kun pakkaus käännetään ylösalaisin.

7. Kiinnitä injektiopullon sovitinosa

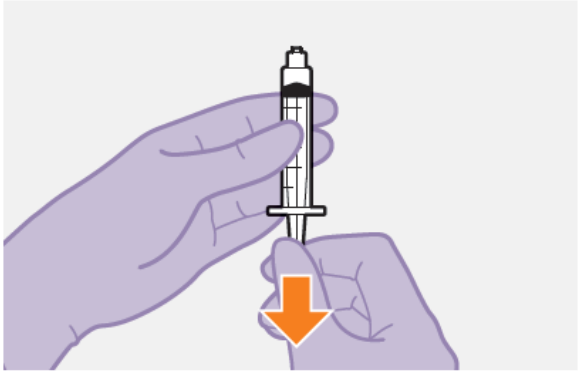


- Aseta injektiopullo tasaiselle alustalle.
- Paina injektiopullon sovitinosa suoraan injektiopulloon kuvan mukaisesti.
- Injektiopullon sovitinosan tulisi napsahtaa tiukasti paikoilleen.

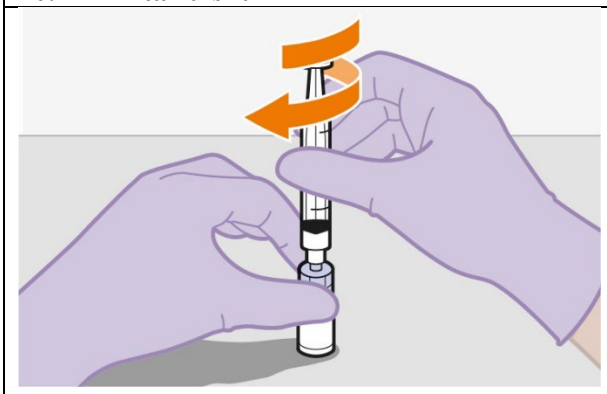
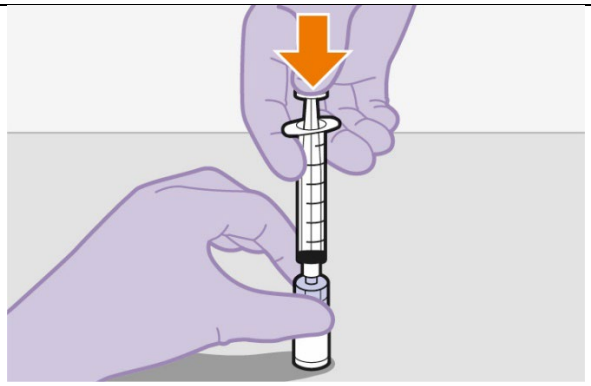
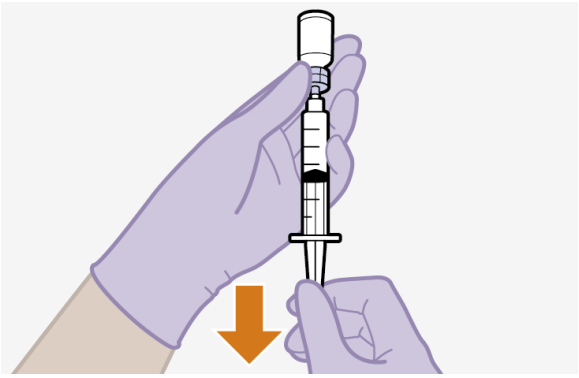
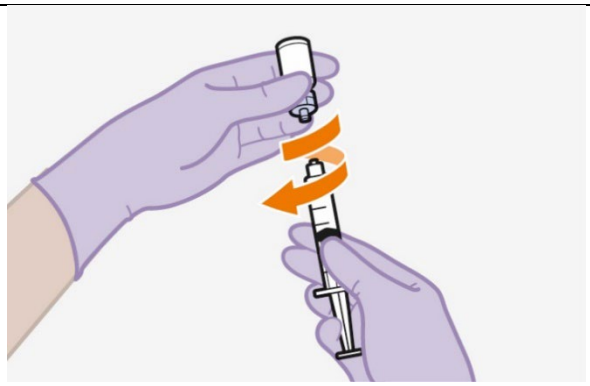
8. Poista pakkaus

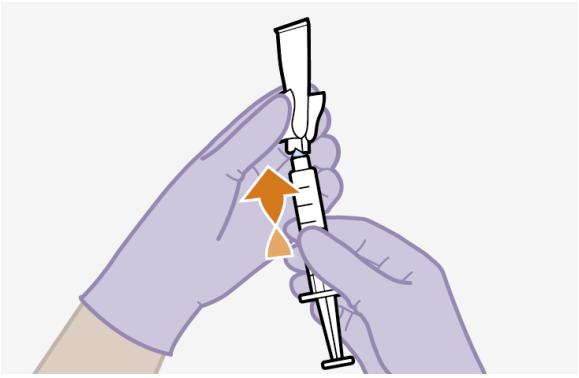
- Nosta injektiopullon sovitinosan pakkaus pois kuvan osoittamalla tavalla.

9. Valmistele ruisku



- Ota ruisku esille pakkauksesta.
- Vedä ruiskuun 1 ml ilmaa. Tämä helpottaa nesteen vetämistä ruiskuun myöhemmin.

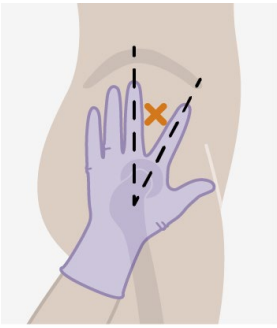
10. Kiinnitä ruisku	
	• Pidä injektiopullon sovitinosaa ja injektiopulloa tukevasti kuvan mukaisella tavalla. • Kierrä ruisku tiukasti kiinni sovitinosaan.
11. Paina mäntää	
	• Paina mäntä pohjaan, jolloin ilma siirtyy injektiopulloon.
12. Vedä hitaasti annos	
	• Käännä ruisku ja injektiopullo ylösalaisin ja vedä hitaasti mahdollisimman paljon nestettä ruiskuun. Nestettä saattaa olla enemmän kuin annoksen mukainen määrä. **Huom.** Pidä ruisku pystysuorassa välttääksesi sen vuotamisen.
13. Kierrä ruisku irti	
	• Pidä ruiskua tiukasti paikallaan kuvan osoittamalla tavalla välttääksesi sen vuotamisen. Paineen tunne on normaalia. • Tartu injektiopullon sovitinosaan kuvan mukaisella tavalla ja kierrä ruisku irti siitä. **Huom.** Tarkista, että kabotegraviirisuspensio näyttää homogeeniselta ja on valkoista tai vaaleanpunertavaa.
14. Kiinnitä neula	



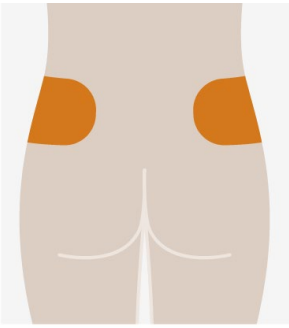
- Avaa neulan pakkaus osittain, jotta neulan kanta paljastuu.
- Pitele ruiskua pystysuorassa ja kierrä ruisku napakasti kiinni neulaan.
- Poista neulan pakkaus.

Injektio

15. Valmistele injektiokohta



Ventrogluteaalinen

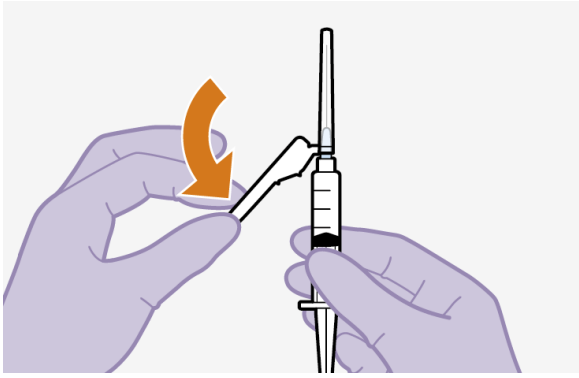


Dorsogluteaalinen

Injektiot on annettava pakaralihakseen.
Valitse seuraavista injektiokohdista:
• Ventrogluteaalinen (suositeltu)
• Dorsogluteaalinen (ulompi yläneljännes)

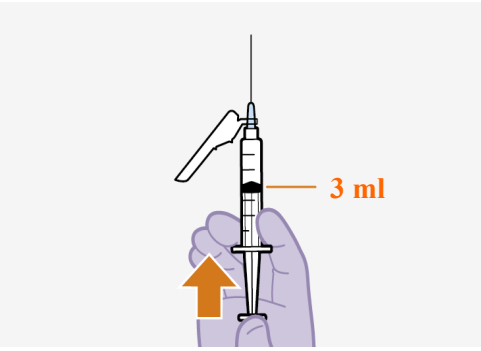
Huom. Vain pakaralihakseen.
Ei saa injisoida laskimoon.

16. Poista korkki



- Taita neulansuojus pois neulan päältä.
- Vedä injektioneulan korkki pois.

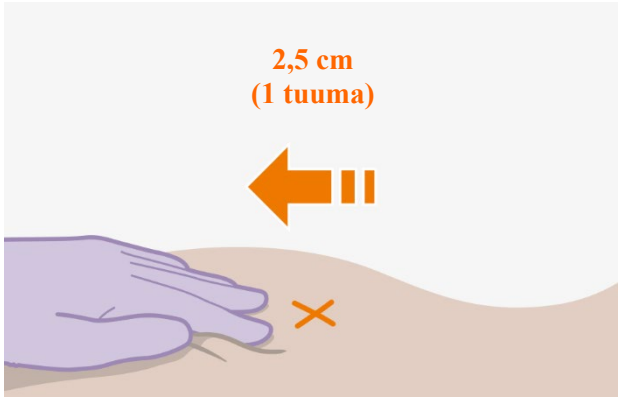
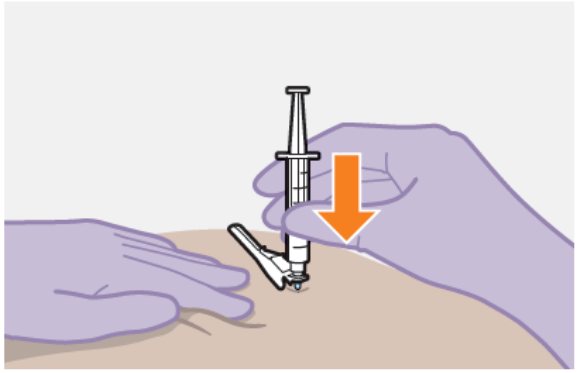
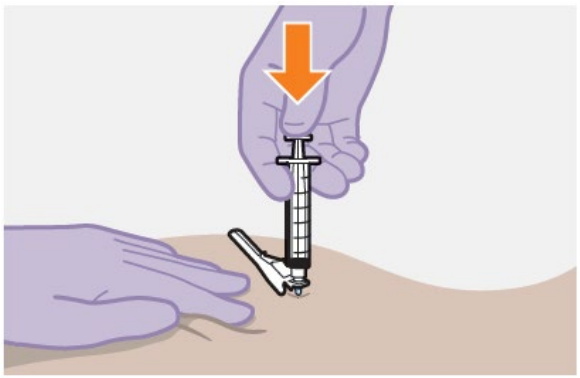
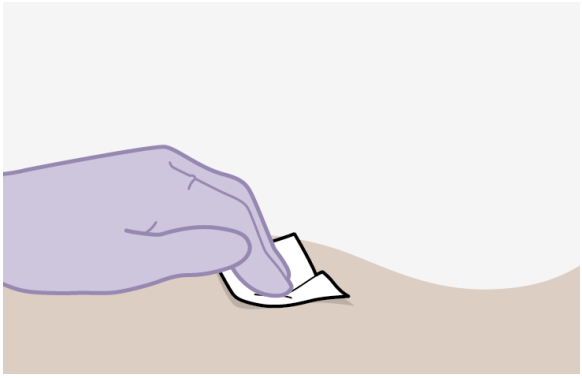
17. Poista ylimääräinen neste

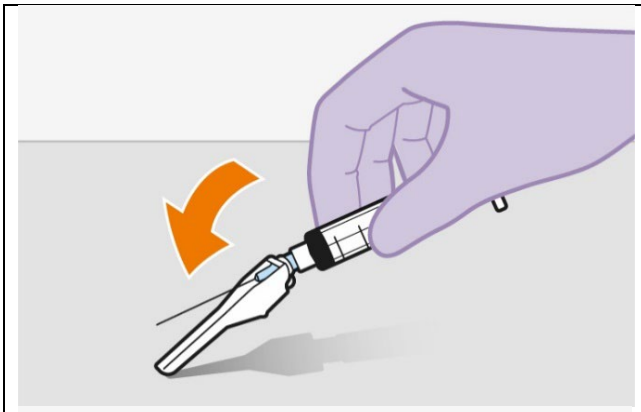
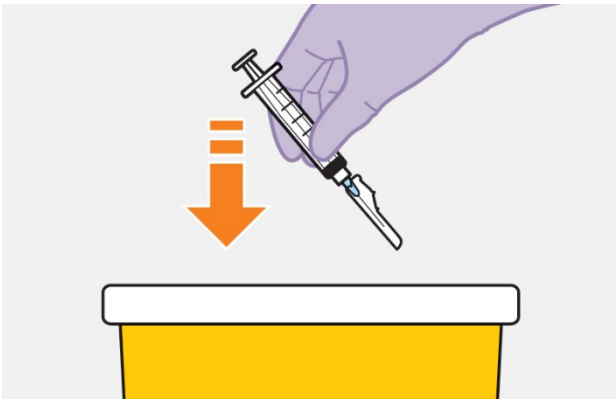


- Pidä ruiskua neula ylöspäin. Paina mäntä 3 ml:n annoksen kohdalle ja poista näin ylimääräinen neste ja mahdolliset ilmakuplat.

Huom. Puhdista injektiokohta alkoholipyyhkeellä. Anna ihon kuivua ennen kuin jatkat.

18. Venytä ihoa

	Käytä injektiossa Z-tekniikkaa, jolla minimoidaan lääkkeen vuotaminen injektiokohdasta. • Vedä injektiokohdan ihoa napakasti syrjään, jotta iho siirtyy noin 2,5 cm (1 tuuman verran). • Pidä sitä tässä asennossa injektion ajan.
19. Vie neula ihoon	
	• Vie neula ihoon joko kokonaan tai niin syvälle, että se yltää lihakseen.
20. Pistä annos	
	• Pidä ihoa edelleen venytettynä ja paina mäntä hitaasti pohjaan asti. • Varmista, että ruisku on tyhjä. • Vedä neula ulos ja irrota heti otteesi venyttämästäsi ihosta.
21. Tarkasta injektiokohta	
	• Paina injektiokohtaa sideharsotaitoksella. • Jos kohdasta vuotaa verta, voit panna siihen pienen sidoksen. **Älä** hiero aluetta.
22. Varmista neulan turvallisuus	

 	• Taita neulansuojus neulan päälle. • Paina kevyesti kovaa alustaa vasten, jotta neulansuojus lukittuu paikoilleen. • Neulansuojuksen lukittuessa kuuluu naksahdus.
Injektion jälkeen	
23. Hävitä turvallisesti	
	• Hävitä käytetyt neulat, ruiskut, injektiopullot ja sovitinosat paikallisen työsuojelulainsäädännön mukaisesti.
Toista toisen lääkkeen kohdalla	
	Jos et ole vielä injisoinut molempia lääkkeitä, tutustu rilpiviriinin omassa käyttöohjeessa kuvattaviin valmistelu- ja injisointiohjeisiin.
Kysymyksiä ja vastauksia	
1. Miten pitkään lääke saa olla ruiskussa?	

Kun suspensio on vedetty ruiskuun, valmiste on mikrobiologiselta kannalta käytettävä välittömästi.

Valmisteen on osoitettu säilyvän käytön aikana kemiallisesti ja fysikaalisesti stabiilina 2 tunnin ajan 25 °C:ssa.

2. Miksi injektiopulloon on injisoitava ilmaa?

Ilman (1 ml) injisoiminen injektiopulloon helpottaa annoksen vetämistä ruiskuun.

Jos injektiopulloon ei injisoida ilmaa, osa nesteestä voi virrata vahingossa takaisin injektiopulloon, jolloin ruiskuun jää toivottua vähemmän lääkettä.

3. Onko lääkkeiden antojärjestyksellä merkitystä?

Ei. Järjestyksellä ei ole merkitystä.

4. Jos pakkausta on säilytetty jääkaapissa, onko turvallista lämmittää se nopeammin huoneenlämpöiseksi?

On parasta antaa injektiopullon lämmetä itsekseen huoneenlämpöiseksi. Voit nopeuttaa sen lämpenemistä lämmittämällä sitä käsissäsi. Varmista kuitenkin, että injektiopullon lämpötila on enintään 30 °C.

Älä käytä mitään muuta lämmitystapaa.

5. Miksi ventrogluteaalista antoa suositellaan?

Ventrogluteaalista antoa keskimmäiseen pakaralihakseen suositellaan, koska tällä alueella ei ole suuria hermoja eikä verisuonia. Valmiste voidaan antaa dorsogluteaalisesti isoon pakaralihakseen, jos terveydenhuollon ammattilainen suosii tätä antokohtaa. Injektiota ei saa antaa mihinkään muuhun kohtaan.

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

Vocabria 30 mg kalvopäällysteiset tabletit
kabotegraviiri

▼Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Voit auttaa ilmoittamalla kaikista mahdollisesti saamistasi haittavaikutuksista. Ks. kohdan 4 lopusta, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän lääkkeen ottamisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.
- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:
1. Mitä Vocabria-tabletit ovat ja mihin niitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Vocabria-tabletteja
3. Miten Vocabria-tabletteja otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Vocabria-tablettien säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Vocabria on ja mihin sitä käytetään

Vocabria-tablettien vaikuttava aine on kabotegraviiri. Kabotegraviiri kuuluu *integraasinestäjiksi (INI)* kutsuttujen retroviruslääkkeiden ryhmään.

Vocabria-tabletteja käytetään HIV-infektion (ihmisen immuunikatovirusinfektion) hoitoon 18 vuotta täyttäneillä aikuisilla, jotka ottavat myös toista retroviruslääkettä nimeltä rilpiviriini ja joiden HIV-1-infektio on hyvässä hoitotasapainossa.

Vocabria-tabletit eivät paranna HIV-infektiota, mutta ne pitävät elimistön virusmäärän alhaisella tasolla. Tämä auttaa ylläpitämään veresi CD4- solujen määrää. CD4+-solut ovat eräs veren valkosolutyyppi, jolla on tärkeä tehtävä elimistön taistelussa infektioita vastaan.

Lääkäri neuvoo sinua ottamaan Vocabria-tabletteja ennen kuin saat ensimmäisen Vocabria-pistoksen.

Jos saat Vocabria-pistoksia mutta et pääse ottamaan pistosta, lääkäri saattaa kehottaa sinua käyttämään sen sijaan Vocabria-tabletteja, kunnes seuraava pistos voidaan antaa.

Vocabria-tabletteja käytetään aina yhdessä toisen HIV-infektion hoitoon käytettävän retrovirus-lääkkeen, *rilpiviriinitablettien* kanssa. Vocabria- ja rilpiviriinitabletit korvaavat aiemman retroviruslääkityksesi. Katso tiedot rilpiviriinistä rilpiviriinin pakkausselosteesta.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Vocabria-tabletteja

Älä käytä Vocabria-tabletteja
- jos olet **allerginen** (*yliherkkä*) kabotegraviirille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).
- jos otat jotakin seuraavista lääkkeistä, sillä ne voivat vaikuttaa Vocabrian tehoon:

- **karbamatsepiini, okskarbatsepiini, fenytoiini, fenobarbitaali** (epilepsian hoitoon ja epilepsiakohtausten ehkäisyyn)
- **rifampisiini** tai **rifapentiini** (eräiden bakteeri-infektioiden kuten tuberkuloosin hoitoon).

➔ Jos epäilet, että tämä koskee sinua, **kerro asiasta lääkärille**.

Varoitukset ja varotoimet

Allergiset reaktiot
Vocabria sisältää kabotegraviiria, joka on integraasinestäjä. Integraasinestäjät, mukaan lukien kabotegraviiri, voivat aiheuttaa vakavan allergisen reaktion, ns. yliherkkyysreaktion. Sinun on tärkeää tietää, millaisiin merkkeihin ja oireisiin on kiinnitettävä huomiota, kun otat Vocabria-valmistetta.

➔ **Lue tiedot** tämän pakkausselosteen kohdasta 4.

Maksavaivat, mm. B-hepatiitti ja/tai C-hepatiitti
Kerro lääkärille, jos sinulla on tai on ollut maksavaivoja kuten B-hepatiitti ja/tai C-hepatiitti. Lääkäri saattaa arvioida maksasairautesi vaikeusasteen ennen päätöstä Vocabria-hoidon aloittamisesta.

Tarkkaile tärkeitä oireita
Joillekin HIV-lääkkeitä käyttäville ihmisille kehittyy muita tiloja, jotka voivat olla vakavia. Sinun on tärkeää tietää, millaisiin merkkeihin ja oireisiin on kiinnitettävä huomiota, kun saat Vocabria-valmistetta. Näitä ovat esimerkiksi:
- infektioiden oireet
- maksavaurion oireet.

➔ **Lue tiedot** tämän pakkausselosteen kohdasta 4 (”Muut mahdolliset haittavaikutukset”).

Jos sinulle kehittyy mitä tahansa infektion tai maksavaurion oireita:

➔ **Ota heti yhteys lääkäriin.** Älä ota muita lääkkeitä infektion hoitoon neuvottelematta ensin lääkärin kanssa.

Lapset ja nuoret
Tätä lääkettä ei ole tarkoitettu alle 18-vuotiaille lapsille eikä nuorille, sillä sitä ei ole tutkittu tässä potilasryhmässä.

Muut lääkevalmisteet ja Vocabria-tabletit
Kerro lääkärille, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä, myös lääkkeitä, joita lääkäri ei ole määrännyt.

Vocabria-tabletteja ei saa ottaa yhdessä tiettyjen muiden lääkkeiden kanssa (ks. ”Älä ota Vocabria-tabletteja” edellä kohdassa 2):

Jotkin lääkkeet saattavat vaikuttaa Vocabrian tehoon tai suurentaa **haittavaikutusten** todennäköisyyttä. Vocabria voi myös vaikuttaa joidenkin muiden lääkkeiden tehoon.

Kerro lääkärille, jos käytät mitä tahansa seuraavassa luettelossa mainittavaa lääkettä:

- **Antasidilääkkeet, joita käytetään ruoansulatusvaivojen ja närästyksen hoitoon.** Antasidit voivat estää Vocabria-tablettien sisältämää lääkeainetta imeytymästä elimistöön.
  Älä ota näitä lääkkeitä 2 tunnin aikana ennen Vocabrian ottamista äläkä ennen kuin Vocabrian ottamisesta on kulunut vähintään 4 tuntia.
- **rifabutiini** (käytetään eräiden bakteeri-infektioiden kuten tuberkuloosin hoitoon).

➔ **Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle**, jos käytät jotakin näistä lääkkeistä. Lääkäri saattaa määrätä sinulle ylimääräisiä seurantakäyntejä.

Raskaus ja imetys

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista:

➔ **Keskustele lääkärin kanssa** ennen kuin otat Vocabria-valmistetta.

Raskaus

- **Vocabria-hoidon käyttöä ei suositella raskauden aikana.** Tarvittaessa lääkäri punnitsee Vocabria-valmisteen raskausaikaisen käytön hyötyjä sinulle ja siihen liittyviä riskejä lapsellesi. Jos suunnittelet lapsen hankkimista, **keskustele etukäteen asiasta lääkärin kanssa.**
- Jos tulet raskaaksi, älä lopeta Vocabria-tablettien ottamista keskustelematta asiasta lääkärin kanssa.

Imetys
Imettämistä ***ei suositella*** HIV-positiivisille naisille, koska HIV-infektio saattaa tarttua lapseen äidinmaidon välityksellä.

Ei tiedetä, erittyvätkö Vocabria-tablettien aineet rintamaitoon.

Jos imetät tai harkitset imettämistä, ***keskustele asiasta*** lääkärin kanssa ***mahdollisimman pian***.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Vocabria voi aiheuttaa huimausta tai muita haittavaikutuksia, jotka huonontavat tarkkaavuuttasi.

➔ **Älä aja äläkä käytä koneita**, ellet ole varma, ettei tarkkaavuutesi ole heikentynyt.

Tärkeää tietoa Vocabria-valmisteen sisältämistä aineista
Jos lääkäri on kertonut, että sinulla on jokin sokeri-intoleranssi, keskustele lääkärisi kanssa ennen tämän lääkevalmisteen ottamista.
Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

3. Miten Vocabria otetaan

Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Vocabria-tabletit on aina otettava yhdessä toisen HIV-lääkkeen, rilpiviriinitablettien kanssa. Noudata myös rilpiviriinin käyttöohjeita huolellisesti. Pakkausseloste on rilpiviriinin kotelossa.

Vocabria-tablettien ja myöhemmin kerran kuukaudessa annettavien pistosten antoaikataulu

Lääke	Ajankohta		
	Kuukauden 1 aikana (vähintään 28 vrk)	**Kuukauden 2 kohdalla, kun olet käyttänyt tabletti-hoitoa 1 kuukauden ajan**	**Kuukaudesta 3 alkaen**
Vocabria	30 mg:n tabletti kerran vuorokaudessa	600 mg:n pistos	400 mg:n pistos kerran kuukaudessa
Rilpiviriini	25 mg:n tabletti kerran vuorokaudessa	900 mg:n pistos	600 mg:n pistos kerran kuukaudessa

Vocabria-tablettien ja myöhemmin 2 kuukauden välein annettavien pistosten antoaikataulu

Lääke	**Ajankohta**		
	Kuukauden 1 aikana (vähintään 28 vrk)	**Kuukauden 2 ja kuukauden 3 kohdalla, kun olet käyttänyt tabletti-hoitoa 1 kuukauden ajan**	**Kuukaudesta 5 alkaen**
Vocabria	30 mg:n tabletti kerran vuorokaudessa	600 mg:n pistos	600 mg:n pistos 2 kuukauden välein
Rilpiviriini	25 mg:n tabletti kerran vuorokaudessa	900 mg:n pistos	900 mg:n pistos 2 kuukauden välein

Kun aloitat ensimmäisen kerran Vocabria-hoidon sinä ja lääkärisi saatatte päättää aloitetaanko hoito joko Vocabria-tableteilla tai suoraan Vocabria-pistoksella. Jos hoito päätetään aloittaa tableteilla, lääkäri kehottaa sinua toimimaan seuraavasti:

- ottamaan yhden 30 mg:n Vocabria-tabletin ja yhden 25 mg:n rilpiviriinitabletin kerran vuorokaudessa noin **yhden kuukauden ajan.**
- ottamaan tämän jälkeen **pistoksia kerran kuukaudessa tai 2 kuukauden välein**.

Tätä Vocabria- ja rilpiviriini-tablettien ensimmäistä käyttökuukautta kutsutaan suun kautta otettavaksi **aloitushoidoksi.** Sen aikana lääkäri arvioi, voidaanko sinulle antaa lääkettä pistoksena.

Tablettien ottaminen
Vocabria-tabletit niellään pienen vesimäärän kera.

Vocabria voidaan ottaa ruoan kanssa tai ilman ruokaa. Kun Vocabria otetaan samanaikaisesti rilpiviriinin kanssa, molemmat tabletit on kuitenkin otettava aterian yhteydessä.

Jos et pääse ottamaan Vocabria-pistosta
Jos et pääse ottamaan Vocabria-pistosta, lääkäri saattaa kehottaa sinua käyttämään sen sijaan Vocabria-tabletteja tai muuta HIV-lääkitystä, kunnes seuraava pistos voidaan antaa.

Antasidilääkkeet
Antasidit, joita käytetään **ruoansulatusvaivojen** ja **närästyksen** hoitoon, voivat estää Vocabria-tablettien imeytymisen elimistöön ja heikentää niiden tehoa.
Älä ota mitään antasidia 2 tunnin aikana ennen Vocabrian ottamista äläkä ennen kuin Vocabrian ottamisesta on kulunut vähintään 4 tuntia. Pyydä lääkäriltä lisäohjeita mahalaukun happamuutta vähentävien lääkkeiden (antasidien) käytöstä Vocabria-tablettien kanssa.

Jos otat enemmän Vocabria-valmistetta kuin sinun pitäisi
Jos otat liian monta Vocabria-tablettia, **kysy neuvoa lääkäriltä tai apteekista.** Näytä heille Vocabria-tablettien pakkaus, jos mahdollista.

Jos unohdat ottaa Vocabria-valmistetta
Jos huomaat lääkkeen unohtumisen 12 tunnin aikana Vocabrian tavanomaisesta ottamisajankohdasta, ota unohtunut tabletti mahdollisimman pian. Jos huomaat asian yli 12 tunnin kuluttua, jätä unohtunut annos väliin ja ota seuraava annos tavanomaiseen tapaan.
➔ **Älä ota kaksinkertaista annosta** korvataksesi unohtamasi tabletin.
Jos oksennat alle 4 tunnin kuluessa Vocabrian ottamisesta, ota uusi tabletti. Jos oksennat yli 4 tunnin kuluttua Vocabrian ottamisesta, uutta tablettia ei tarvitse ottaa. Ota seuraava tabletti tavanomaiseen aikaan.

Älä lopeta Vocabria-valmisteen ottamista kysymättä ensin neuvoa lääkäriltä
Jatka Vocabrian käyttöä niin kauan kuin lääkäri määrää. Älä lopeta hoitoa, ellei lääkäri kehota sinua tekemään niin.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Allergiset reaktiot

Vocabria sisältää kabotegraviiria, joka on integraasinestäjä. Integraasinestäjät, mukaan lukien kabotegraviiri, voivat aiheuttaa vakavan allergisen reaktion, ns. yliherkkyysreaktion.

Jos saat jonkin seuraavista oireista:
- iho-oireet (*ihottuma, nokkosihottuma*)
- kuume
- energian puute (*uupumus*)
- turvotus, joskus kasvojen tai nielun turpoaminen (*angioedeema*), joka aiheuttaa hengitysvaikeuksia
- lihas- tai nivelsärky.

➔ **Hakeudu heti lääkäriin.** Lääkäri saattaa määrätä maksa- tai munuaistutkimuksia tai verikokeita, ja Vocabria-hoito saatetaan lopettaa.

Hyvin yleiset haittavaikutukset
Seuraavia haittavaikutuksia voi esiintyä **useammalla kuin 1 käyttäjällä 10:stä**:
- päänsärky
- kuume.

Yleiset haittavaikutukset
Seuraavia haittavaikutuksia voi esiintyä **enintään 1 käyttäjällä 10:stä**:
- masennus
- ahdistuneisuus
- poikkeavat unet
- nukkumisvaikeudet (*unettomuus*)
- huimaus
- pahoinvointi
- oksentelu

- vatsakipu
- ilmavaivat
- ripuli
- ihottuma
- lihaskipu
- energian puute (*uupumus*)
- heikotus (*voimattomuus*)
- yleinen sairaudentunne
- painon nousu.

Melko harvinaiset haittavaikutukset
Seuraavia haittavaikutuksia voi esiintyä **enintään 1 käyttäjällä 100:sta**:
- itsemurhayritys ja itsemurha-ajatukset (erityisesti potilailla, jotka ovat aikaisemmin kärsineet masennuksesta tai mielenterveysongelmista)
- allerginen reaktio (*yliherkkyys*)
- hengitysvaikeuksia
- uneliaisuus
- maksavaurio (merkkejä voivat olla ihon ja silmänvalkuaisten kellastuminen, ruokahaluttomuus, kutina, vatsan aristus, vaaleat ulosteet tai epätavallisen tumma virtsa)
- maksan toimintaa kuvaavien veriarvojen muutokset (*transaminaasiarvojen* tai *bilirubiinipitoisuuden* suureneminen).

Muut haittavaikutukset, joita saatetaan todeta verikokeissa
- lipaasiarvon suureneminen (lipaasi on haiman tuottama aine).

Muut mahdolliset haittavaikutukset
Potilailla, jotka ottavat Vocabria-valmistetta ja rilpiviriiniä HIV-infektion hoitoon, voi esiintyä muitakin haittavaikutuksia.

Haimatulehdus

Jos sinulle kehittyy vaikeaa vatsakipua, syynä voi olla haimatulehdus.

➔ **Kerro asiasta lääkärille** etenkin, jos kipu leviää ja pahenee.

Infektioiden ja tulehdusten oireet
Pitkälle edenneessä HIV-infektiossa (AIDS) immuunijärjestelmä on heikentynyt ja vakavien infektioiden (*opportunististen infektioiden*) riski suurenee. Kun hoito aloitetaan, immuunijärjestelmä vahvistuu ja elimistö alkaa torjua infektioita.

Tällöin voi kehittyä infektioiden ja tulehdusten oireita, joiden syynä on jompikumpi seuraavista:
- vanhojen, piilevien infektioiden oireiden paheneminen, kun elimistö torjuu infektioita
- immuunijärjestelmän hyökkääminen elimistön terveitä kudoksia vastaan (*autoimmuunisairaudet*).

Autoimmuunisairauksien oireet voivat kehittyä useiden kuukausien kuluttua HIV-lääkityksen aloittamisesta.

Oireita voivat olla mm. seuraavat:
- **lihasheikkous** ja/tai **lihaskipu**
- **nivelkipu** tai **nivelten turvotus**
- **heikkous**, joka alkaa käsistä ja jalkateristä ja nousee vartaloa kohti
- **sydämentykytys** tai **vapina**
- **yliaktiivisuus** (liiallinen levottomuus ja liikehtiminen).

Jos sinulle ilmaantuu infektion tai tulehduksen oireita tai jos havaitset edellä kuvattuja oireita:

➔ **Ota heti yhteys lääkäriin.** Älä ota muita lääkkeitä infektion hoitoon neuvottelematta ensin lääkärin kanssa.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen
Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Vocabria-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä kotelossa ja purkissa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Tämä lääkevalmiste ei vaadi lämpötilan suhteen erityisiä säilytysolosuhteita.

Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Vocabria sisältää
Vaikuttava aine on kabotegraviiri. Yksi tabletti sisältää 30 mg kabotegraviiria.

Muut aineet ovat:

Tabletin ydin
Laktoosimonohydraatti
Mikrokiteinen selluloosa (E460)
Hypromelloosi (E464)
Natriumtärkkelysglykolaatti
Magnesiumstearaatti

Tabletin päällyste
Hypromelloosi (E464)
Titaanidioksidi (E171)
Makrogoli (E1521)

Vocabrian kuvaus ja pakkauskoko (-koot)
Vocabria kalvopäällysteiset tabletit ovat valkoisia, soikeita, kalvopäällysteisiä tabletteja, joiden toisella puolella on kaiverrus ”SV CTV”.

Kalvopäällysteiset tabletit on pakattu purkkeihin, joissa on turvasuljin.

Yhdessä purkissa on 30 kalvopäällysteistä tablettia.

Myyntiluvan haltija
ViiV Healthcare BV
Van Asch van Wijckstraat 55H,

3811 LP Amersfoort
Alankomaat

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

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

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

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

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

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: + 385 800787089

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

Ísland
Vistor hf.
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

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

United Kingdom (Northern Ireland)
ViiV Healthcare BV
Tel: + 44 (0)800 221441
customercontactuk@gsk.com

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi {KK/VVVV}

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla http://www.ema.europa.eu.