

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

1. NAZIV LIJEKA

400 mg

Vocabria 400 mg suspenzija za injekciju s produljenim oslobađanjem

600 mg

Vocabria 600 mg suspenzija za injekciju s produljenim oslobađanjem

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

400 mg

Jedna bočica sadrži 400 mg kabotegravira u 2 ml.

600 mg

Jedna bočica sadrži 600 mg kabotegravira u 3 ml.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom

400 mg

Jedna bočica sadrži 40 mg polisorbata 20 (E432) u 2 ml.

600 mg

Jedna bočica sadrži 60 mg polisorbata 20 (E432) u 3 ml.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Suspenzija za injekciju s produljenim oslobađanjem.
Bijela do svjetloružičasta suspenzija.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Vocabria za injekcijsku primjenu indicirana je u kombinaciji s injekcijom rilpivirina za liječenje infekcije virusom humane imunodeficiencije tipa 1 (HIV-1) u odraslih osoba i adolescenata (u dobi od najmanje 12 godina i tjelesne težine od najmanje 35 kg) u kojih je stabilnim antiretrovirusnim režimom postignuta virološka supresija (HIV-1 RNA < 50 kopija/ml), a koji trenutno ne pokazuju niti su ranije pokazivali znakove virusne rezistencije na lijekove iz skupine nenukleozidnih inhibitora reverzne transkriptaze (engl. *non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor*, NNRTI) ili inhibitora integraze i koji prethodno nisu doživjeli virološki neuspjeh tijekom liječenja tim lijekovima (vidjeti dijelove 4.2, 4.4 i 5.1).

4.2 Doziranje i način primjene

Lijek Vocabria moraju propisati liječnici s iskustvom u liječenju HIV infekcije.

Svaku injekciju mora primijeniti zdravstveni radnik.

Budući da su injekcije lijeka Vocabria indicirane za liječenje HIV-1 infekcije u kombinaciji s injekcijama rilpivirina, treba pročitati informacije o lijeku za rilpivirin injekcije za preporuke o doziranju tog lijeka.

Prije početka liječenja Vocabria injekcijama zdravstveni radnici trebali su pažljivo odabrati bolesnike koji prihvaćaju predviđeni raspored primjene injekcija te ih upoznati s važnošću pridržavanja zakazanih termina primjene lijeka kako bi se održala virusna supresija i smanjio rizik od ponovnog porasta virusnog opterećenja i potencijalnog razvoja rezistencije zbog propuštanja doza.

Nakon prekida liječenja injekcijama lijeka Vocabria i rilpivirina neophodno je najkasnije mjesec dana nakon posljednje injekcije lijeka Vocabria kod primjene jednom mjesečno, odnosno najkasnije dva mjeseca nakon posljednje injekcije lijeka Vocabria kod primjene svaka 2 mjeseca, uvesti neki drugi antiretrovirusni režim koji dovodi do potpune virusne supresije (vidjeti dio 4.4).

Zdravstveni radnik i bolesnik mogu odlučiti koristiti tablete kabotegravira kao uvodno peroralno liječenje prije uvođenja injekcija kabotegravira kako bi se ocijenila podnošljivost kabotegravira (vidjeti tablicu 1) ili mogu liječenje započeti izravno injekcijama kabotegravira (vidjeti tablicu 2 za preporuke za doziranje kod primjene jednom mjesečno i tablicu 3 za doziranje kod primjene svaka dva mjeseca).

Doziranje

Odrasli i adolescenti (u dobi od najmanje 12 godina i tjelesne težine od najmanje 35 kg)

Uvodno peroralno liječenje

Kod uvodnog peroralnog liječenja, bolesnik treba približno mjesec dana (najmanje 28 dana) uzimati oralni kabotegravir u kombinaciji s oralnim rilpivirinom kako bi se ocijenila podnošljivost kabotegravira i rilpivirina (vidjeti dio 4.4). Potrebno je uzimati jednu tabletu kabotegravira od 30 mg zajedno s jednom tabletom rilpivirina od 25 mg jedanput na dan. Kod primjene u kombinaciji s rilpivirinom, tablete kabotegravira treba uzimati uz obrok (vidjeti informacije o lijeku za tablete kabotegravira).

Tablica 1 Raspored primjene kod uvodnog peroralnog liječenja

	UVODNO PERORALNO LIJEČENJE
Lijek	Tijekom mjesec dana (najmanje 28 dana), nakon čega slijedi početak injekcijske terapije^a
Kabotegravir	30 mg jedanput na dan
Rilpivirin	25 mg jedanput na dan

^a vidjeti tablicu 2 za raspored kod primjene injekcija jednom mjesečno i tablicu 3 za raspored kod primjene injekcija svaka 2 mjeseca.

Primjena jednom mjesečno

Injekcija za početak liječenja (doza od 600 mg, što odgovara količini od 3 ml)

Preporučena doza Vocabria injekcije za početak injekcijske terapije je jedna intramuskularna injekcija od 600 mg, koja se primjenjuje posljednjeg dana trenutne antiretrovirusne terapije ili uvodnog peroralnog liječenja. Injekcije lijeka Vocabria i rilpivirina treba primijeniti u različite dijelove glutealnog mišića tijekom istog posjeta.

Injekcija za nastavak liječenja (doza od 400 mg, što odgovara količini od 2 ml)

Nakon primjene početne injekcije, doza lijeka Vocabria za nastavak injekcijske terapije je jedna intramuskularna injekcija od 400 mg jednom mjesečno. Injekcije lijeka Vocabria i rilpivirina treba primijeniti u različite dijelove glutealnog mišića tijekom istog posjeta. Bolesnicima se injekcije mogu primijeniti do 7 dana prije ili nakon datuma primjene predviđenog rasporedom primjene injekcija od 400 mg jednom mjesečno.

Tablica 2 Preporučeni raspored liječenja intramuskularnim injekcijama jednom mjesečno

	INJEKCIJA ZA POČETAK LIJEČENJA	INJEKCIJA ZA NASTAVAK LIJEČENJA
Lijek	Uvesti injekcijsku terapiju posljednjeg dana trenutne antiretrovirusne terapije ili uvodnog peroralnog liječenja (ako se koristi)	Mjesec dana nakon injekcije za početak liječenja, a zatim jednom mjesečno
Vocabria	600 mg	400 mg
Rilpivirin	900 mg	600 mg

Primjena svaka 2 mjeseca

Injekcije za početak liječenja – u razmaku od mjesec dana (600 mg)

Preporučena doza Vocabria injekcije je jedna intramuskularna injekcija od 600 mg, koja se primjenjuje posljednjeg dana trenutne antiretrovirusne terapije ili uvodnog peroralnog liječenja.

Mjesec dana kasnije treba primijeniti još jednu intramuskularnu injekciju lijeka Vocabria od 600 mg. Bolesnici drugu injekciju za početak liječenja od 600 mg mogu primiti do 7 dana prije ili nakon predviđenog datuma primjene.

Injekcije lijeka Vocabria i rilpivirina treba primijeniti u različite dijelove glutealnog mišića tijekom istog posjeta.

Injekcije za nastavak liječenja – u razmaku od 2 mjeseca (600 mg)

Nakon primjene početnih injekcija, preporučena doza lijeka Vocabria za nastavak injekcijske terapije je jedna intramuskularna injekcija od 600 mg koja se primjenjuje svaka 2 mjeseca. Injekcije lijeka Vocabria i rilpivirina treba primijeniti u različite dijelove glutealnog mišića tijekom istog posjeta. Bolesnicima se injekcije mogu primijeniti do 7 dana prije ili nakon datuma primjene prema rasporedu liječenja injekcijama od 600 mg svaka 2 mjeseca.

Tablica 3 Preporučeni raspored liječenja intramuskularnim injekcijama svaka 2 mjeseca

	INJEKCIJE ZA POČETAK LIJEČENJA	INJEKCIJE ZA NASTAVAK LIJEČENJA
Lijek	Uvesti injekcijsku terapiju posljednjeg dana trenutne antiretrovirusne terapije ili uvodnog peroralnog liječenja (ako se koristi). Mjesec dana nakon toga treba primijeniti drugu injekciju za početak liječenja.	Dva mjeseca nakon zadnje injekcije za početak liječenja i svaka 2 mjeseca nadalje
Vocabria	600 mg	600 mg
Rilpivirin	900 mg	900 mg

Preporučeno doziranje kod prelaska s primjene jednom mjesečno na primjenu svaka 2 mjeseca
Bolesnici koji prelaze s primjene injekcija za nastavak liječenja jednom mjesečno na primjenu svaka 2 mjeseca moraju primiti jednu intramuskularnu injekciju kabotegravira od 600 mg mjesec dana nakon posljednje injekcije od 400 mg, a zatim liječenje nastaviti dozom od 600 mg svaka 2 mjeseca.

Preporučeno doziranje kod prelaska s primjene svaka 2 mjeseca na primjenu jednom mjesečno
Bolesnici koji prelaze s primjene injekcija za nastavak liječenja svaka 2 mjeseca na primjenu jednom mjesečno moraju primiti jednu intramuskularnu injekciju kabotegravira od 400 mg 2 mjeseca nakon posljednje injekcije od 600 mg, a zatim liječenje nastaviti dozom od 400 mg jednom mjesečno.

Propuštene doze

Bolesnike koji propuste dogovoren termin za primjenu injekcije treba ponovno klinički ocijeniti kako bi se utvrdilo je li nastavak liječenja za njih i dalje prikladan. Za preporuke za doziranje nakon propuštene injekcije vidjeti tablice 4 i 5.

Propuštena injekcija kod primjene jednom mjesečno

Ako bolesnik planira propustiti predviđeni posjet radi primjene injekcije za više od 7 dana od dogovorenog termina, može uzimati peroralnu terapiju (jednu tabletu kabotegravira od 30 mg i jednu tabletu rilpivirina od 25 mg jedanput na dan) kao zamjenu za najviše 2 uzastopne mjesečne injekcije. Dostupni su ograničeni podaci o premošćujućoj peroralnoj terapiji drugim antiretrovirusnim režimima koji dovode do potpune virusne supresije (najčešće utemeljenima na inhibitoru integraze), vidjeti dio 5.1. Za peroralnu terapiju dulju od dva mjeseca preporučuje se primjena nekog drugog peroralnog režima.

Prvu dozu peroralne terapije treba uzeti mjesec dana (+/- 7 dana) nakon posljednjih injekcijskih doza lijeka Vocabria i rilpivirina. Primjenu injekcijskih doza treba nastaviti na dan dovršetka peroralne terapije, u skladu s preporukama u tablici 4.

Tablica 4 Preporuke za doziranje lijeka Vocabria nakon propuštenih injekcija ili oralne terapije u bolesnika koji injekcije primaju jednom mjesečno

Vrijeme od posljednje injekcije	Preporuka
≤ 2 mjeseca:	Nastaviti injekcijsku terapiju dozom od 400 mg jednom mjesečno što je prije moguće.
> 2 mjeseca:	Ponovno primijeniti početnu dozu od 600 mg, a zatim nastaviti liječenje injekcijom od 400 mg jednom mjesečno.

Propuštena injekcija kod primjene svaka 2 mjeseca

Ako bolesnik planira propustiti posjet radi primjene injekcije lijeka Vocabria za više od 7 dana od dogovorenog termina, može uzimati peroralnu terapiju (jednu tabletu kabotegravira od 30 mg i jednu tabletu rilpivirina od 25 mg jedanput na dan) kao zamjenu za jednu injekciju kod primjene svaka 2 mjeseca. Dostupni su ograničeni podaci o premošćujućoj peroralnoj terapiji drugim antiretrovirusnim režimima koji dovode do potpune virusne supresije (najčešće utemeljenima na inhibitoru integraze), vidjeti dio 5.1. Za peroralnu terapiju dulju od dva mjeseca preporučuje se primjena nekog drugog peroralnog režima.

Prvu dozu peroralne terapije treba uzeti dva mjeseca (+/- 7 dana) nakon posljednjih injekcijskih doza kabotegravira i rilpivirina. Primjenu injekcija treba nastaviti na dan dovršetka peroralne terapije, u skladu s preporukama u tablici 5.

Tablica 5 Preporuke za doziranje lijeka Vocabria injekcije nakon propuštenih injekcija ili peroralne terapije u bolesnika koji injekcije primaju svaka 2 mjeseca

Propuštena injekcija	Vrijeme od posljednje injekcije	Preporuka (sve su injekcije volumena 3 ml)
2. injekcija	≤ 2 mjeseca	Nastaviti injekcijsku terapiju dozom od 600 mg što je prije moguće i zatim slijediti raspored primjene injekcija svaka 2 mjeseca.
	> 2 mjeseca	Ponovno primijeniti početnu dozu od 600 mg, a mjesec dana kasnije i drugu injekciju za početak liječenja od 600 mg. Nakon toga slijediti raspored primjene injekcija svaka 2 mjeseca.
3. ili kasnija injekcija	≤ 3 mjeseca	Nastaviti injekcijsku terapiju dozom od 600 mg što je prije moguće i zatim slijediti raspored primjene injekcija svaka 2 mjeseca.
	> 3 mjeseca	Ponovno primijeniti početnu dozu od 600 mg, a mjesec dana kasnije i drugu injekciju za početak liječenja od 600 mg. Nakon toga slijediti raspored primjene injekcija svaka 2 mjeseca.

Starije osobe

Nije potrebno prilagođavati dozu u starijih bolesnika. Dostupni su ograničeni podaci o primjeni kabotegravira u bolesnika u dobi od 65 ili više godina (vidjeti dio 5.2).

Oštećenje bubrežne funkcije

Nije potrebno prilagođavati dozu u bolesnika s blagim (klirens kreatinina ≥ 60 i < 90 ml/min), umjerenim (klirens kreatinina ≥ 30 i < 60 ml/min) ili teškim oštećenjem bubrežne funkcije (klirens kreatinina ≥ 15 i < 30 ml/min i bez dijalize [vidjeti dio 5.2]). Kabotegravir se nije ispitivao u bolesnika u završnom stadiju bubrežne bolesti ni onih liječenih bubrežnom nadomjesnom terapijom. Budući da se više od 99% kabotegravira vezuje za proteine, ne očekuje se da će dijaliza izmijeniti izloženost kabotegraviru. Ako se daje bolesniku koji prima bubrežnu nadomjesnu terapiju, kabotegravir treba primjenjivati uz oprez.

Oštećenje jetrene funkcije

Nije potrebno prilagođavati dozu u bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem jetrene funkcije (Child-Pugh stadij A ili B). Kabotegravir se nije ispitivao u bolesnika s teškim oštećenjem jetrene funkcije (Child-Pugh stadij C [vidjeti dio 5.2]). Ako se daje bolesniku s teškim oštećenjem jetrene funkcije, kabotegravir treba primjenjivati uz oprez.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost lijeka Vocabria u djece mlađe od 12 godina i adolescenata tjelesne težine manje od 35 kg nisu ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Način primjene

Za intramuskularnu primjenu. Potreban je oprez kako bi se izbjeglo nehotično injiciranje u krvnu žilu.

Za upute za primjenu vidjeti dio „Upute za uporabu” u uputi o lijeku. Prilikom pripreme suspenzije za injekciju potrebno je pažljivo slijediti te upute kako bi se izbjeglo istjecanje lijeka.

Injekcija lijeka Vocabria uvijek se mora primijeniti zajedno s injekcijom rilpivirina. Redoslijed primjene injekcija nije važan.

Kod primjene injekcije lijeka Vocabria zdravstveni radnici trebaju uzeti u obzir bolesnikov indeks tjelesne mase (ITM) kako bi bili sigurni da je igla dovoljno duga da dođe do glutealnog mišića.

Bočicu treba čvrsto držati i snažno tresti punih 10 sekundi. Bočicu zatim treba preokrenuti i provjeriti izgled suspenzije. Mora izgledati jednolično. Ako suspenzija nije jednolična, bočicu treba ponovno protresti. Maleni zračni mjehurići normalna su pojava.

Injekcije se moraju primijeniti u ventroglutealno (preporučeno) ili dorzoglutealno područje.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1

Istodobna primjena s rifampicinom, rifapentinom, karbamazepinom, okskarbazepinom, fenitoinom ili fenobarbitalom (vidjeti dio 4.5).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Rizik od rezistencije nakon prekida liječenja

Da bi se minimizirao rizik od razvoja virusne rezistencije, neophodno je najkasnije mjesec dana nakon posljednje injekcije lijeka Vocabria kod primjene jednom mjesečno, odnosno najkasnije dva mjeseca nakon posljednje injekcije lijeka Vocabria kod primjene svaka 2 mjeseca, uvesti neki drugi antiretrovirusni režim koji dovodi do potpune virusne supresije.

Ako se sumnja na virološki neuspjeh, zamjenski režim liječenja treba uvesti što prije.

Dugodjelujuća svojstva Vocabria injekcija

Rezidualne koncentracije kabotegravira mogu se zadržati u sistemske cirkulaciji bolesnika tijekom duljeg razdoblja (do 12 mjeseci ili dulje) pa liječnici trebaju uzeti u obzir dugodjelujuća svojstva Vocabria injekcija kod prekida liječenja tim lijekom (vidjeti dijelove 4.5, 4.6, 4.7 i 4.9).

Početni faktori povezani s virološkim neuspjehom

Prije uvođenja ovog režima treba uzeti u obzir da multivarijatne analize ukazuju na to da bi kombinacija najmanje dvaju od sljedećih početnih faktora mogla biti povezana s povećanim rizikom od virološkog neuspjeha: mutacije koje uzrokuju rezistenciju na rilpivirin u anamnezi, HIV-1 podtipa A6/A1 ili $ITM \geq 30 \text{ kg/m}^2$. Dostupni podaci ukazuju na to da se virološki neuspjeh javlja češće kad se ti bolesnici liječe prema režimu primjene svaka 2 mjeseca u odnosu na režim primjene jednom mjesečno. U bolesnika s nepotpunom ili nesigurnom terapijskom anamnezom u kojih nisu provedene analize rezistencije prije liječenja preporučuje se oprez ako je $ITM \geq 30 \text{ kg/m}^2$ ili je prisutan HIV-1 podtipa A6/A1 (vidjeti dio 5.1).

Teške kožne nuspojave (engl. *severe cutaneous adverse reactions*, SCAR)

Teške kožne nuspojave, Stevens-Johnsonov sindrom (SJS) i toksična epidermalna nekroliza (TEN), koje mogu biti opasne za život ili smrtonosne, prijavljene su vrlo rijetko u vezi s liječenjem kabotegravirom.

U trenutku propisivanja lijeka bolesnike je potrebno obavijestiti o znakovima i simptomima te ih pomno pratiti radi moguće pojave kožnih reakcija. Ako se pojave znakovi i simptomi koji ukazuju na te reakcije, potrebno je odmah prekinuti primjenu kabotegravira i razmotriti zamjensko liječenje (kako je prikladno). Ako se u bolesnika tijekom primjene kabotegravira razviju ozbiljne reakcije kao što su SJS ili TEN, liječenje kabotegravirom se u tog bolesnika ne smije ni u kojem trenutku ponovno započeti.

Reakcije preosjetljivosti

Reakcije preosjetljivosti prijavljene su kod primjene inhibitora integraze, uključujući kabotegravir. Te su se reakcije manifestirale osipom, sustavnim simptomima te ponekad poremećajem funkcije organa, uključujući oštećenje jetre. Potrebno je odmah prekinuti primjenu lijeka Vocabria i drugih suspektnih lijekova ako se razviju znakovi ili simptomi preosjetljivosti (uključujući, između ostaloga, težak osip ili osip praćen vrućicom, opću malaksalost, umor, bolove u mišićima ili zglobovima, mjehure na koži, lezije u usnoj šupljini, konjunktivitis, edem lica, hepatitis, eozinofiliju ili angioedem). Treba pratiti klinički status, uključujući jetrene aminotransferaze, te uvesti odgovarajuće liječenje (vidjeti dio 4.2, odlomak „Dugodjelujuća svojstva Vocabria injekcija” te dijelove 4.8 i 5.1).

Hepatotoksičnost

Kod ograničenog broja bolesnika liječenih lijekom Vocabria prijavljena je hepatotoksičnost, neovisno o otprije postojećoj jetrenoj bolesti (vidjeti dio 4.8). Uvodno peroralno liječenje kabotegravirom primijenjeno je u kliničkim ispitivanjima kako bi pomoglo utvrditi koji bi bolesnici mogli biti izloženi riziku hepatotoksičnosti.

Preporučuje se praćenje biokemijskih parametara jetrene funkcije, a u slučaju sumnje na hepatotoksičnost liječenje lijekom Vocabria treba prekinuti (vidjeti odlomak „Dugodjelujuća svojstva Vocabria injekcija”).

Istodobna infekcija HBV-om/HCV-om

U ispitivanja lijeka Vocabria nisu se uključivali bolesnici s istodobnom infekcijom virusom hepatitisa B. Ne preporučuje se uvoditi lijek Vocabria bolesnicima s istodobnom infekcijom virusom hepatitisa B. Liječnici trebaju pogledati trenutne smjernice za liječenje HIV infekcije u bolesnika s istodobnom infekcijom virusom hepatitisa B.

Dostupni su ograničeni podaci o primjeni u bolesnika s istodobnom infekcijom virusom hepatitisa C. U bolesnika s istodobnom infekcijom virusom hepatitisa C preporučuje se praćenje jetrene funkcije.

Interakcije s drugim lijekovima

Potreban je oprez pri propisivanju lijeka Vocabria za injekcijsku primjenu zajedno s lijekovima koji mogu smanjiti izloženost tom lijeku (vidjeti dio 4.5).

Ne preporučuje se istodobna primjena Vocabria injekcija s rifabutinom (vidjeti dio 4.5).

Sindrom imunološke reaktivacije

U bolesnika s HIV infekcijom i teškom imunodeficijencom u trenutku uvođenja kombinirane antiretrovirusne terapije može se razviti upalna reakcija na asimptomatske ili rezidualne oportunističke patogene te uzrokovati ozbiljna klinička stanja ili pogoršanje simptoma. Takve su se reakcije obično javljale unutar prvih nekoliko tjedana ili mjeseci nakon uvođenja kombinirane antiretrovirusne terapije. Relevantni primjeri su citomegalovirusni retinitis, generalizirane i/ili žarišne mikobakterijske

infekcije i pneumonija čiji je uzročnik *Pneumocystis jirovecii*. Treba ocijeniti svaki upalni simptom i po potrebi započeti liječenje. U uvjetima imunološke rekonstitucije prijavljeni su i autoimuni poremećaji (poput Gravesove bolesti autoimunog hepatitisa); međutim, prijavljeno vrijeme do njihove pojave je različito, pa se ti događaji mogu javiti i mjesecima nakon uvođenja liječenja.

Oportunističke infekcije

Bolesnike treba upozoriti da liječenje lijekom Vocabria ili bilo kojim drugim antiretrovirusnim lijekom ne može izliječiti HIV infekciju, zbog čega se i dalje mogu javljati oportunističke infekcije i druge komplikacije povezane s HIV infekcijom. Stoga bolesnici moraju biti pod strogim kliničkim nadzorom liječnika s iskustvom u liječenju tih bolesti povezanih s HIV infekcijom.

Pomoćne tvari

Ovaj lijek sadrži polisorbit 20 (vidjeti dio 2), koji može uzrokovati alergijske reakcije.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Budući da su Vocabria injekcije indicirane za liječenje HIV-1 infekcije u kombinaciji s injekcijama rilpivirina, treba pročitati informacije o lijeku za rilpivirin injekcije za interakcije povezane s tim lijekom.

Učinak drugih lijekova na farmakokinetiku kabotegravira

Kabotegravir se prvenstveno metabolizira djelovanjem uridin difosfat glukuronoziltransferaze (UGT) 1A1, a u manjoj mjeri i djelovanjem UGT1A9. Očekuje se da će lijekovi koji su snažni induktori UGT1A1 ili UGT1A9 sniziti plazmatske koncentracije kabotegravira i tako smanjiti njegovu djelotvornost (vidjeti dio 4.3 i tablicu 6 u nastavku). U slabih metabolizatora UGT1A1, kod kojih dolazi do maksimalne kliničke inhibicije UGT1A1, srednja vrijednost AUC, C_{max} i C_{tau} oralnog kabotegravira povećala se za do 1,5 puta. Utjecaj inhibitora UGT1A1 mogao bi biti malo izraženiji; međutim, s obzirom na sigurnosne granične vrijednosti kabotegravira, ne očekuje se da će to povećanje biti klinički relevantno. Stoga se ne preporučuje prilagođavati dozu lijeka Vocabria u prisutnosti inhibitora UGT1A1 (npr. atazanavira, erlotiniba, sorafeniba).

Kabotegravir je supstrat P-glikoproteina (P-gp) i proteina rezistencije raka dojke (engl. *breast cancer resistance protein*, BCRP); međutim, zbog njegove visoke permeabilnosti ne očekuje se promjena apsorpcije kad se primjenjuje istodobno s inhibitorima P-gp-a ili BCRP-a.

Učinak kabotegravira na farmakokinetiku drugih lijekova

In vivo kabotegravir nije utjecao na midazolam, probni supstrat enzima 3A4 citokroma P450 (CYP3A4). *In vitro* kabotegravir nije inducirao CYP1A2, CYP2B6 ni CYP3A4.

Kabotegravir je *in vitro* inhibirao prijenosnike organskih aniona (engl. *organic anion transporter*, OAT) 1 ($IC_{50} = 0,81 \mu M$) i 3 ($IC_{50} = 0,41 \mu M$). Stoga se preporučuje oprez pri istodobnoj primjeni lijekova uskog terapijskog indeksa koji su supstrati OAT1/3 (npr. metotreksata).

Injekcije lijeka Vocabria i rilpivirina namijenjene su za primjenu kao cjelovit režim za liječenje HIV-1 infekcije i ne smiju se primjenjivati s drugim antiretrovirusnim lijekovima za liječenje HIV infekcije. Sljedeće informacije o interakcijama s drugim antiretrovirusnim lijekovima navode se za slučaj da se prekine primjena injekcija lijeka Vocabria ili rilpivirina i da treba uvesti neku drugu antivirusnu terapiju (vidjeti dio 4.4). S obzirom na profil djelovanja *in vitro* i profil kliničkih interakcija s drugim lijekovima, ne očekuje se da će kabotegravir izmijeniti koncentracije drugih antiretrovirusnih lijekova, uključujući inhibitore proteaze, nukleozidne inhibitore reverzne transkriptaze, nenukleozidne inhibitore reverzne transkriptaze, inhibitore integraze, inhibitore ulaska u stanicu ili ibalizumab.

Nisu provedena ispitivanja interakcija između injekcijskog kabotegravira i drugih lijekova. Podaci o interakcijama s drugim lijekovima navedeni u tablici 6 proizlaze iz ispitivanja oralnog kabotegravira (povećanje je označeno kao '↑', smanjenje kao '↓', stanje bez promjene kao '↔', površina ispod krivulje koncentracija-vrijeme kao 'AUC', maksimalna zabilježena koncentracija kao 'C_{max}', a koncentracija na kraju intervala doziranja kao 'C_τ').

Tablica 6 Interakcije s drugim lijekovima

Lijekovi prema terapijskim područjima	Interakcija Promjena geometrijske srednje vrijednosti (%)	Preporuke za istodobnu primjenu
<i>Antivirusni lijekovi za HIV-1 infekciju</i>		
Nenukleozidni inhibitor reverzne transkriptaze: Etravirin	kabotegravir ↔ AUC ↑ 1% C _{max} ↑ 4% C _τ ↔ 0%	Etravirin nije značajno izmijenio plazmatsku koncentraciju kabotegravira. Nije potrebno prilagođavati dozu lijeka Vocabria pri uvođenju injekcijske terapije nakon primjene etravirina.
Nenukleozidni inhibitor reverzne transkriptaze: Rilpivirin	kabotegravir ↔ AUC ↑ 12% C _{max} ↑ 5% C _τ ↑ 14% rilpivirin ↔ AUC ↓ 1% C _{max} ↓ 4% C _τ ↓ 8%	Rilpivirin nije značajno izmijenio plazmatsku koncentraciju kabotegravira. Nije potrebno prilagođavati dozu lijeka Vocabria za injekcijsku primjenu pri istodobnoj primjeni s rilpivirinom.
<i>Antikonvulzivi</i>		
Karbamazepin Okskarbazepin Fenitoin Fenobarbital	kabotegravir ↓	Metabolički induktori mogli bi značajno sniziti plazmatsku koncentraciju kabotegravira. Istodobna primjena je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3).
<i>Antimikobakterijski lijekovi</i>		
Rifampicin	kabotegravir ↓ AUC ↓ 59% C _{max} ↓ 6%	Rifampicin je značajno snizio plazmatsku koncentraciju kabotegravira, što će vjerojatno dovesti do gubitka terapijskog učinka. Budući da nisu ustanovljene preporuke za doziranje kod istodobne primjene lijeka Vocabria s rifampicinom, istodobna primjena lijeka Vocabria i rifampicina je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3).
Rifapentin	kabotegravir ↓	Rifapentin bi mogao značajno sniziti plazmatske koncentracije kabotegravira. Istodobna primjena je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3).
Rifabutin	kabotegravir ↓ AUC ↓ 21% C _{max} ↓ 17% C _τ ↓ 26%	Rifabutin bi mogao sniziti plazmatsku koncentraciju kabotegravira. Istodobnu primjenu treba izbjegavati.

<i>Oralni kontraceptivi</i>		
Etinilestradiol (EE) / levonorgestrel (LNG)	EE ↔ AUC ↑ 2% C _{max} ↓ 8% C _τ ↔ 0%	Kabotegravir nije značajno izmijenio plazmatske koncentracije etinilestradiola i levonorgestrela u klinički važnoj mjeri. Nije potrebno prilagođavati dozu oralnih kontraceptiva pri istodobnoj primjeni s lijekom Vocabria.
	LNG ↔ AUC ↑ 12% C _{max} ↑ 5% C _τ ↑ 7%	

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Postoje ograničeni podaci o primjeni kabotegravira u trudnica. Nije poznat učinak lijeka Vocabria na trudnoću u ljudi.

Kabotegravir nije bio teratogen kad se ispitivao na skotnim ženjkama štakora i kunića, ali su kod razina izloženosti većih od onih koje se postižu terapijskom dozom zabilježeni toksični učinci na reprodukciju životinja (vidjeti dio 5.3). Nije poznat značaj za trudnoću u ljudi.

Ne preporučuje se primjena injekcija lijeka Vocabria tijekom trudnoće, osim ako očekivana korist opravdava mogući rizik za plod.

Utvrđena je prisutnost kabotegravira u sistemske cirkulaciji tijekom razdoblja do 12 mjeseci ili više nakon primjene injekcije (vidjeti dio 4.4).

Dojenje

Na temelju podataka iz ispitivanja na životinjama, očekuje se da će se kabotegravir izlučivati u majčino mlijeko, premda to nije potvrđeno u ljudi. Kabotegravir može biti prisutan u majčinom mlijeku tijekom razdoblja do 12 mjeseci ili dulje nakon posljednje injekcije kabotegravira.

Preporučuje se da žene koje žive s HIV-om ne doje svoju dojenčad kako bi se izbjegao prijenos HIV-a.

Plodnost

Nema podataka o učincima kabotegravira na plodnost muškaraca ili žena. Ispitivanja na životinjama nisu ukazala ni na kakve učinke kabotegravira na plodnost mužjaka ili ženki (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Bolesnike treba upozoriti da su tijekom liječenja Vocabria injekcijama prijavljeni omaglica, umor i somnolencija. Kad se razmatra bolesnikova sposobnost upravljanja vozilima ili rada sa strojevima, treba imati na umu kliničko stanje bolesnika i profil nuspojava lijeka Vocabria za injekcijsku primjenu.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće prijavljene nuspojave bile su reakcije na mjestu injiciranja, glavobolja i pireksija⁵. Teške kožne nuspojave SJS i TEN prijavljene su u vezi s liječenjem kabotegravirom (vidjeti dio 4.4).

Tablični prikaz nuspojava

Nuspojave utvrđene kod primjene kabotegravira ili rilpivirina navedene su u tablici 7 prema klasifikaciji organskih sustava i učestalosti. Učestalost je definirana kao vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$).

Tablica 7 Tablični prikaz nuspojava¹

MedDRA klasifikacija organskih sustava	Učestalost	Nuspojave lijeka Vocabria + rilpivirina
Poremećaji imunološkog sustava	manje često	preosjetljivost*
Psihijatrijski poremećaji	često	depresija anksioznost neuobičajeni snovi nesanica
	manje često	pokušaj suicida; suicidalne ideacije (osobito u bolesnika s već postojećom psihijatrijskom bolešću u anamnezi)
Poremećaji živčanog sustava	vrlo često	glavobolja
	često	omaglica
	manje često	somnolencija vazovagalne reakcije (na injekcije)
Poremećaji probavnog sustava	često	mučnina povraćanje bol u abdomenu ² flatulencija proljev
Poremećaji jetre i žuči	manje često	hepatotoksičnost
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	često	osip ³
	manje često	urtikarija* angioedem*
	vrlo rijetko	Stevens-Johnsonov sindrom*, toksična epidermalna nekroliza*
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	često	mialgija
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	vrlo često	reakcije na mjestu injiciranja (bol ⁴ i nelagoda, nodul, induracija) pireksija ⁵

	često	reakcije na mjestu injiciranja (oticanje, eritem, pruritus, stvaranje modrica, toplina, hematoma) umor astenija malaksalost
	manje često	reakcije na mjestu injiciranja (celulitis, apsces, anestezija, krvarenje, promjena boje kože)
Pretrage	često	povećanje tjelesne težine
	manje često	povišene vrijednosti transaminaza povišene vrijednosti bilirubina u krvi

¹ Učestalost utvrđenih nuspojava temelji se na svim prijavljenim slučajevima te nije ograničena samo na one kod kojih je ispitivač utvrdio barem moguću povezanost s lijekom.

² Bol u abdomenu uključuje sljedeće objedinjene MedDRA preferirane pojmove: bol u abdomenu, bol u gornjem dijelu abdomena.

³ Osip uključuje sljedeće objedinjene MedDRA preferirane pojmove: osip, eritemski osip, generalizirani osip, makularni osip, makulopapularni osip, morbiliformni osip, papularni osip, pruritički osip.

⁴ U rijetkim slučajevima može dovesti do privremenog poremećaja hoda.

⁵ Pireksija uključuje sljedeće objedinjene MedDRA preferirane pojmove: osjećaj vrućine, povišena tjelesna temperatura. Većina slučajeva pireksije prijavljena je unutar tjedan dana od injekcije.

* Vidjeti dio 4.4.

Ukupan sigurnosni profil u 96. i 124. tjednu u ispitivanju FLAIR bio je u skladu s onim zabilježenim u 48. tjednu, bez utvrđenih novih sigurnosnih nalaza. U produžetku ispitivanja FLAIR, kod započinjanja injekcijske terapije lijekom Vocabria i rilpivirinom uz izravno uvođenje injekcijske terapije bez uvodnog peroralnog liječenja, nisu utvrđeni nikakvi novi sigurnosni problemi povezani s izostavljanjem uvodnog peroralnog liječenja (vidjeti dio 5.1).

Opis odabranih nuspojava

Lokalne reakcije na mjestu injiciranja

Do 1% ispitanika prekinulo je liječenje lijekom Vocabria plus rilpivirinom zbog reakcija na mjestu injiciranja. Kod primjene jednom mjesečno, do 84% ispitanika prijavilo je reakcije na mjestu injiciranja; od ukupno 30 393 injekcije prijavljeno je 6815 reakcija na mjestu injiciranja. Kod primjene svaka 2 mjeseca, 76% bolesnika prijavilo je reakcije na mjestu injiciranja; od ukupno 8470 injekcija prijavljeno je 2507 reakcija na mjestu injiciranja.

Reakcije na mjestu injiciranja u načelu su bile blage (1. stupnja u 70 – 75% ispitanika) ili umjerene (2. stupnja u 27 – 36% ispitanika). U 3 – 4% ispitanika zabilježene su teške (3. stupnja) reakcije na mjestu injiciranja. Medijan trajanja svih reakcija na mjestu injiciranja iznosio je 3 dana. Postotak ispitanika koji su prijavljivali reakcije na mjestu injiciranja smanjivao se s vremenom.

Povećanje tjelesne težine

U ispitanika iz ispitivanja FLAIR i ATLAS koji su primali lijek Vocabria plus rilpivirin u 48. tjednu zabilježeno je povećanje tjelesne težine za 1,5 kg (medijan), dok je u ispitanika koji su nastavili liječenje dotadašnjim antiretrovirusnim režimom medijan povećanja tjelesne težine iznosio 1 kg (analiza objedinjenih podataka). U pojedinačnim ispitivanjima FLAIR i ATLAS medijan povećanja tjelesne težine u skupinama koje su primale lijek Vocabria plus rilpivirin iznosio je 1,3 kg odnosno 1,8 kg, dok je u onima koje su nastavile primati dotadašnji antiretrovirusni režim iznosio 1,5 kg odnosno 0,3 kg.

U 48. tjednu ispitivanja ATLAS-2M medijan povećanja tjelesne težine iznosio je 1,0 kg i u skupini koja je primala lijek Vocabria plus rilpivirin jednom mjesečno i u onoj koja je tu kombinaciju primala svaka 2 mjeseca.

Promjene biokemijskih laboratorijskih parametara

Kod liječenja lijekom Vocabria plus rilpivirinom opažena su mala, neprogresivna povišenja vrijednosti ukupnog bilirubina (bez kliničke žutice). Te se promjene ne smatraju klinički relevantnima jer su vjerojatno odraz kompeticije kabotegravira i nekonjugiranog bilirubina za zajednički put klirensa (UGT1A1).

U ispitanika koji su u kliničkim ispitivanjima primali lijek Vocabria plus rilpivirin opažene su povišene vrijednosti transaminaza (alanin transaminaze [ALT]/aspartat transaminaze [AST]). Te su se povišene vrijednosti prvenstveno pripisivale akutnom virusnom hepatitisu. Nekoliko je ispitanika koji su primali peroralnu terapiju imalo povišene vrijednosti transaminaza koje su pripisane sumnji na hepatotoksičnost povezanu s lijekom; te su se promjene povukle nakon prekida liječenja (vidjeti dio 4.4).

Tijekom kliničkih ispitivanja lijeka Vocabria plus rilpivirina opažene su povišene vrijednosti lipaza; incidencija povišenja vrijednosti lipaza 3. i 4. stupnja bila je veća uz lijek Vocabria plus rilpivirin nego uz dotadašnji antiretrovirusni režim. Ta su povišenja načelno bila asimptomatska i nisu dovela do prekida liječenja lijekom Vocabria plus rilpivirinom. U ispitivanju ATLAS-2M prijavljen je jedan slučaj pankreatitisa sa smrtnim ishodom, koji je bio praćen povišenjem vrijednosti lipaze 4. stupnja i ometajućim faktorima (uključujući pankreatitis u anamnezi) i za koji se nije mogla isključiti uzročna povezanost s injekcijskim režimom.

Pedijatrijska populacija

Na temelju podataka iz analiza provedenih u 16. tjednu (kohorta 1C; n = 30) i 24. tjednu (kohorta 2; n = 144) ispitivanja MOCHA (IMPAACT 2017) nisu zabilježeni novi sigurnosni problemi u adolescenata (u dobi od najmanje 12 godina i tjelesne težine od najmanje 35 kg) u odnosu na sigurnosni profil utvrđen u odraslih.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u [Dodatku V](#).**

4.9 Predoziranje

Ne postoji specifično liječenje za predoziranje lijekom Vocabria. Ako dođe do predoziranja, bolesnika treba liječiti potpuno te po potrebi uvesti odgovarajući nadzor.

Poznato je da se kabotegravir u velikoj mjeri vezuje za proteine u plazmi pa nije vjerojatno da će dijaliza pridonijeti uklanjanju lijeka iz tijela. Pri liječenju predoziranja injekcijama lijeka Vocabria treba uzeti u obzir dugotrajnu izloženost lijeku nakon injiciranja.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Lijekovi za liječenje sistemskih virusnih infekcija, inhibitori integraze, ATK oznaka: J05AJ04.

Mehanizam djelovanja

Kabotegravir inhibira integrazu HIV-a vezanjem za aktivno mjesto integraze i blokiranjem koraka prijenosa lanca u sklopu integracije retrovirusne deoksiribonukleinske kiseline (DNA), koji je ključan za ciklus replikacije HIV-a.

Farmakodinamički učinci

Antivirusna aktivnost u staničnoj kulturi

Kabotegravir je pokazao antivirusnu aktivnost protiv laboratorijskih sojeva virusa HIV-1 divljeg tipa, uz srednju vrijednost koncentracije kabotegravira potrebnu za smanjenje virusne replikacije za 50% (EC_{50}) od 0,22 nM u mononuklearnim stanicama periferne krvi, 0,74 nM u stanicama 293T te 0,57 nM u stanicama MT-4. Kabotegravir je u staničnoj kulturi pokazao antivirusnu aktivnost protiv panela od 24 klinička izolata HIV-1 (po 3 izolata podtipa A, B, C, D, E, F i G iz skupine M te 3 izolata iz skupine O) uz vrijednosti EC_{50} za HIV-1 u rasponu od 0,02 nM do 1,06 nM. Vrijednosti EC_{50} kabotegravira protiv triju kliničkih izolata virusa HIV-2 kretale su se u rasponu od 0,10 nM do 0,14 nM. Nema dostupnih kliničkih podataka za bolesnike s HIV-2 infekcijom.

Antivirusna aktivnost u kombinaciji s drugim lijekovima

Nijedan lijek s inherentnom aktivnošću protiv HIV-a nije djelovao antagonistički na antiretrovirusnu aktivnost kabotegravira (ocjene su provedene *in vitro* u kombinaciji s rilpivirinom, lamivudinom, tenofovirom i emtricitabinom).

Rezistencija in vitro

Izolacija iz HIV-1 divljeg tipa i aktivnost protiv rezistentnih sojeva: Tijekom 112-dnevne pasaže soja IIIB nisu opaženi virusi za koje se EC_{50} kabotegravira povećao > 10 puta. Nakon pasaže HIV-1 divljeg tipa (s polimorfizmom T124A) u prisutnosti kabotegravira pojavile su se sljedeće mutacije integraze: Q146L (raspon faktora promjene: 1,3 – 4,6), S153Y (raspon faktora promjene: 2,8 – 8,4) i I162M (faktor promjene: 2,8). Kako je gore navedeno, detekcija T124A znači izdvajanje otprije postojeće manjinske varijante koja ne pokazuje diferencijalnu osjetljivost na kabotegravir. Nisu izdvojene aminokiselinske supstitucije u integraznoj regiji pri pasaži HIV-1 divljeg tipa (soj NL-342) u prisutnosti 6,4 nM kabotegravira tijekom razdoblja do 56. dana.

Među virusima s više mutacija najveći faktor promjene opažen je kod mutanata koji su sadržavali Q148K ili Q148R. Kombinacija mutacija E138K/Q148H smanjila je osjetljivost na kabotegravir 0,92 puta, dok je kombinacija E138K/Q148R smanjila osjetljivost na kabotegravir 12 puta, a E138K/Q148K čak 81 puta. Mutacije G140C/Q148R i G140S/Q148R smanjile su osjetljivost na kabotegravir 22 odnosno 12 puta. Iako mutacija N155H nije promijenila osjetljivost na kabotegravir, kombinacija N155H/Q148R smanjila ju je 61 puta. Druge višestruke mutacije koje su dovele do faktora promjene od 5 – 10 uključuju: T66K/L74M (faktor promjene: 6,3), G140S/Q148K (faktor promjene: 5,6), G140S/Q148H (faktor promjene: 6,1) i E92Q/N155H (faktor promjene: 5,3).

Rezistencija in vivo

Prema objedinjenim podacima iz ispitivanja FLAIR i ATLAS, broj ispitanika koji su zadovoljili kriterije za potvrđen virološki neuspjeh (engl. *Confirmed Virologic Failure*, CVF), bio je malen. Prema analizi objedinjenih podataka, zabilježeno je 7 slučajeva potvrđenog virološkog neuspjeha uz kabotegravir plus rilpivirin (7/591; 1,2%) te 7 slučajeva potvrđenog virološkog neuspjeha uz nastavak liječenja dotadašnjim antiretrovirusnim režimom (7/591; 1,2%). Tri ispitanika koja su doživjela potvrđen virološki neuspjeh uz kabotegravir plus rilpivirin u ispitivanju FLAIR i za koje su bili dostupni podaci o rezistenciji imala su podtip A1. Uz to, u 2 od ta 3 slučaja potvrđenog virološkog neuspjeha se tijekom liječenja pojavila supstitucija Q148R povezana s rezistencijom na inhibitore integraze, dok je u jednom od njih pronađena mutacija G140R praćena smanjenom fenotipskom osjetljivošću na kabotegravir. Sva 3 ispitanika s potvrđenim virološkim neuspjehom imala su jednu supstituciju povezanu s rezistencijom na rilpivirin (K101E, E138E/A/K/T ili E138K), a dvoje od njih pokazivalo je smanjenu fenotipsku osjetljivost na rilpivirin. Tri ispitanika koja su doživjela potvrđen virološki neuspjeh u ispitivanju ATLAS imala su podtipove A, A1 i AG. U jednog od ta tri ispitanika je pri utvrđivanju virološkog neuspjeha pronađena supstitucija N155H povezana s rezistencijom na

inhibitore integraze, praćena smanjenom fenotipskom osjetljivošću na kabotegravir. U sva tri ispitanika je pri utvrđivanju virološkog neuspjeha pronađena supstitucija povezana s rezistencijom na rilpivirin (E138A, E138E/K ili E138K) te su oni pokazivali smanjenu fenotipsku osjetljivost na rilpivirin. U dva od ta tri ispitanika s potvrđenim virološkim neuspjehom, mutacije povezane s rezistencijom na rilpivirin opažene pri utvrđivanju virološkog neuspjeha također su pronađene na početku ispitivanja u HIV-1 DNA u mononuklearnim stanicama periferne krvi. Sedmi ispitanik s potvrđenim virološkim neuspjehom (FLAIR) nikad nije primio injekciju.

Supstitucije povezane s rezistencijom na dugodjelujuće injekcije kabotegravira zabilježene u objedinjenim podacima iz ispitivanja ATLAS i FLAIR, bile su G140R (n = 1), Q148R (n = 2) i N155H (n = 1).

Tijekom 48 tjedana ispitivanja ATLAS-2M kriterije za potvrđen virološki neuspjeh zadovoljilo je 10 ispitanika: 8 ispitanika (1,5%) u skupini liječenoj svakih 8 tjedana te 2 ispitanika (0,4%) u skupini liječenoj svaka 4 tjedna. Osam ispitanika postiglo je kriterije za potvrđen virološki neuspjeh u 24. tjednu ili prije toga.

U skupini liječenoj svakih 8 tjedana je na početku ispitivanja 5 ispitanika imalo mutacije Y181Y/C + H221H/Y, Y188Y/F/H/L, Y188L, E138A ili E138E/A povezane s rezistencijom na rilpivirin, dok je 1 ispitanik imao mutaciju G140G/R povezanu s rezistencijom na kabotegravir (uz prethodno spomenute mutacije Y188Y/F/H/L povezane s rezistencijom na rilpivirin). U skupini liječenoj svakih 8 tjedana je u trenutku sumnje na virološki neuspjeh 6 ispitanika imalo mutacije povezane s rezistencijom na rilpivirin, od kojih se u 2 ispitanika između početka liječenja i sumnje na virološki neuspjeh pojavila i mutacija K101E, a u 1 ispitanika mutacija E138E/K. U 7 ispitanika faktor promjene za rilpivirin bio je iznad biološke granične vrijednosti te se kretao u rasponu od 2,4 do 15. Pet od 6 ispitanika sa supstitucijom povezanom s rezistencijom na rilpivirin također je imalo supstitucije povezane s rezistencijom na inhibitore prijenosa lanca integraze (engl. *integrase strand transfer inhibitor*, INSTI): N155H (n = 2); Q148R; Q148Q/R+N155N/H (n = 2). Supstitucija L74I, povezana s rezistencijom na INSTI, primijećena je u 4/7 ispitanika. U jednog ispitanika testiranje na genotipsku i fenotipsku rezistenciju na inhibitore integraze nije bilo uspješno, a za drugog ispitanika nisu bili dostupni podaci o fenotipskoj rezistenciji na kabotegravir. Faktori promjene za ispitanike liječene svakih 8 tjedana kretali su se od 0,6 do 9,1 za kabotegravir, od 0,8 do 2,2 za dolutegravir te od 0,8 do 1,7 za biktegravir.

U skupini liječenoj svaka 4 tjedna nijedan ispitanik nije na početku ispitivanja imao supstitucije povezane s rezistencijom na rilpivirin ili INSTI. Jedan je ispitanik imao supstituciju G190Q povezanu s rezistencijom na NNRTI, u kombinaciji s polimorfizmom V189I, također povezanim s rezistencijom na NNRTI. U trenutku sumnje na virološki neuspjeh jedan je ispitanik imao mutacije K101E + M230L povezane s rezistencijom na rilpivirin, koje su se pojavile tijekom liječenja, a kod drugog su se zadržale supstitucije G190Q + V189I povezane s rezistencijom na NNRTI, uz dodatak V179V/I. Oba su ispitanika pokazivala smanjenu fenotipsku osjetljivost na rilpivirin. Osim toga, oba su ispitanika u trenutku sumnje na virološki neuspjeh imala mutacije povezane s rezistencijom na INSTI, bilo Q148R + E138E/K ili N155N/H, a jedan je ispitanik imao smanjenu osjetljivost na kabotegravir. Nijedan od tih dvaju ispitanika nije imao supstituciju L74I povezanu s rezistencijom na INSTI. Faktori promjene za ispitanike liječene svaka 4 tjedana iznosili su 1,8 i 4,6 za kabotegravir, 1,0 i 1,4 za dolutegravir te 1,1 i 1,5 za biktegravir.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Odrasli

Djelotvornost kabotegravira plus rilpivirina ocjenjivala se u dvama randomiziranim, multicentričnim, aktivnim lijekom kontroliranim, otvorenim ispitivanjima neinferiornosti faze III s paralelnim skupinama pod nazivom FLAIR (ispitivanje 201584) i ATLAS (ispitivanje 201585). Primarna analiza provedena je nakon što su svi ispitanici dovršili posjet u 48. tjednu ili prijevremeno prekinuli sudjelovanje u ispitivanju.

Bolesnici s virološkom supresijom (postignutom prethodnim režimom utemeljenim na dolutegraviru tijekom 20 tjedana)

U ispitivanju FLAIR, 629 ispitanika s HIV-1 infekcijom koji prethodno nisu primali antiretrovirusnu terapiju (ART) primalo je tijekom 20 tjedana režim koji je sadržavao INSTI dolutegravir (dolutegravir/abakavir/lamivudin ili dolutegravir plus 2 druga nukleozidna inhibitora reverzne transkriptaze ako su ispitanici bili pozitivni na HLA-B*5701). Ispitanici koji su postigli virološku supresiju (HIV-1 RNA < 50 kopija/ml, n = 566) naknadno su bili randomizirani (1:1) za primanje kabotegravira plus rilpivirina ili nastavak liječenja dotadašnjim antiretrovirusnim režimom. Ispitanici randomizirani za primanje kabotegravira plus rilpivirina terapiju su započeli uvodnim peroralnim liječenjem jednom tabletom kabotegravira od 30 mg plus jednom tabletom rilpivirina od 25 mg jedanput na dan tijekom najmanje 4 tjedna, a zatim su primali injekcije kabotegravira (1. mjesec: injekcija od 600 mg; od 2. mjeseca nadalje: injekcija od 400 mg) plus injekcije rilpivirina (1. mjesec: injekcija od 900 mg; od 2. mjeseca nadalje: injekcija od 600 mg) jednom mjesečno tijekom dodatna 44 tjedna. Ispitivanje je trajalo 96 tjedana.

Bolesnici s virološkom supresijom (postignutom stabilnom prethodnom antiretrovirusnom terapijom tijekom najmanje 6 mjeseci)

U ispitivanju ATLAS, 616 ispitanika s HIV-1 infekcijom koji su prethodno primali antiretrovirusnu terapiju i postigli virološku supresiju (u trajanju od najmanje 6 mjeseci) (HIV-1 RNA < 50 kopija/ml) bilo je randomizirano (1:1) za primanje kabotegravira plus rilpivirina ili nastavak liječenja dotadašnjim antiretrovirusnim režimom. Ispitanici randomizirani za primanje kabotegravira plus rilpivirina terapiju su započeli uvodnim peroralnim liječenjem jednom tabletom kabotegravira od 30 mg plus jednom tabletom rilpivirina od 25 mg jedanput na dan tijekom najmanje 4 tjedna, a zatim su primali injekcije kabotegravira (1. mjesec: injekcija od 600 mg; od 2. mjeseca nadalje: injekcija od 400 mg) plus injekcije rilpivirina (1. mjesec: injekcija od 900 mg; od 2. mjeseca nadalje: injekcija od 600 mg) jednom mjesečno tijekom dodatna 44 tjedna. U ispitivanju ATLAS, 50% ispitanika je kao treću terapijsku skupinu u sklopu osnovnog antiretrovirusnog režima prije randomizacije primalo NNRTI, njih 17% inhibitor proteaze, a njih 33% inhibitor integraze; situacija je bila slična u obje liječene skupine.

Objedinjeni podaci

Prema analizi objedinjenih podataka, na početku ispitivanja je u skupini liječenoj kabotegravirom plus rilpivirinom medijan dobi ispitanika iznosio 38 godina, 27% ispitanika bile su žene, njih 27% nisu bili bijelci, 1% ispitanika imalo je ≥ 65 godina, a njih 7% imalo je broj CD4⁺ stanica manji od 350 stanica/mm³; te su značajke bile slične u objema liječenim skupinama.

Primarna mjera ishoda u obama je ispitivanjima bio udio ispitanika kojima je plazmatska koncentracija HIV-1 RNA u 48. tjednu iznosila ≥ 50 kopija/ml (algoritam za globalnu snimku distribuiranog sustava [engl. *snapshot algorithm*] za populaciju prethodno izloženih bolesnika predviđenih za liječenje [engl. *intent-to-treat exposed*, ITT-E]).

Prema analizi objedinjenih podataka iz dvaju pivotalnih ispitivanja, kombinacija kabotegravir plus rilpivirin bila je neinferiorna dotadašnjem antiretrovirusnom režimu s obzirom na udio ispitanika kojima je plazmatska koncentracija HIV-1 RNA u 48. tjednu iznosila ≥ 50 kopija/ml (1,9% naspram 1,7%). Prilagođena razlika između liječenja kabotegravirom plus rilpivirinom i dotadašnjim antiretrovirusnim režimom (0,2; 95% CI: -1,4; 1,7) u analizi objedinjenih podataka zadovoljila je kriterij za neinferiornost (gornja granica 95% CI ispod 4%).

Primarna mjera ishoda i drugi ishodi u 48. tjednu ispitivanja FLAIR i ATLAS, uključujući ishode prema ključnim početnim faktorima, prikazani su u tablicama 8 i 9.

Tablica 8 Virološki ishodi randomiziranog liječenja u 48. tjednu u ispitivanjima FLAIR i ATLAS (analiza podataka prikupljenih pri samo jednom posjetu [engl. *snapshot* analiza])

	FLAIR		ATLAS		Objedinjeni podaci	
	Kabotegravir + RPV N = 283	DAR N = 283	Kabotegravir + RPV N = 308	DAR N = 308	Kabotegravir + RPV N = 591	DAR N = 591
HIV-1 RNA ≥ 50 kopija/ml† (%)	6 (2,1)	7 (2,5)	5 (1,6)	3 (1,0)	11 (1,9)	10 (1,7)
Razlika između liječenja % (95% CI)*	-0,4 (-2,8; 2,1)		0,7 (-1,2; 2,5)		0,2 (-1,4; 1,7)	
HIV-1 RNA < 50 kopija/ml (%)	265 (93,6)	264 (93,3)	285 (92,5)	294 (95,5)	550 (93,1)	558 (94,4)
Razlika između liječenja % (95% CI)*	0,4 (-3,7; 4,5)		-3,0 (-6,7; 0,7)		-1,4 (-4,1; 1,4)	
Nema viroloških podataka u 48. tjednu (%)	12 (4,2)	12 (4,2)	18 (5,8)	11 (3,6)	30 (5,1)	23 (3,9)
Razlozi						
Prekid sudjelovanja u ispitivanju/ primjene ispitivane terapije zbog nuspojave ili smrti (%)	8 (2,8)	2 (0,7)	11 (3,6)	5 (1,6)	19 (3,2)	7 (1,2)
Prekid sudjelovanja u ispitivanju/ primjene ispitivane terapije zbog drugih razloga (%)	4 (1,4)	10 (3,5)	7 (2,3)	6 (1,9)	11 (1,9)	16 (2,7)
Nema podataka za promatrano razdoblje, ali bolesnik sudjeluje u ispitivanju (%)	0	0	0	0	0	0

* Prilagođeno za početne stratifikacijske faktore.

† Uključuje ispitanike koji su prekinuli liječenje zbog nedostatne djelotvornosti i one koji su ga prekinuli prije postizanja virološke supresije.

N = broj ispitanika u svakoj liječenoj skupini, CI = interval pouzdanosti; DAR = dotadašnji antiretrovirusni režim.

Tablica 9 Udio ispitanika s plazmatskom koncentracijom HIV-1 RNA $\geq$ 50 kopija/ml u 48. tjednu prema ključnim početnim faktorima (ishodi *snapshot* analize)

Početni faktori		Objedinjeni podaci iz ispitivanja FLAIR i ATLAS	
		Kabotegravir +RPV N = 591 n/N (%)	Dotadašnji antiretrovirusni režim N = 591 n/N (%)
Početni broj CD4+ stanica (stanice/mm ³)	< 350	0/42	2/54 (3,7)
	$\geq$ 350 i < 500	5/120 (4,2)	0/117
	$\geq$ 500	6/429 (1,4)	8/420 (1,9)
Spol	Muški	6/429 (1,4)	9/423 (2,1)
	Ženski	5/162 (3,1)	1/168 (0,6)
Rasa	Bijelci	9/430 (2,1)	7/408 (1,7)
	Crnci/Afroamerikanci	2/109 (1,8)	3/133 (2,3)
	Azijci/drugo	0/52	0/48
ITM	< 30 kg/m ²	6/491 (1,2)	8/488 (1,6)
	$\geq$ 30 kg/m ²	5/100 (5,0)	2/103 (1,9)
Dob (godine)	< 50	9/492 (1,8)	8/466 (1,7)
	$\geq$ 50	2/99 (2,0)	2/125 (1,6)
Početna antivirusna terapija pri randomizaciji	Inhibitor proteaze	1/51 (2,0)	0/54
	Inhibitor integraze	6/385 (1,6)	9/382 (2,4)
	NNRTI	4/155 (2,6)	1/155 (0,6)

ITM = indeks tjelesne mase

NNRTI = nenukleozidni inhibitor reverzne transkriptaze

U ispitivanjima FLAIR i ATLAS razlike između liječenja bile su usporedive kod svih početnih značajki (broj CD4+ stanica, spol, rasa, ITM, dob, terapijska skupina trećeg lijeka u sklopu antiretrovirusnog režima na početku ispitivanja).

96. tjedan ispitivanja FLAIR

Rezultati opaženi nakon 96 tjedana ispitivanja FLAIR ostali su dosljedni onima zabilježenima nakon 48 tjedana. Udio ispitanika s plazmatskom koncentracijom HIV-1 RNA $\geq$ 50 kopija/ml iznosio je 3,2% u skupini koja je primala kabotegravir plus rilpivirin (n = 283) te 3,2% u onoj koja je nastavila primati dotadašnji antiretrovirusni režim (n = 283) (prilagođena razlika između liječenja kabotegravirom plus rilpivirinom i dotadašnjim antiretrovirusnim režimom [0,0; 95% CI: -2,9; 2,9]). Udio ispitanika s plazmatskom koncentracijom HIV-1 RNA < 50 kopija/ml iznosio je 87% u skupini koja je primala kabotegravir plus rilpivirin te 89% u onoj koja je nastavila primati dotadašnji antiretrovirusni režim (prilagođena razlika između liječenja kabotegravirom plus rilpivirinom i dotadašnjim antiretrovirusnim režimom [-2,8; 95% CI: -8,2; 2,5]).

124. tjedan ispitivanja FLAIR, izravno uvođenje injekcijske terapije u odnosu na uvodno peroralno liječenje

U ispitivanju FLAIR, provedena je ocjena sigurnosti i djelotvornosti u 124. tjednu za bolesnike koji su se odlučili na prelazak (u 100. tjednu) s abakavira/dolutegravira/lamivudina na kabotegravir i rilpivirin u produžetku ispitivanja. Ispitanici su dobili mogućnost prelaska uz uvodno peroralno liječenje ili bez njega, te su uključeni u skupinu koja je primala peroralno uvodno liječenje (n = 121) ili u skupinu s izravnim uvođenjem injekcijske terapije (n = 111).

U 124. tjednu udio ispitanika s HIV-1 RNA $\geq$ 50 kopija/ml iznosio je 0,8% u skupini s uvodnim peroralnim liječenjem odnosno 0,9% u skupini s izravnim uvođenjem injekcijske terapije. Stope virološke supresije (HIV-1 RNA < 50 kopija/ml) bile su slične u skupini s uvodnim peroralnim liječenjem (93,4%) i u skupini s izravnim uvođenjem injekcijske terapije (99,1%).

Primjena svaka 2 mjeseca

Bolesnici s virološkom supresijom (postignutom stabilnom prethodnom antiretrovirusnom terapijom tijekom najmanje 6 mjeseci)

Djelotvornost i sigurnost injekcije kabotegravira primijenjene svaka 2 mjeseca ocjenjivala se u jednom randomiziranom, multicentričnom, otvorenom ispitivanju neinferiornosti faze IIIb s paralelnim skupinama pod nazivom ATLAS-2M (207966). Primarna analiza provedena je nakon što su svi ispitanici dovršili posjet u 48. tjednu ili prijevremeno prekinuli sudjelovanje u ispitivanju.

U ispitivanju ATLAS-2M, 1045 ispitanika s HIV-1 infekcijom koji su prethodno primali antiretrovirusnu terapiju i postigli virološku supresiju bilo je randomizirano (1:1) za primanje injekcija kabotegravira plus rilpivirina svaka 2 mjeseca ili jednom mjesečno. Ispitanici koji su prije početka ispitivanja primali neku drugu terapiju koja nije uključivala kabotegravir/rilpivirin primili su uvodno peroralno liječenje koje se sastojalo od jedne tablete kabotegravira od 30 mg plus jedne tablete rilpivirina od 25 mg jedanput na dan tijekom najmanje 4 tjedna. Ispitanici randomizirani za liječenje jednom mjesečno primali su injekcije kabotegravira (1. mjesec: injekcija od 600 mg; od 2. mjeseca nadalje: injekcija od 400 mg) i injekcije rilpivirina (1. mjesec: injekcija od 900 mg; od 2. mjeseca nadalje: injekcija od 600 mg) tijekom dodatna 44 tjedna. Ispitanici randomizirani za liječenje svaka 2 mjeseca primali su injekcije kabotegravira (injekcija od 600 mg u 1., 2. i 4. mjesecu, a zatim svaka 2 mjeseca) i injekcije rilpivirina (injekcija od 900 mg u 1., 2. i 4. mjesecu, a zatim svaka 2 mjeseca) tijekom dodatna 44 tjedna. Prije randomizacije 63% ispitanika primalo je kabotegravir plus rilpivirin tijekom 0 tjedana, njih 13% tijekom 1 – 24 tjedna, a 24% tijekom > 24 tjedna.

Na početku ispitivanja medijan dobi ispitanika iznosio je 42 godine, 27% ispitanika bile su žene, njih 27% nisu bili bijelci, 4% imalo je ≥ 65 godina, a njih 6% imalo je broj CD4⁺ stanica manji od 350 stanica/mm³; te su značajke bile slične u objema liječenim skupinama.

Primarna mjera ishoda u ispitivanju ATLAS-2M bio je udio ispitanika kojima je plazmatska koncentracija HIV-1 RNA u 48. tjednu iznosila ≥ 50 kopija/ml (*snapshot* algoritam za ITT-E populaciju).

U ispitivanju ATLAS-2M, kabotegravir i rilpivirin primijenjeni svaka 2 mjeseca bili su neinferiorni kabotegraviru i rilpivirinu primijenjenima jednom mjesečno s obzirom na udio ispitanika kojima je plazmatska koncentracija HIV-1 RNA u 48. tjednu iznosila ≥ 50 kopija/ml (1,7% odnosno 1,0%). Prilagođena razlika između liječenja kabotegravirom i rilpivirinom primijenjenima svaka 2 mjeseca i jednom mjesečno (0,8; 95% CI: -0,6; 2,2) zadovoljila je kriterij za neinferiornost (gornja granica 95% CI ispod 4%).

Tablica 10 Virološki ishodi randomiziranog liječenja u 48. tjednu ispitivanja ATLAS-2M (snapshot analiza)

	Primjena svaka 2 mjeseca (svakih 8 tjedana)	Primjena jednom mjesečno (svaka 4 tjedna)
	N = 522 (%)	N = 523 (%)
HIV-1 RNA $\geq$ 50 kopija/ml[†] (%)	9 (1,7)	5 (1,0)
Razlika između liječenja % (95% CI)*	0,8 (-0,6; 2,2)	
HIV-1 RNA < 50 kopija/ml (%)	492 (94,3)	489 (93,5)
Razlika između liječenja % (95% CI)*	0,8 (-2,1; 3,7)	
Nema viroloških podataka u 48. tjednu	21 (4,0)	29 (5,5)
Razlozi:		
Prekid sudjelovanja u ispitivanju zbog nuspojave ili smrti (%)	9 (1,7)	13 (2,5)
Prekid sudjelovanja u ispitivanju zbog drugih razloga (%)	12 (2,3)	16 (3,1)
Bolesnik sudjeluje u ispitivanju, ali nema podataka za promatrano razdoblje (%)	0	0

* Prilagođeno za početne stratifikacijske faktore.

[†] Uključuje ispitanike koji su prekinuli liječenje zbog nedostatne djelotvornosti i one koji su ga prekinuli prije postizanja virološke supresije.

N = broj ispitanika u svakoj liječenoj skupini, CI = interval pouzdanosti.

Tablica 11 Udio ispitanika s plazmatskom koncentracijom HIV-1 RNA $\geq$ 50 kopija/mL u 48. tjednu prema ključnim početnim faktorima (ishodi *snapshot* analize)

Početni faktori		Broj ispitanika s koncentracijom HIV-1 RNA $\geq$ 50 kopija/ml / ukupan broj ocijenjenih ispitanika (%)	
		Primjena svaka 2 mjeseca (svakih 8 tjedana)	Primjena jednom mjesečno (svaka 4 tjedna)
Početni broj CD4+ stanica (stanice/mm ³)	< 350	1/35 (2,9)	1/27 (3,7)
	350 do < 500	1/96 (1,0)	0/89
	$\geq$ 500	7/391 (1,8)	4/407 (1,0)
Spol	Muški	4/385 (1,0)	5/380 (1,3)
	Ženski	5/137 (3,5)	0/143
Rasa	Bijelci	5/370 (1,4)	5/393 (1,3)
	Ispitanici koji nisu bijelci	4/152 (2,6)	0/130
	Crnci/Afroamerikanci	4/101 (4,0)	0/90
	Ispitanici koji nisu crnci/Afroamerikanci	5/421 (1,2)	5/421 (1,2)
ITM	< 30 kg/m ²	3/409 (0,7)	3/425 (0,7)
	$\geq$ 30 kg/m ²	6/113 (5,3)	2/98 (2,0)
Dob (godine)	< 35	4/137 (2,9)	1/145 (0,7)
	35 do < 50	3/242 (1,2)	2/239 (0,8)
	$\geq$ 50	2/143 (1,4)	2/139 (1,4)
Prethodna izloženost kabotegraviru/rilpivirinu	Ne	5/327 (1,5)	5/327 (1,5)
	1 – 24 tjedna	3/69 (4,3)	0/68
	> 24 tjedna	1/126 (0,8)	0/128

ITM = indeks tjelesne mase

U ispitivanju ATLAS-2M, razlike između liječenja s obzirom na postizanje primarne mjere ishoda ovisno o početnim značajkama (broj CD4+ limfocita, spol, rasa, ITM, dob i prethodna izloženost kabotegraviru/rilpivirinu) nisu bile klinički značajne.

Rezultati za djelotvornost u 96. tjednu u skladu su s rezultatima za primarnu mjeru ishoda u 48. tjednu. Injekcije kabotegravira plus rilpivirina primijenjene svaka 2 mjeseca neinferiorne su kabotegraviru i rilpivirinu primijenjenima jednom mjesečno. Udio ispitanika kojima je plazmatska koncentracija HIV-1 RNA u 96. tjednu iznosila $\geq$ 50 kopija/ml iznosio je 2,1% kod primjene kabotegravira plus rilpivirina svaka 2 mjeseca (n = 522) odnosno 1,1% kod primjene kabotegravira plus rilpivirina jednom mjesečno (n = 523) (prilagođena razlika između liječenja kabotegravirom plus rilpivirinom primijenjenima svaka 2 mjeseca i jednom mjesečno [1,0; 95% CI: -0,6; 2,5]). Udio ispitanika s

plazmatskom koncentracijom HIV-1 RNA < 50 kopija/ml u 96. tjednu iznosio je 91% kod primjene kabotegravira plus rilpivirina svaka 2 mjeseca odnosno 90,2% kod primjene lijeka Vocabria plus rilpivirina jednom mjesečno (prilagođena razlika između liječenja kabotegravirom plus rilpivirinom primijenjenima svaka 2 mjeseca i jednom mjesečno [0,8; 95% CI: -2,8; 4,3]).

Rezultati za djelotvornost u 152. tjednu u skladu su s rezultatima za primarnu mjeru ishoda u 48. i 96. tjednu. Injekcije kabotegravira plus rilpivirina primijenjene svaka 2 mjeseca neinferiorne su kabotegraviru i rilpivirinu primijenjenima jednom mjesečno. U analizi ITT populacije udio ispitanika kojima je plazmatska koncentracija HIV-1 RNA u 152. tjednu iznosila ≥ 50 kopija/ml iznosio je 2,7% kod primjene kabotegravira plus rilpivirina svaka 2 mjeseca (n = 522) odnosno 1,0% kod primjene kabotegravira plus rilpivirina jednom mjesečno (n = 523) (prilagođena razlika između liječenja kabotegravirom plus rilpivirinom primijenjenima svaka 2 mjeseca i jednom mjesečno [1,7; 95% CI: 0,1; 3,3]). U analizi ITT populacije udio ispitanika s plazmatskom koncentracijom HIV-1 RNA < 50 kopija/ml u 152. tjednu iznosio je 87% kod primjene kabotegravira plus rilpivirina svaka 2 mjeseca odnosno 86% kod primjene kabotegravira plus rilpivirina jednom mjesečno (prilagođena razlika između liječenja kabotegravirom plus rilpivirinom primijenjenima svaka 2 mjeseca i jednom mjesečno [1,5; 95% CI: -2,6; 5,6]).

Post-hoc analize

U multivarijatnim analizama objedinjenih podataka iz ispitivanja faze 3 (do 96. tjedna u ispitivanju ATLAS, do 124. tjedna u ispitivanju FLAIR te do 152. tjedna u ispitivanju ATLAS-2M) ispitivao se utjecaj različitih faktora na rizik od potvrđenog virološkog neuspjeha. U analizi početnih faktora ispitivale su se početne značajke virusa i sudionika te režim primjene, dok su u multivarijatnu analizu uključeni početni faktori te inkorporirane predviđene plazmatske koncentracije lijeka nakon početka liječenja i njihov utjecaj na potvrđen virološki neuspjeh primjenom regresijskog modeliranja uz postupak odabira varijabli. Nakon ukupno 4291 bolesnik-godine izloženosti, neprilagođena stopa incidencije potvrđenog virološkog neuspjeha iznosila je 0,54 na 100 bolesnik-godina; prijavljena su 23 slučaja potvrđenog virološkog neuspjeha (1,4% od 1651 osobe u tim ispitivanjima).

Analiza početnih faktora pokazala je da su mutacije povezane s rezistencijom na rilpivirin (omjer stopa incidencije [engl. *incidence rate ratio*, IRR] = 21,65; $p < 0,0001$), HIV-1 podtipa A6/A1 (IRR = 12,87; $p < 0,0001$) i ITM (IRR = 1,09 za povećanje za 1 jedinicu, $p = 0,04$; IRR = 3,97 za ITM ≥ 30 kg/m²; $p = 0,01$) povezani s potvrđenim virološkim neuspjehom. Druge varijable, uključujući primjenu svaka 4 tjedna ili svakih 8 tjedana, ženski spol ili mutacije povezane s rezistencijom na kabotegravir/INSTI, nisu bile u značajnoj mjeri povezane s potvrđenim virološkim neuspjehom. Kombinacija najmanje dvaju sljedećih ključnih početnih faktora bila je povezana s povećanim rizikom od potvrđenog virološkog neuspjeha: mutacije povezane s rezistencijom na rilpivirin, HIV-1 podtipa A6/A1 ili ITM ≥ 30 kg/m² (vidjeti tablicu 12).

Tablica 12 Virološki ishodi prema prisutnosti ključnih početnih faktora: mutacija povezanih s rezistencijom na rilpivirin, virusa podtipa A6/A1¹ i ITM-a ≥ 30 kg/m²

Početni faktori (broj)	Virološki uspjeh (%) ²	Potvrđen virološki neuspjeh (%) 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
UKUPNO (interval pouzdanosti od 95%)	1231/1431 (86,0) (84,1%; 87,8%)	23/1431 (1,6) ⁶ (1,0%; 2,4%)

¹ Klasifikacija podtipa virusa HIV-1 (A1 ili A6) temelji se na panelu iz baze podataka o sekvencama HIV-a Nacionalnog laboratorija u Los Alamosu (lipanj 2020.).

² RNA < 50 kopija/ml na temelju *snapshot* algoritma američke Uprave za hranu i lijekove (engl. *Food and Drug Administration*, FDA) u 48. tjednu u ispitivanju ATLAS, 124. tjednu u ispitivanju FLAIR i 152. tjednu u ispitivanju ATLAS-2M.

³ Definira se kao HIV RNA ≥ 200 kopija/ml pri dva uzastopna mjerenja.

⁴ Pozitivna prediktivna vrijednost (PPV) < 2%; negativna prediktivna vrijednost (NPV) 98,5%; osjetljivost 34,8%; specifičnost 71,9%

⁵ PPV 19,3%; NPV 99,1%; osjetljivost 47,8%; specifičnost 96,7%

⁶ Skup podataka za analizu sa svim dostupnim kovarijatama za početne faktore (od ukupno 1651 osobe).

Među bolesnicima s najmanje dva od tih faktora rizika opažen je veći udio ispitanika s potvrđenim virološkim neuspjehom nego među bolesnicima bez faktora rizika ili s jednim faktorom rizika, pri čemu je potvrđeni virološki neuspjeh utvrđen kod 6/24 bolesnika [25,0%, 95% CI: (9,8%; 46,7%)] liječenih prema režimu primjene svaka 2 mjeseca odnosno 5/33 bolesnika [15,2%; 95% CI: (5,1%; 31,9%)] liječenih prema režimu primjene jednom mjesečno.

Premošćujuća peroralna terapija drugim antiretrovirusnim režimima

Retrospektivna analiza objedinjenih podataka iz 3 klinička ispitivanja (FLAIR, ATLAS-2M i LATTE-2/ispitivanje 200056) obuhvatila je 29 ispitanika koji su tijekom liječenja dugodjelujućim intramuskularnim injekcijama kabotegravira plus rilpivirina primali premošćujuću peroralnu terapiju antiretrovirusnim režimom koji ne uključuje kabotegvir plus rilpivirin (alternativna premošćujuća peroralna terapija) tijekom medijana od 59 dana (25. i 75. percentil: 53 – 135). Medijan dobi ispitanika bio je 32 godine, 14% ispitanika bile su žene, 31% nisu bili bijelci, njih 97% je kao alternativnu premošćujuću peroralnu terapiju primalo režim utemeljen na inhibitoru integraze, njih 41% u sklopu režima alternativne premošćujuće peroralne terapije primalo je NNRTI (uključujući rilpivirin u 11/12 slučajeva), a njih 62% primalo je nukleozidni inhibitor reverzne transkriptaze (engl. *nucleoside reverse transcriptase inhibitor*, NRTI). Tri ispitanika povukla su se iz ispitivanja tijekom ili ubrzo nakon premošćujuće peroralne terapije zbog razloga nevezanih uz sigurnost. Većina ($\geq 96\%$) ispitanika održala je virološku supresiju (plazmatska koncentracija HIV-1 RNA < 50 kopija/ml). Tijekom primjene alternativne premošćujuće peroralne terapije i tijekom razdoblja nakon alternativne premošćujuće peroralne terapije (do 2 injekcije kabotegravira plus rilpivirina nakon premošćujuće peroralne terapije) nije opažen nijedan slučaj potvrđenog virološkog neuspjeha (plazmatska koncentracija HIV-1 RNA ≥ 200 kopija/ml).

Pedijatrijska populacija

Sigurnost, podnošljivost i farmakokinetika dugodjelujućeg injekcijskog kabotegravira u kombinaciji s dugodjelujućim rilpivirinom u adolescenata ocjenjivale su se u multicentričnom, otvorenom, neusporednom ispitivanju faze I/II pod nazivom MOCHA (IMPAACT 2017), koje je u tijeku.

U kohorti 2 ovog ispitivanja 144 virološki suprimirana adolescenta prekinula su režim kombinirane antiretrovirusne terapije koji su primali prije ispitivanja te su primala tabletu kabotegravira od 30 mg i tabletu rilpivirina od 25 mg jedanput na dan tijekom najmanje 4 tjedna, a nakon toga svaka 2 mjeseca intramuskularne injekcije kabotegravira (1. i 2. mjesec 600 mg, a zatim 600 mg svaka 2 mjeseca) i intramuskularne injekcije rilpivirina (1. i 2. mjesec 900 mg, a zatim 900 mg svaka 2 mjeseca).

Na početku ispitivanja medijan dobi sudionika iznosio je 15,0 godina, medijan tjelesne težine 48,5 kg (raspon: 35,2 – 100,9), medijan ITM-a $19,5 \text{ kg/m}^2$ (raspon: 16,0 – 34,3), 51,4% bilo je ženskog spola, 98,6% njih nisu bili bijelci, a 4 sudionika imala su broj CD4⁺ stanica manji od 350 stanica/mm³.

Antivirusna aktivnost procjenjivala se kao sekundarni cilj, a virološka supresija (vrijednost HIV-1 RNA u plazmi < 50 kopija/ml) se u 24. tjednu održala u 139 od 144 sudionika (96,5% [*snapshot* algoritam]).

Europska agencija za lijekove odgodila je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja kabotegvir filmom obloženih tableta i suspenzije za injekciju s produljenim oslobađanjem u jednoj ili više podskupina pedijatrijske populacije za liječenje HIV-1 infekcije. Vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Odrasli

Farmakokinetika kabotegravira slična je u zdravih ispitanika i onih s HIV infekcijom. Kabotegvir pokazuje umjeren do visok stupanj farmakokinetičke varijabilnosti. Interindividualni CVb% za C_{tau} među ispitanicima s HIV infekcijom koji su sudjelovali u ispitivanjima faze III kretao se između

39% i 48%. Nakon primjene jedne dugodjelujuće injekcijske doze kabotegravira zabilježena je viša interindividualna varijabilnost, koja se kretala između 41% i 89%.

Tablica 13. Farmakokinetički parametri nakon peroralne primjene kabotegravira jedanput na dan te nakon intramuskularnih injekcija za početak liječenja odnosno za nastavak liječenja jednom mjesečno ili svaka 2 mjeseca u odraslih sudionika

Faza liječenja	Režim doziranja	Geometrijska srednja vrijednost (5., 95. percentil) ^a		
		AUC _(0-tau) ^b (µg·h/ml)	C _{max} (µg/ml)	C _{tau} (µg/ml)
Uvodno peroralno liječenje ^c	30 mg jedanput na dan	145 (93,5; 224)	8,0 (5,3; 11,9)	4,6 (2,8; 7,5)
Početna injekcija ^d	početna doza od 600 mg i.m.	1591 (714; 3245)	8,0 (5,3; 11,9)	1,5 (0,65; 2,9)
Injekcija jednom mjesečno ^e	400 mg i.m. mjesečno	2415 (1494; 3645)	4,2 (2,5; 6,5)	2,8 (1,7; 4,6)
Injekcija svaka 2 mjeseca ^e	600 mg i.m. svaka 2 mjeseca	3764 (2431; 5857)	4,0 (2,3; 6,8)	1,6 (0,8; 3,0)

^a Vrijednosti farmakokinetičkih parametara temeljile su se na pojedinačnim *post-hoc* procjenama iz populacijskih farmakokinetičkih modela koji su za režim primjene jednom mjesečno obuhvatili bolesnike iz ispitivanja FLAIR i ATLAS, a za režim primjene svaka 2 mjeseca bolesnike iz ispitivanja ATLAS-2M.

^b tau se odnosi na interval doziranja: 24 sata za peroralnu primjenu; 1 mjesec za i.m. injekcije suspenzije s produljenim oslobađanjem.

^c Vrijednosti farmakokinetičkih parametara kod uvodnog peroralnog liječenja odnose se na stanje dinamičke ravnoteže.

^d Vrijednosti C_{max} nakon početne injekcije prvenstveno odražavaju vrijednosti nakon peroralne primjene jer je početna injekcija primijenjena istog dana kao i posljednja peroralna doza; međutim, vrijednosti AUC_(0-tau) i C_{tau} odražavaju početnu injekciju. Kada se primjenjuje bez uvodnog peroralnog liječenja (izravno uvođenje injekcijske terapije n = 110), primijećena srednja geometrijska vrijednost (5.; 95. percentil) CAB C_{max} (1 tjedan nakon početne injekcije) iznosila je 1,89 µg/ml (0,438; 5,69), a CAB C_{tau} 1,43 µg/ml (0,403; 3,90).

^e Vrijednosti farmakokinetičkih parametara za injekcije primijenjene svakih mjesec dana i svaka 2 mjeseca podaci su iz 48. tjedna.

Apsorpcija

Kabotegravir za injekcijsku primjenu pokazuje kinetiku ograničenu brzinom apsorpcije (*flip-flop* farmakokinetiku), koja je rezultat spore apsorpcije iz glutealnog mišića u sistemsku cirkulaciju, što dovodi do održanih plazmatskih koncentracija. Nakon primjene jedne intramuskularne doze plazmatske koncentracije kabotegravira dosežu mjerljivu razinu već prvog dana, a zatim se postupno povećavaju da bi dosegle maksimalnu vrijednost uz medijan T_{max} od 7 dana. Kabotegravir je nakon primjene samo jedne injekcije bio prisutan u plazmi tijekom do 52 tjedna ili dulje. Stanje farmakokinetičke ravnoteže postiže se do 44. tjedna.

Plazmatska izloženost kabotegraviru povećava se proporcionalno ili malo manje nego proporcionalno dozi nakon primjene jedne ili više i.m. injekcija u dozama od 100 do 800 mg.

Distribucija

Prema podacima *in vitro*, kabotegravir se u velikoj mjeri (> 99%) veže za proteine u plazmi ljudi. Srednja vrijednost prividnog volumena distribucije (V_z/F) u plazmi nakon peroralne primjene tableta iznosila je 12,3 l. U ljudi je V_c/F kabotegravira u plazmi procijenjen na 5,27 l, a V_p/F na 2,43 l. Te procjene volumena, u kombinaciji s pretpostavkom visoke bioraspoloživosti, ukazuju na određenu distribuciju kabotegravira u izvanstanični prostor.

Kabotegravir je pronađen u genitalnom traktu žena i muškaraca. Medijan omjera koncentracija u cervikalnom i vaginalnom tkivu i onih u plazmi u 4., 8. i 12. tjednu nakon primjene jedne intramuskularne (i.m.) injekcije od 400 mg iznosio je 0,16 – 0,28, a medijan omjera koncentracija u rektalnom tkivu i plazmi $\leq 0,08$.

Kabotegravir je pronađen u cerebrospinalnoj tekućini. U ispitanika s HIV infekcijom koji su primali injekcije kabotegravira plus rilpivirina, omjer koncentracija kabotegravira u cerebrospinalnoj tekućini i plazmi [medijan (raspon)] ($n = 16$) tjedan dana nakon injekcije dugodjelujućeg kabotegravira u stanju dinamičke ravnoteže (primjena svaka 4 tjedna ili svakih 8 tjedana) iznosio je 0,003 (raspon: 0,002 – 0,004). U skladu s terapijskim koncentracijama kabotegravira u cerebrospinalnoj tekućini, koncentracija HIV-1 RNA u cerebrospinalnoj tekućini ($n = 16$) iznosila je < 50 kopija/ml u 100% ispitanika, a u njih 15/16 (94%) iznosila je < 2 kopije/ml. U istoj je vremenskoj točki koncentracija HIV-1 RNA u plazmi iznosila < 50 kopija/ml u 100% ispitanika ($n = 18$), a u njih 12/18 (66,7%) iznosila je < 2 kopije/ml.

Kabotegravir *in vitro* nije bio supstrat polipeptidnog prijenosnika organskih aniona (engl. *organic anion transporting polypeptide*, OATP1B1, OATP2B1 i OATP1B3) ni prijenosnika organskih kationa 1 (engl. *organic cation transporter 1*, OCT1).

Biotransformacija

Kabotegravir se prvenstveno metabolizira djelovanjem UGT1A1, a u manjoj mjeri i djelovanjem UGT1A9. Kabotegravir je najzastupljeniji cirkulirajući spoj u plazmi, koji čini $> 90\%$ ukupnog radioaktivnog izotopa ^{14}C u plazmi. Nakon peroralne primjene u ljudi kabotegravir se prvenstveno eliminira metabolizmom, dok je stopa eliminacije nepromijenjenog kabotegravira kroz bubrege niska ($< 1\%$ doze). Četrdeset i sedam posto (47%) ukupne peroralne doze izlučuje se kroz feces u obliku nepromijenjenog kabotegravira. Nije poznato je li sve ili samo dio toga posljedica neapsorbiranog lijeka ili izlučivanja glukuronidnog konjugata u žuč, koji se u lumenu crijeva može dalje razgraditi do ishodišnog spoja. Kabotegravir je pronađen u uzorcima žuči iz dvanaesnika. Glukuronidni metabolit također je pronađen u nekim uzorcima žuči iz dvanaesnika, ali ne u svima. Dvadeset i sedam posto (27%) ukupne peroralne doze izlučuje se kroz mokraću, prvenstveno u obliku glukuronidnog metabolita (75% radioaktivnosti u mokraći, 20% ukupne doze).

Kabotegravir nije klinički relevantan inhibitor sljedećih enzima i prijenosnika: CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4, UGT1A1, UGT1A3, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9, UGT2B4, UGT2B7, UGT2B15 i UGT2B17, P-gp-a, BCRP-a, pumpe za izlučivanje žučnih soli (engl. *bile salt export pump*, BSEP), OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3, proteina za izlučivanje više lijekova i toksina (engl. *multidrug and toxin extrusion transporter*, MATE) 1 i MATE2-K, proteina koji uzrokuju rezistenciju na veći broj lijekova (engl. *multidrug resistance protein*, MRP) 2 ili 4.

Eliminacija

Srednja vrijednost prividnog poluvijeka kabotegravira u terminalnoj fazi ograničena je brzinom apsorpcije, a procjenjuje se da nakon jedne i.m. injekcijske doze iznosi 5,6 – 11,5 tjedana. Značajno dulji prividni poluvijek u odnosu na peroralnu primjenu odraz je eliminacije s mjesta injiciranja u sistemsku cirkulaciju. Prividni CL/F iznosio je 0,151 l/h.

Linearnost/nelinearnost

Plazmatska izloženost kabotegraviru povećava se proporcionalno ili malo manje nego proporcionalno dozi nakon primjene jedne i ponovljenih i.m. injekcija u dozama od 100 do 800 mg.

Polimorfizmi

Prema metaanalizi podataka iz ispitivanja u kojima su sudjelovali zdravi ispitanici i osobe s HIV infekcijom, nakon injiciranja dugodjelujuće formulacije u ispitanika s HIV infekcijom i

genotipovima UGT1A1 koji su uzrokovali loš metabolizam kabotegravira zabilježena je srednja vrijednost porasta vrijednosti AUC, $C_{\max}$ i C_{τ} kabotegravira u stanju dinamičke ravnoteže za 1,2 puta u odnosu na ispitanike s genotipovima povezanim s normalnim metabolizmom putem UGT1A1. Te se razlike ne smatraju klinički značajnima. Nije potrebno prilagođavati dozu u ispitanika s polimorfizmima UGT1A1.

Posebne populacije bolesnika

Spol

Populacijske farmakokinetičke analize nisu ukazale na klinički značajan utjecaj spola na izloženost kabotegraviru, pa nije potrebno prilagođavati dozu na temelju spola.

Rasa

Populacijske farmakokinetičke analize nisu ukazale na klinički značajan utjecaj rase na izloženost kabotegraviru, pa nije potrebno prilagođavati dozu na temelju rase.

Indeks tjelesne mase (ITM)

Populacijske farmakokinetičke analize nisu ukazale na klinički značajan utjecaj ITM-a na izloženost kabotegraviru, pa nije potrebno prilagođavati dozu na temelju ITM-a.

Starije osobe

Populacijske farmakokinetičke analize podataka o kabotegraviru nisu ukazale na klinički značajan utjecaj dobi na izloženost tom lijeku. Podaci o farmakokinetici kabotegravira u ispitanika starijih od 65 godina su ograničeni.

Oštećenje bubrežne funkcije

Nisu primijećene klinički važne farmakokinetičke razlike između ispitanika s teškim oštećenjem bubrežne funkcije (klirens kreatinina ≥ 15 i < 30 ml/min, bez dijalize) i uparenih zdravih ispitanika. Nije potrebno prilagođavati dozu u bolesnika s blagim, umjerenim ili teškim oštećenjem bubrežne funkcije (koji nisu na dijalizi). Kabotegravir se nije ispitivao u bolesnika na dijalizi.

Oštećenje jetrene funkcije

Nisu primijećene klinički važne farmakokinetičke razlike između ispitanika s umjerenim oštećenjem jetrene funkcije i uparenih zdravih ispitanika. Nije potrebno prilagođavati dozu u bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem jetrene funkcije (Child-Pugh stadij A ili B). Utjecaj teškog oštećenja jetrene funkcije (Child-Pugh stadij C) na farmakokinetiku kabotegravira nije se ispitivao.

Pedijatrijska populacija

U populacijskim farmakokinetičkim simulacijama nisu otkrivene klinički značajne razlike u izloženosti između adolescentnih sudionika (u dobi od najmanje 12 godina i tjelesne težine od najmanje 35 kg) i odraslih sudionika s HIV-1 infekcijom i bez HIV-1 infekcije iz programa razvoja kabotegravira. Stoga nije potrebno prilagođavati dozu u adolescenata tjelesne težine ≥ 35 kg.

Tablica 14 Farmakokinetički parametri nakon peroralne primjene kabotegravira jedanput na dan i nakon intramuskularnih injekcija za početak liječenja te jednom mjesečno i svaka 2 mjeseca u adolescentnih sudionika u dobi od 12 do < 18 godina (≥ 35 kg)

Faza liječenja	Režim doziranja	Geometrijska srednja vrijednost (5.; 95. percentil) ^a		
		AUC _(0-tau) ^b (μg•h/ml)	C _{max} (μg/ml)	C _{tau} (μg/ml)
Uvodno peroralno liječenje ^c	30 mg jedanput na dan	203 (136; 320)	11 (7,4; 16,6)	6,4 (4,2; 10,5)
Početna injekcija ^d	600 mg i.m. početna doza	2085 (1056; 4259)	11 (7,4; 16,6)	1,9 (0,80; 3,7)
Injekcija jednom mjesečno ^e	400 mg i.m. jednom mjesečno	3416 (2303; 5109)	5,7 (3,8; 8,9)	4,2 (2,7; 6,5)
Injekcija svaka 2 mjeseca ^e	600 mg i.m. svaka 2 mjeseca	5184 (3511; 7677)	5,1 (3,1; 8,2)	2,5 (1,3; 4,2)

^a Vrijednosti farmakokinetičkih parametara temeljile su se na pojedinačnim *post-hoc* procjenama iz populacijskih farmakokinetičkih modela i u populaciji adolescenata s HIV-1 infekcijom (n = 147) tjelesne težine 35,2 – 98,5 kg i u populaciji adolescenata bez HIV-1 infekcije (n = 62) tjelesne težine 39,9 – 167 kg.

^b tau se odnosi na interval doziranja: 24 sata za peroralnu primjenu; 1 mjesec za početnu injekciju i i.m. injekcije jednom mjesečno odnosno 2 mjeseca za i.m. injekcije suspenzije s produljenim oslobađanjem svaka 2 mjeseca.

^c Vrijednosti farmakokinetičkih parametara kod uvodnog peroralnog liječenja odnose se na stanje dinamičke ravnoteže.

^d Vrijednosti C_{max} nakon početne injekcije prvenstveno odražavaju vrijednosti nakon peroralne primjene jer je početna injekcija primijenjena istoga dana kao i posljednja peroralna doza. Međutim vrijednosti AUC_(0-tau) i C_{tau} odražavaju početnu injekciju.

^e Vrijednosti farmakokinetičkih parametara odnose se na stanje dinamičke ravnoteže.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Kancerogeneza i mutagenaza

Kabotegvir nije bio mutagen ni klastogen u *in vitro* testovima provedenima na bakterijama i na kulturama stanica sisavaca, kao ni u mikronukleusnom testu *in vivo* provedenom na glodavcima. Kabotegvir nije bio kancerogen u dugoročnim ispitivanjima na miševima i štakorima.

Ispitivanja reproduktivne toksičnosti

Nije opažen učinak na plodnost mužjaka ni ženki štakora koji su primali kabotegvir u peroralnim dozama do 1000 mg/kg na dan (kojom se postiže razina izloženosti > 20 puta veća od one u ljudi nakon primjene maksimalne preporučene doze).

U ispitivanju embriofetalnog razvoja nisu zabilježeni štetni razvojni ishodi nakon peroralne primjene kabotegravira skotnim ženka kunića u dozama do 2000 mg/kg na dan, koja se pokazala toksičnom za majku (razina izloženosti jednaka 66% one koja se postiže u ljudi nakon primjene maksimalne preporučene doze) odnosno skotnim ženka štakora u dozama do 1000 mg/kg na dan (kojom se postiže razina izloženosti > 30 puta veća od one u ljudi nakon primjene maksimalne preporučene doze). U štakora su pri dozi od 1000 mg/kg na dan opažene promjene u rastu ploda (smanjena tjelesna težina). Ispitivanja provedena na skotnim ženka štakora pokazala su da kabotegvir prolazi kroz placentu te se može pronaći u tkivu ploda.

U ispitivanjima prenatalnog i postnatalnog razvoja na štakorima kabotegvir je dosljedno inducirao kasniji nastup okota te porast broja mrtvookočene mladunčadi i neonatalne smrtnosti pri dozi od 1000 mg/kg na dan (kojom se postiže razina izloženosti > 30 puta veća od one u ljudi nakon primjene maksimalne preporučene doze). Manja doza kabotegravira, od 5 mg/kg na dan (kojom se postiže

razina izloženosti približno 10 puta veća od one u ljudi nakon primjene maksimalne preporučene doze), nije bila povezana s kasnijim nastupom okota ni neonatalnom smrtnošću. U ispitivanjima na kunićima i štakorima nije opažen učinak na preživljenje kad je za okot mladunčadi izveden carski rez. S obzirom na omjer izloženosti, nije poznat značaj za ljude.

Toksičnost ponovljenih doza

Učinak dugotrajne svakodnevne primjene visokih doza kabotegravira ocjenjivao se u ispitivanjima toksičnosti ponovljenih peroralnih doza na štakorima (26 tjedana) i majmunima (39 tjedana). U štakora i majmuna koji su primali kabotegravir u peroralnim dozama do 1000 mg/kg na dan odnosno 500 mg/kg na dan nisu zabilježeni štetni učinci povezani s lijekom.

U 14-dnevnom i 28-dnevnom ispitivanju toksičnosti na majmunima opaženi su gastrointestinalni (GI) učinci (smanjenje tjelesne težine, emeza, mekan/vodenast feces te umjerena do teška dehidracija), koji su bili posljedica lokalne primjene lijeka, a ne sistemske toksičnosti.

U 3-mjesečnom ispitivanju na štakorima, u kojem se kabotegravir primjenjivao mjesečnim supkutanim (s.c.) injekcijama (u dozi do 100 mg/kg), mjesečnim i.m. injekcijama (u dozi do 75 mg/kg) ili tjednim s.c. injekcijama (u dozi do 100 mg/kg) nisu opaženi štetni učinci ni nove toksičnosti u ciljnim organima (pri razinama izloženosti koje su bile > 30 puta veće od onih u ljudi nakon primjene maksimalne preporučene doze od 400 mg i.m.).

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

manitol (E421)
polisorbat 20 (E432)
makrogol (E1521)
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Zbog nedostatka ispitivanja kompatibilnosti, ovaj lijek ne smije se miješati s drugim lijekovima.

6.3 Rok valjanosti

Neotvorena bočica

3 godine

Rok valjanosti suspenzije u štrcaljki

Dokazana je kemijska i fizikalna stabilnost lijeka u uporabi tijekom 2 sata na temperaturi od 25 °C. S mikrobiološkog stajališta, lijek se nakon uvlačenja suspenzije u štrcaljku mora odmah primijeniti. Ako se ne primijeni odmah, trajanje i uvjeti čuvanja do primjene lijeka odgovornost su korisnika.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Neotvorena bočica

Ne zamrzavati.

Suspenzija u štrcaljki

Uvjete čuvanja nakon prvog otvaranja lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

400 mg (bočica od 2 ml)

Smeđa staklena bočica (staklo tipa I) volumena 2 ml zatvorena bromobutilnim gumenim čepom i sivim aluminijskim prstenom s tamnosivom plastičnom *flip-off* kapičom.

Jedno pakiranje sadrži: 1 bočicu (400 mg), 1 graduiranu štrcaljku (sterilnu štrcaljku za jednokratnu uporabu s oznakama za volumen po 0,2 ml), 1 nastavak za bočicu i 1 iglu za injekciju (0,65 mm, 38 mm [23G]).

600 mg (bočica od 3 ml)

Smeđa staklena bočica (staklo tipa I) volumena 3 ml zatvorena bromobutilnim gumenim čepom i sivim aluminijskim prstenom s narančastom plastičnom *flip-off* kapičom.

Jedno pakiranje sadrži: 1 bočicu (600 mg), 1 graduiranu štrcaljku (sterilnu štrcaljku za jednokratnu uporabu s oznakama za volumen po 0,2 ml), 1 nastavak za bočicu i 1 iglu za injekciju (0,65 mm, 38 mm [23G]).

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

Cjelovite upute za uporabu i rukovanje lijekom Vocabria navedene su u uputi o lijeku (vidjeti „Upute za uporabu”).

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/20/1481/002

EU/1/20/1481/003

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 17. studenoga 2020.

Datum posljednje obnove odobrenja:

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <https://www.ema.europa.eu>.

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

1. NAZIV LIJEKA

Vocabria 30 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna tableta sadrži 30 mg kabotegravira u obliku kabotegravirnatrija.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom

Jedna filmom obložena tableta sadrži 155 mg laktoze (u obliku laktoza hidrata).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta (tableta).

Bijele, ovalne, filmom obložene tablete (dimenzija približno 8,0 mm x 14,3 mm), s utisnutom oznakom „SV CTV” na jednoj strani.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Vocabria tablete indicirane su u kombinaciji s tabletama rilpivirina za kratkoročno liječenje infekcije virusom humane imunodeficijencije tipa 1 (HIV-1) u odraslih osoba i adolescenata (u dobi od najmanje 12 godina i tjelesne težine od najmanje 35 kg) u kojih je stabilnim antiretrovirusnim režimom postignuta virološka supresija (HIV-1 RNA < 50 kopija/ml), a koji trenutno ne pokazuju niti su ranije pokazivali znakove virusne rezistencije na lijekove iz skupine nenukleozidnih inhibitora reverzne transkriptaze (engl. *non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor*, NNRTI) ili inhibitora integraze i koji prethodno nisu doživjeli virološki neuspjeh tijekom liječenja tim lijekovima (vidjeti dijelove 4.2, 4.4 i 5.1), i to za:

- peroralno uvodno liječenje radi procjene podnošljivosti lijeka Vocabria i rilpivirina prije primjene dugodjelujuće injekcije kabotegravira plus dugodjelujuće injekcije rilpivirina
- peroralno liječenje za odrasle i adolescente koji propuste primiti planiranu injekciju kabotegravira plus injekciju rilpivirina

4.2 Doziranje i način primjene

Lijek Vocabria moraju propisati liječnici s iskustvom u liječenju HIV infekcije.

Budući da su Vocabria tablete indicirane za kratkoročno liječenje HIV- infekcije u kombinaciji s tabletama rilpivirina, treba pročitati informacije o lijeku za rilpivirin tablete za preporuke o njihovu doziranju.

Prije početka liječenja lijekom Vocabria zdravstveni radnici trebaju pažljivo odabrati bolesnike koji prihvaćaju predviđeni raspored primjene injekcija jedanput mjesečno ili svaka 2 mjeseca te ih upoznati s važnošću pridržavanja zakazanih termina primjene lijeka kako bi se održala

virusna supresija i smanjio rizik od ponovnog porasta virusnog opterećenja i potencijalnog razvoja rezistencije zbog propuštanja doza (vidjeti dio 4.4).

Zdravstveni radnik i bolesnik mogu odlučiti koristiti tablete kabotegravira kao uvodno peroralno liječenje prije uvođenja injekcija kabotegravira kako bi se ocijenila podnošljivost kabotegravira (vidjeti tablicu 1) ili mogu liječenje započeti izravno s injekcijama kabotegravira (vidjeti sažetak opisa svojstava lijeka za kabotegravir injekcije).

Doziranje

Odrasli i adolescenti (u dobi od najmanje 12 godina i tjelesne težine od najmanje 35 kg)

Uvodno peroralno liječenje

Kod uvodnog peroralnog liječenja bolesnik treba približno mjesec dana (najmanje 28 dana) uzimati Vocabria tablete u kombinaciji s tabletama rilpivirina kako bi se ocijenila podnošljivost kabotegravira i rilpivirina (vidjeti dio 4.4). Potrebno je uzimati jednu tabletu lijeka Vocabria od 30 mg zajedno s jednom tabletom rilpivirina od 25 mg, jedanput na dan.

Tablica 1 Preporučeni raspored primjene

	UVODNO PERORALNO LIJEČENJE
Lijek	Tijekom 1. mjeseca
Vocabria	30 mg jedanput na dan
Rilpivirin	25 mg jedanput na dan

Peroralno liječenje kod propuštenih injekcija kabotegravira

Ako bolesnik planira propustiti predviđeni posjet radi primjene injekcije za više od 7 dana od dogovorenog termina, može uzimati peroralnu terapiju (jednu tabletu lijeka Vocabria od 30 mg i jednu tabletu rilpivirina od 25 mg jedanput na dan) kao zamjenu za najviše 2 uzastopne injekcije kod primjene jednom mjesečno ili kao zamjenu za jednu injekciju kod primjene svaka 2 mjeseca. Dostupni su ograničeni podaci o premošćujućoj peroralnoj terapiji drugim antiretrovirusnim režimima koji dovode do potpune virusne supresije (najčešće utemeljenima na inhibitoru integraze), vidjeti dio 5.1. Za peroralnu terapiju dulju od dva mjeseca preporučuje se primjena nekog drugog peroralnog režima.

Bolesnici koji primaju injekcije jednom mjesečno trebaju uzeti prvu dozu peroralne terapije mjesec dana (+/- 7 dana) nakon posljednjih injekcijskih doza kabotegravira i rilpivirina. Bolesnici koji primaju injekcije svaka 2 mjeseca trebaju uzeti prvu dozu peroralne terapije 2 mjeseca (+/- 7 dana) nakon posljednjih injekcijskih doza kabotegravira i rilpivirina. Primjenu injekcijskih doza treba nastaviti na dan dovršetka peroralne terapije.

Propuštene doze

Ako bolesnik propusti uzeti dozu Vocabria tableta, treba uzeti propuštenu dozu što je prije moguće, pod uvjetom da je do sljedeće doze preostalo još najmanje 12 sati. Ako je do sljedeće doze preostalo manje od 12 sati, bolesnik ne smije uzeti propuštenu dozu, nego samo nastaviti s primjenom prema uobičajenom rasporedu.

Ako bolesnik povratu unutar 4 sata od uzimanja Vocabria tablete, treba uzeti još jednu Vocabria tabletu. Ako bolesnik povratu više od 4 sata nakon uzimanja Vocabria tablete, ne mora uzeti još jednu dozu lijeka Vocabria do sljedeće doze prema uobičajenom rasporedu.

Starije osobe

Nije potrebno prilagođavati dozu u starijih bolesnika. Dostupni su ograničeni podaci o primjeni kabotegravira u bolesnika u dobi od 65 ili više godina (vidjeti dio 5.2).

Oštećenje bubrežne funkcije

Nije potrebno prilagođavati dozu u bolesnika s blagim (klirens kreatinina ≥ 60 i < 90 ml/min), umjerenim (klirens kreatinina ≥ 30 i < 60 ml/min) ili teškim oštećenjem bubrežne funkcije (klirens kreatinina ≥ 15 i < 30 ml/min i bez dijalize [vidjeti dio 5.2]). Kabotegravir se nije ispitivao u bolesnika u završnom stadiju bubrežne bolesti ni onih liječenih bubrežnom nadomjesnom terapijom. Budući da se više od 99% kabotegravira vezuje za proteine, ne očekuje se da će dijaliza izmijeniti izloženost kabotegraviru. Ako se daje bolesniku koji prima bubrežnu nadomjesnu terapiju, kabotegravir treba primjenjivati uz oprez.

Oštećenje jetrene funkcije

Nije potrebno prilagođavati dozu u bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem jetrene funkcije (Child-Pugh stadij A ili B). Kabotegravir se nije ispitivao u bolesnika s teškim oštećenjem jetrene funkcije (Child-Pugh stadij C vidjeti dio 5.2)).

Ako se daje bolesniku s teškim oštećenjem jetrene funkcije, kabotegravir treba primjenjivati uz oprez.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost lijeka Vocabria u djece mlađe od 12 godina i adolescenata tjelesne težine manje od 35 kg nisu ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Način primjene

Peroralna primjena.

Vocabria tablete mogu se uzimati s hranom ili bez nje. Kad se uzimaju istodobno s tabletama rilpivirina, tablete lijeka Vocabria treba uzeti uz obrok.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1

Istodobna primjena s rifampicinom, rifapentinom, karbamazepinom, okskarbazepinom, fenitoinom ili fenobarbitalom (vidjeti dio 4.5).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Početni faktori povezani s virološkim neuspjehom

Prije uvođenja ovog režima treba uzeti u obzir da multivarijatne analize ukazuju na to da bi kombinacija najmanje dvaju od sljedećih početnih faktora mogla biti povezana s povećanim rizikom od virološkog neuspjeha: mutacije koje uzrokuju rezistenciju na rilpivirin u anamnezi, HIV-1 podtipa A6/A1 ili $ITM \geq 30$ kg/m². Dostupni podaci ukazuju na to da se virološki neuspjeh javlja češće kad se ti bolesnici liječe prema režimu primjene svaka 2 mjeseca u odnosu na režim primjene jednom mjesečno. U bolesnika s nepotpunom ili nesigurnom terapijskom anamnezom u kojih nisu provedene analize rezistencije prije liječenja preporučuje se oprez ako je $ITM \geq 30$ kg/m² ili je prisutan HIV-1 podtipa A6/A1 (vidjeti dio 5.1).

Teške kožne nuspojave (engl. *severe cutaneous adverse reactions*, SCAR)

Teške kožne nuspojave, Stevens-Johnsonov sindrom (SJS) i toksična epidermalna nekroliza (TEN), koje mogu biti opasne za život ili smrtonosne, prijavljene su vrlo rijetko u vezi s liječenjem kabotegravirom.

U trenutku propisivanja lijeka bolesnike je potrebno obavijestiti o znakovima i simptomima te ih pomno pratiti radi moguće pojave kožnih reakcija. Ako se pojave znakovi i simptomi koji ukazuju na te reakcije, potrebno je odmah prekinuti primjenu kabotegravira i razmotriti zamjensko liječenje (kako je prikladno). Ako se u bolesnika tijekom primjene kabotegravira razviju ozbiljne reakcije kao što su

SJS ili TEN, liječenje kabotegravirom se u tog bolesnika ne smije ni u kojem trenutku ponovno započeti.

Reakcije preosjetljivosti

Reakcije preosjetljivosti prijavljene su kod primjene inhibitora integraze, uključujući kabotegravir. Te su se reakcije manifestirale osipom, sustavnim simptomima te ponekad poremećajem funkcije organa, uključujući oštećenje jetre. Potrebno je odmah prekinuti primjenu lijeka Vocabria i drugih suspektnih lijekova ako se razviju znakovi ili simptomi preosjetljivosti (uključujući, između ostaloga, težak osip ili osip praćen vrućicom, opću malaksalost, umor, bolove u mišićima ili zglobovima, mjehure na koži, lezije u usnoj šupljini, konjunktivitis, edem lica, hepatitis, eozinofiliju ili angioedem). Treba pratiti klinički status, uključujući jetrene aminotransferaze, te uvesti odgovarajuće liječenje (vidjeti dijelove 4.2, 4.8 i 5.1).

Hepatotoksičnost

Kod ograničenog broja bolesnika liječenih lijekom Vocabria prijavljena je hepatotoksičnost, neovisno o otprije postojećoj jetrenoj bolesti (vidjeti dio 4.8). Uvodno peroralno liječenje kabotegravirom primijenjeno je u kliničkim ispitivanjima kako bi se utvrdilo koji bi bolesnici mogli biti izloženi riziku hepatotoksičnosti. Preporučuje se praćenje biokemijskih parametara jetrene funkcije, a u slučaju sumnje na hepatotoksičnost liječenje lijekom Vocabria treba prekinuti.

Istodobna infekcija HBV-om/HCV-om

U ispitivanja lijeka Vocabria nisu se uključivali bolesnici s istodobnom infekcijom virusom hepatitisa B. Ne preporučuje se uvoditi lijek Vocabria bolesnicima s istodobnom infekcijom virusom hepatitisa B. Liječnici trebaju pogledati trenutne smjernice za liječenje HIV infekcije u bolesnika s istodobnom infekcijom virusom hepatitisa B.

Dostupni su ograničeni podaci o primjeni u bolesnika s istodobnom infekcijom virusom hepatitisa C. U bolesnika s istodobnom infekcijom virusom hepatitisa C preporučuje se praćenje jetrene funkcije.

Interakcije s drugim lijekovima

Potreban je oprez pri propisivanju Vocabria tableta zajedno s lijekovima koji mogu smanjiti izloženost tom lijeku (vidjeti dio 4.5).

Antacide koji sadrže polivalentne katione preporučuje se uzeti najmanje 2 sata prije odnosno 4 sata nakon uzimanja Vocabria tableta (vidjeti dio 4.5).

Sindrom imunološke reaktivacije

U bolesnika s HIV infekcijom i teškom imunodeficijencijom u trenutku uvođenja kombinirane antiretrovirusne terapije može se razviti upalna reakcija na asimptomatske ili rezidualne oportunističke patogene te uzrokovati ozbiljna klinička stanja ili pogoršanje simptoma. Takve su se reakcije obično javljale unutar prvih nekoliko tjedana ili mjeseci nakon uvođenja kombinirane antiretrovirusne terapije. Relevantni primjeri su citomegalovirusni retinitis, generalizirane i/ili žarišne mikobakterijske infekcije i pneumonija čiji je uzročnik *Pneumocystis jirovecii*. Treba ocijeniti svaki upalni simptom i po potrebi započeti liječenje. U uvjetima imunološke rekonstitucije prijavljeni su i autoimuni poremećaji (poput Gravesove bolesti autoimunog hepatitisa); međutim, prijavljeno vrijeme do njihove pojave je različito, pa se ti događaji mogu javiti i mjesecima nakon uvođenja liječenja.

Oportunističke infekcije

Bolesnike treba upozoriti da liječenje lijekom Vocabria ili bilo kojim drugim antiretrovirusnim lijekom ne može izliječiti HIV infekciju, zbog čega se i dalje mogu javljati oportunističke infekcije i druge komplikacije povezane s HIV infekcijom. Stoga bolesnici moraju biti pod strogim kliničkim nadzorom liječnika s iskustvom u liječenju tih bolesti povezanih s HIV infekcijom.

Pomoćne tvari

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Budući da su Vocabria tablete indicirane za liječenje HIV-1 infekcije u kombinaciji s tabletama rilpivirina, treba pročitati informacije o lijeku za rilpivirin tablete za interakcije povezane s tim lijekom.

Učinak drugih lijekova na farmakokinetiku kabotegravira

Kabotegravir se prvenstveno metabolizira djelovanjem uridin difosfat glukuronoziltransferaze (UGT) 1A1, a u manjoj mjeri i djelovanjem UGT1A9. Očekuje se da će lijekovi koji su snažni induktori UGT1A1 ili UGT1A9 sniziti plazmatske koncentracije kabotegravira i tako smanjiti njegovu djelotvornost (vidjeti dio 4.3 i Tablicu 2 u nastavku). U slabih metabolizatora UGT1A1, kod kojih dolazi do maksimalne kliničke inhibicije UGT1A1, srednja vrijednost AUC, C_{max} i C_{tau} oralnog kabotegravira povećala se za do 1,5 puta. Utjecaj inhibitora UGT1A1 mogao bi biti malo izraženiji; međutim, s obzirom na sigurnosne granične vrijednosti kabotegravira, ne očekuje se da će to povećanje biti klinički relevantno. Stoga se ne preporučuje prilagođavati dozu lijeka Vocabria u prisutnosti inhibitora UGT1A1 (npr. atazanavira, erlotiniba, sorafeniba).

Kabotegravir je supstrat P-glikoproteina (P-gp) i proteina rezistencije raka dojke (engl. *breast cancer resistance protein*, BCRP); međutim, zbog njegove visoke permeabilnosti ne očekuje se promjena apsorpcije kad se primjenjuje istodobno s inhibitorima P-gp-a ili BCRP-a.

Učinak kabotegravira na farmakokinetiku drugih lijekova

In vivo kabotegravir nije utjecao na midazolam, probni supstrat enzima 3A4 citokroma P450 (CYP3A4). *In vitro* kabotegravir nije inducirao CYP1A2, CYP2B6 ni CYP3A4.

In vitro kabotegravir je inhibirao prijenosnike organskih aniona (engl. *organic anion transporter*, OAT) 1 ($IC_{50} = 0,81 \mu M$) i 3 ($IC_{50} = 0,41 \mu M$); međutim, prema fiziološki utemeljenom farmakokinetičkom modeliranju, ne očekuje se interakcija sa supstratima OAT-a pri klinički relevantnim koncentracijama. Stoga se preporučuje oprez pri istodobnoj primjeni lijekova uskog terapijskog indeksa koji su supstrati OAT1/3 (npr. metotreksata).

S obzirom na profil djelovanja *in vitro* i profil kliničkih interakcija s drugim lijekovima, ne očekuje se da će kabotegravir izmijeniti koncentracije drugih antiretrovirusnih lijekova, uključujući inhibitore proteaze, nukleozidne inhibitore reverzne transkriptaze, nenukleozidne inhibitore reverzne transkriptaze, inhibitore integraze, inhibitore ulaska u stanicu i ibalizumab.

Podaci o interakcijama s drugim lijekovima navedeni u tablici 2 proizlaze iz ispitivanja oralnog kabotegravira (povećanje je označeno kao '↑', smanjenje kao '↓', stanje bez promjene kao '↔', površina ispod krivulje koncentracija-vrijeme kao 'AUC', maksimalna zabilježena koncentracija kao ' C_{max} ', a koncentracija na kraju intervala doziranja kao ' C_t ').

Tablica 2 Interakcije s drugim lijekovima

Lijekovi prema terapijskim područjima	Interakcija Promjena geometrijske srednje vrijednosti (%)	Preporuke za istodobnu primjenu
<i>Antivirusni lijekovi za HIV-1 infekciju</i>		
Nenukleozidni inhibitor reverzne transkriptaze: Etravirin	kabotegravir ↔ AUC ↑ 1% C _{max} ↑ 4% C _τ ↔ 0%	Etravirin nije značajno izmijenio plazmatsku koncentraciju kabotegravira. Nije potrebno prilagođavati dozu Vocabria tableta.
Nenukleozidni inhibitor reverzne transkriptaze: Rilpivirin	kabotegravir ↔ AUC ↑ 12% C _{max} ↑ 5% C _τ ↑ 14% rilpivirin ↔ AUC ↓ 1% C _{max} ↓ 4% C _τ ↓ 8%	Rilpivirin nije značajno izmijenio plazmatsku koncentraciju kabotegravira. Nije potrebno prilagođavati dozu Vocabria tableta pri istodobnoj primjeni s rilpivirinom.
<i>Antikonvulzivi</i>		
Karbamazepin Okskarbazepin Fenitoin Fenobarbital	kabotegravir ↓	Budući da metabolički induktori mogu značajno sniziti plazmatske koncentracije kabotegravira, istodobna primjena je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3).
<i>Antacidi</i>		
Antacidi (npr. magnezij, aluminij ili kalcij)	kabotegravir ↓	Istodobna primjena s antacidnim nadomjescima nije se ispitivala, ali mogla bi smanjiti apsorpciju peroralnog primijenjenog kabotegravira. Antacide koji sadrže polivalentne katione preporučuje se uzeti najmanje 2 sata prije odnosno 4 sata nakon peroralne primjene lijeka Vocabria (vidjeti dio 4.4).
<i>Antimikobakterijski lijekovi</i>		
Rifampicin	kabotegravir ↓ AUC ↓ 59% C _{max} ↓ 6%	Rifampicin je značajno snizio plazmatsku koncentraciju kabotegravira, što će vjerojatno dovesti do gubitka terapijskog učinka. Budući da nisu ustanovljene preporuke za doziranje kod istodobne primjene lijeka Vocabria s rifampicinom, istodobna primjena lijeka Vocabria i rifampicina je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3).
Rifapentin	kabotegravir ↓	Budući da bi rifapentin mogao značajno sniziti plazmatske koncentracije kabotegravira, istodobna primjena je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3).
Rifabutin	kabotegravir ↓ AUC ↓ 21% C _{max} ↓ 17% C _τ ↓ 26%	Rifabutin nije značajno izmijenio plazmatsku koncentraciju kabotegravira. Nije potrebno prilagođavati dozu. Prije uvođenja peroralnog liječenja kabotegravirom treba pročitati informacije o lijeku za kabotegravir injekcije, vezano uz istodobnu primjenu s rifabutinom

<i>Oralni kontraceptivi</i>		
Etinilestradiol (EE) / levonorgestrel (LNG)	EE ↔ AUC ↑ 2% C _{max} ↓ 8% C _τ ↔ 0%	Kabotegravir nije značajno izmijenio plazmatske koncentracije etinilestradiola i levonorgestrela u klinički važnoj mjeri. Nije potrebno prilagođavati dozu oralnih kontraceptiva pri istodobnoj primjeni s Vocabria tabletama.
	LNG ↔ AUC ↑ 12% C _{max} ↑ 5% C _τ ↑ 7%	

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Postoje ograničeni podaci o primjeni kabotegravira u trudnica. Nije poznat učinak lijeka Vocabria na trudnoću u ljudi.

Kabotegravir nije bio teratogen kad se ispitivao na skotnim ženkama štakora i kunića, ali su kod razina izloženosti većih od onih koje se postižu terapijskom dozom zabilježeni toksični učinci na reprodukciju životinja (vidjeti dio 5.3). Nije poznat značaj za trudnoću u ljudi.

Ne preporučuje se primjena Vocabria tableta tijekom trudnoće, osim ako očekivana korist opravdava mogući rizik za plod.

Dojenje

Na temelju podataka iz ispitivanja na životinjama, očekuje se da će se kabotegravir izlučivati u majčino mlijeko, premda to nije potvrđeno u ljudi.

Preporučuje se da žene koje žive s HIV-om ne doje svoju dojenčad kako bi se izbjegao prijenos HIV-a.

Plodnost

Nema podataka o učincima kabotegravira na plodnost muškaraca ili žena. Ispitivanja na životinjama nisu ukazala ni na kakve učinke kabotegravira na plodnost mužjaka ili ženki (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Bolesnike treba upozoriti da su tijekom liječenja lijekom Vocabria prijavljeni omaglica, umor i somnolencija. Kad se razmatra bolesnikova sposobnost upravljanja vozilima ili rada sa strojevima, treba imati na umu kliničko stanje bolesnika i profil nuspojava lijeka Vocabria.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće prijavljene nuspojave bile su glavobolja i pireksija⁴. Teške kožne nuspojave SJS i TEN prijavljene su u vezi s liječenjem kabotegravirom (vidjeti dio 4.4).

Tablični prikaz nuspojava

Nuspojave utvrđene kod primjene kabotegravira i rilpivirina navedene su u tablici 3 prema klasifikaciji organskih sustava i učestalosti. Učestalost je definirana kao vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$).

Tablica 3 Tablični prikaz nuspojava¹

MedDRA klasifikacija organskih sustava	Učestalost	Nuspojave lijeka Vocabria + rilpivirina
Poremećaji imunološkog sustava	manje često	preosjetljivost*
Psihijatrijski poremećaji	često	depresija anksioznost neuobičajeni snovi nesanica
	manje često	pokušaj suicida; suicidalne ideacije (osobito u bolesnika s već postojećom psihijatrijskom bolešću u anamnezi)
Poremećaji živčanog sustava	vrlo često	glavobolja
	često	omaglica
	manje često	somnolencija
Poremećaji probavnog sustava	često	mučnina povraćanje bol u abdomenu ² flatulencija proljev
Poremećaji jetre i žuči	manje često	Hepatotoksičnost
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	često	osip ³
	manje često	urtikarija* angioedem*
	vrlo rijetko	Stevens-Johnsonov sindrom*, toksična epidermalna nekroliza*
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	često	mialgija
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	vrlo često	pireksija ⁴
	često	umor astenija malaksalost
Pretrage	često	povećanje tjelesne težine
	manje često	povišene vrijednosti transaminaza povišene krvne vrijednosti bilirubina

¹ Učestalost utvrđenih nuspojava temelji se na svim prijavljenim slučajevima te nije ograničena samo na one kod kojih je ispitivač utvrdio barem moguću povezanost s lijekom.

² Bol u abdomenu uključuje sljedeće objedinjene MedDRA preferirane pojmove: bol u gornjem dijelu abdomena.

³ Osip uključuje sljedeće objedinjene MedDRA preferirane pojmove: osip, eritemski osip, generalizirani osip, makularni osip, makulopapularni osip, morbiliformni osip, papularni osip, pruritički osip.

⁴ Pireksija uključuje sljedeće objedinjene MedDRA preferirane pojmove: osjećaj vrućine, povišena tjelesna temperatura.

* Vidjeti dio 4.4.

Ukupan sigurnosni profil u 96. i 124. tjednu u ispitivanju FLAIR bio je u skladu s onim zabilježenim u 48. tjednu, bez utvrđenih novih sigurnosnih nalaza. U produžetku ispitivanja FLAIR, kod započinjanja liječenja režimom CAB LA + RPL LA (dugodjelujući kabotegravir i rilpivirin) uz izravno uvođenje injekcijske terapije, nisu utvrđeni nikakvi novi sigurnosni problemi povezani s izostavljanjem uvodnog peroralnog liječenja (vidjeti dio 5.1).

Opis odabranih nuspojava

Povećanje tjelesne težine

U ispitanika iz ispitivanja FLAIR i ATLAS koji su primali lijek Vocabria plus rilpivirin u 48. tjednu zabilježeno je povećanje tjelesne težine za 1,5 kg (medijan), dok je u ispitanika koji su nastavili liječenje dotadašnjim antiretrovirusnim režimom medijan povećanja tjelesne težine iznosio 1 kg (analiza objedinjenih podataka). U pojedinačnim ispitivanjima FLAIR i ATLAS medijan povećanja tjelesne težine u skupinama koje su primale lijek Vocabria plus rilpivirin iznosio je 1,3 kg odnosno 1,8 kg, dok je u onima koje su nastavile primati dotadašnji antiretrovirusni režim iznosio 1,5 kg odnosno 0,3 kg.

U 48. tjednu ispitivanja ATLAS-2M medijan povećanja tjelesne težine iznosio je 1,0 kg i u skupini koja je primala lijek Vocabria plus rilpivirin jednom mjesečno i u onoj koja je tu kombinaciju primala svaka 2 mjeseca.

Promjene biokemijskih laboratorijskih parametara

Kod liječenja lijekom Vocabria plus rilpivirinom opažena su mala, neprogresivna povišenja vrijednosti ukupnog bilirubina (bez kliničke žutice). Te se promjene ne smatraju klinički relevantnima jer su vjerojatno odraz kompeticije kabotegravira i nekonjugiranog bilirubina za zajednički put klirensa (UGT1A1).

U ispitanika koji su u kliničkim ispitivanjima primali lijek Vocabria plus rilpivirin opažene su povišene vrijednosti transaminaza (alanin transaminaze [ALT]/aspartat transaminaze [AST]). Te su se povišene vrijednosti prvenstveno pripisivale akutnom virusnom hepatitisu. Nekoliko je ispitanika koji su primali peroralnu terapiju imalo povišene vrijednosti transaminaza koje su pripisane sumnji na hepatotoksičnost povezanu s lijekom; te su se promjene povukle nakon prekida liječenja (vidjeti dio 4.4).

Tijekom kliničkih ispitivanja lijeka Vocabria plus rilpivirina opažene su povišene vrijednosti lipaza; incidencija povišenja vrijednosti lipaza 3. i 4. stupnja bila je veća uz lijek Vocabria plus rilpivirin nego uz dotadašnji antiretrovirusni režim. Ta su povišenja načelno bila asimptomatska i nisu dovela do prekida liječenja lijekom Vocabria plus rilpivirinom. U ispitivanju ATLAS-2M prijavljen je jedan slučaj pankreatitisa sa smrtnim ishodom, koji je bio praćen povišenjem vrijednosti lipaze 4. stupnja i ometajućim faktorima (uključujući pankreatitis u anamnezi) i za koji se nije mogla isključiti uzročna povezanost s injekcijskim režimom.

Pedijatrijska populacija

Na temelju podataka iz analiza provedenih u 16. tjednu (kohorta 1C; n = 30) i 24. tjednu (kohorta 2; n = 144) ispitivanja MOCHA (IMPAACT 2017) nisu zabilježeni novi sigurnosni problemi u adolescenata (u dobi od najmanje 12 godina i tjelesne težine od najmanje 35 kg) u odnosu na sigurnosni profil utvrđen u odraslih.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#).

4.9 Predoziranje

Ne postoji specifično liječenje za predoziranje lijekom Vocabria. Ako dođe do predoziranja, bolesnika treba liječiti potpuno te po potrebi uvesti odgovarajući nadzor.

Poznato je da se kabotegravir u velikoj mjeri vezuje za proteine u plazmi, pa nije vjerojatno da će dijaliza pridonijeti uklanjanju lijeka iz tijela.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Lijekovi za liječenje sistemskih virusnih infekcija, inhibitori integraze, ATK oznaka: J05AJ04

Mehanizam djelovanja

Kabotegravir inhibira integrazu HIV-a vezanjem za aktivno mjesto integraze i blokiranjem koraka prijenosa lanca u sklopu integracije retrovirusne deoksiribonukleinske kiseline (DNA), koji je ključan za ciklus replikacije HIV-a.

Farmakodinamički učinci

Antivirusna aktivnost u staničnoj kulturi

Kabotegravir je pokazao antivirusnu aktivnost protiv laboratorijskih sojeva virusa HIV-1 divljeg tipa uz srednju vrijednost koncentracije kabotegravira potrebnu za smanjenje virusne replikacije za 50% (EC_{50}) od 0,22 nM u mononuklearnim stanicama periferne krvi, 0,74 nM u stanicama 293T te 0,57 nM u stanicama MT-4. Kabotegravir je u staničnoj kulturi pokazao antivirusnu aktivnost protiv panela od 24 klinička izolata HIV-1 (po 3 izolata podtipa A, B, C, D, E, F i G iz skupine M te 3 izolata iz skupine O) uz vrijednosti EC_{50} za HIV-1 u rasponu od 0,02 nM do 1,06 nM. Vrijednosti EC_{50} kabotegravira protiv triju kliničkih izolata virusa HIV-2 kretale su se u rasponu od 0,10 nM do 0,14 nM. Nema dostupnih kliničkih podataka za bolesnike s HIV-2 infekcijom.

Antivirusna aktivnost u kombinaciji s drugim antivirusnim lijekovima

Nijedan lijek s inherentnom aktivnošću protiv HIV-a nije djelovao antagonistički na antiretrovirusnu aktivnost kabotegravira (ocjene su provedene *in vitro* u kombinaciji s rilpivirinom, lamivudinom, tenofovirom i emtricitabinom).

Rezistencija in vitro

Izolacija iz HIV-1 divljeg tipa i aktivnost protiv rezistentnih sojeva: Tijekom 112-dnevne pasaže soja IIIB nisu opaženi virusi za koje se EC_{50} kabotegravira povećao > 10 puta. Nakon pasaže HIV-1 divljeg tipa (s polimorfizmom T124A) u prisutnosti kabotegravira pojavile su se sljedeće mutacije integraze: Q146L (raspon faktora promjene: 1,3 – 4,6), S153Y (raspon faktora promjene: 2,8 – 8,4) i I162M (faktor promjene: 2,8). Kako je gore navedeno, detekcija T124A znači izdvajanje otprije postojeće manjinske varijante koja ne pokazuje diferencijalnu osjetljivost na kabotegravir. Nisu izdvojene aminokiselinske supstitucije u integraznoj regiji pri pasaži HIV-1 divljeg tipa (soj NL-342) u prisutnosti 6,4 nM kabotegravira tijekom razdoblja do 56. dana.

Među virusima s više mutacija najveći faktor promjene opažen je kod mutanata koji su sadržavali Q148K ili Q148R. Kombinacija mutacija E138K/Q148H smanjila je osjetljivost na kabotegravir 0,92 puta, dok je kombinacija E138K/Q148R smanjila osjetljivost na kabotegravir 12 puta, a E138K/Q148K čak 81 puta. Mutacije G140C/Q148R i G140S/Q148R smanjile su osjetljivost na kabotegravir 22 odnosno 12 puta. Iako mutacija N155H nije promijenila osjetljivost na kabotegravir, kombinacija N155H/Q148R smanjila ju je 61 puta. Druge višestruke mutacije koje su dovele do faktora promjene od 5 – 10 uključuju: T66K/L74M (faktor promjene: 6,3), G140S/Q148K (faktor promjene: 5,6), G140S/Q148H (faktor promjene: 6,1) i E92Q/N155H (faktor promjene: 5,3).

Rezistencija in vivo

Prema objedinjenim podacima iz ispitivanja FLAIR i ATLAS, broj ispitanika koji su zadovoljili kriterije za potvrđen virološki neuspjeh (engl. *Confirmed Virologic Failure*, CVF), bio je malen. Prema analizi objedinjenih podataka, zabilježeno je 7 slučajeva potvrđenog virološkog neuspjeha uz kabotegravir plus rilpivirin (7/591; 1,2%) te 7 slučajeva potvrđenog virološkog neuspjeha uz nastavak liječenja dotadašnjim antiretrovirusnim režimom (7/591; 1,2%). Tri ispitanika koja su doživjela

potvrđen virološki neuspjeh uz kabotegravir plus rilpivirin u ispitivanju FLAIR i za koje su bili dostupni podaci o rezistenciji imala su podtip A1. Uz to, u 2 od ta 3 slučaja potvrđenog virološkog neuspjeha se tijekom liječenja pojavila supstitucija Q148R povezana s rezistencijom na inhibitore integraze, dok je u jednom od njih pronađena mutacija G140R praćena smanjenom fenotipskom osjetljivošću na kabotegravir. Sva 3 ispitanika s potvrđenim virološkim neuspjehom imala su jednu supstituciju povezanu s rezistencijom na rilpivirin (K101E, E138E/A/K/T ili E138K), a dvoje od njih pokazivalo je smanjenu fenotipsku osjetljivost na rilpivirin. Tri ispitanika koja su doživjela potvrđen virološki neuspjeh u ispitivanju ATLAS imala su podtipove A, A1 i AG. U jednog od ta tri ispitanika je pri utvrđivanju virološkog neuspjeha pronađena supstitucija N155H povezana s rezistencijom na inhibitore integraze, praćena smanjenom fenotipskom osjetljivošću na kabotegravir. U sva tri ispitanika je pri utvrđivanju virološkog neuspjeha pronađena supstitucija povezana s rezistencijom na rilpivirin (E138A, E138E/K ili E138K) te su oni pokazivali smanjenu fenotipsku osjetljivost na rilpivirin. U dva od ta tri ispitanika s potvrđenim virološkim neuspjehom, mutacije povezane s rezistencijom na rilpivirin opažene pri utvrđivanju virološkog neuspjeha također su pronađene na početku ispitivanja u HIV-1 DNA u mononuklearnim stanicama periferne krvi. Sedmi ispitanik s potvrđenim virološkim neuspjehom (FLAIR) nikad nije primio injekciju.

Supstitucije povezane s rezistencijom na dugodjelujuće injekcije kabotegravira zabilježene u objedinjenim podacima iz ispitivanja ATLAS i FLAIR bile su G140R (n = 1), Q148R (n = 2) i N155H (n = 1).

Tijekom 48 tjedana ispitivanja ATLAS-2M kriterije za potvrđen virološki neuspjeh zadovoljilo je 10 ispitanika: 8 ispitanika (1,5%) u skupini liječenoj svakih 8 tjedana te 2 ispitanika (0,4%) u skupini liječenoj svaka 4 tjedna. Osam ispitanika postiglo je kriterije za potvrđen virološki neuspjeh u 24. tjednu ili prije toga.

U skupini liječenoj svakih 8 tjedana je na početku ispitivanja 5 ispitanika imalo mutacije Y181Y/C + H221H/Y, Y188Y/F/H/L, Y188L, E138A ili E138E/A povezane s rezistencijom na rilpivirin, dok je 1 ispitanik imao mutaciju G140G/R povezanu s rezistencijom na kabotegravir (uz prethodno spomenute mutacije Y188Y/F/H/L povezane s rezistencijom na rilpivirin). U skupini liječenoj svakih 8 tjedana je u trenutku sumnje na virološki neuspjeh 6 ispitanika imalo mutacije povezane s rezistencijom na rilpivirin, od kojih se u 2 ispitanika između početka liječenja i sumnje na virološki neuspjeh pojavila i mutacija K101E, a u 1 ispitanika mutacija E138E/K. U 7 ispitanika faktor promjene za rilpivirin bio je iznad biološke granične vrijednosti te se kretao u rasponu od 2,4 do 15. Pet od 6 ispitanika sa supstitucijom povezanom s rezistencijom na rilpivirin također je imalo supstitucije povezane s rezistencijom na inhibitore prijenosa lanca integraze (engl. *integrase strand transfer inhibitor*, INSTI): N155H (n = 2); Q148R; Q148Q/R+N155N/H (n = 2). Supstitucija L74I, povezana s rezistencijom na INSTI, primijećena je u 4/7 ispitanika. U jednog ispitanika testiranje na genotipsku i fenotipsku rezistenciju na inhibitore integraze nije bilo uspješno, a za drugog ispitanika nisu bili dostupni podaci o fenotipskoj rezistenciji na kabotegravir. Faktori promjene za ispitanike liječene svakih 8 tjedana kretali su se od 0,6 do 9,1 za kabotegravir, od 0,8 do 2,2 za dolutegravir te od 0,8 do 1,7 za biktegravir.

U skupini liječenoj svaka 4 tjedna nijedan ispitanik nije na početku ispitivanja imao supstitucije povezane s rezistencijom na rilpivirin ili INSTI. Jedan je ispitanik imao supstituciju G190Q povezanu s rezistencijom na NNRTI, u kombinaciji s polimorfizmom V189I, također povezanim s rezistencijom na NNRTI. U trenutku sumnje na virološki neuspjeh jedan je ispitanik imao mutacije K101E + M230L povezane s rezistencijom na rilpivirin, koje su se pojavile tijekom liječenja, a kod drugog su se zadržale supstitucije G190Q + V189I povezane s rezistencijom na NNRTI, uz dodatak V179V/I. Oba su ispitanika pokazivala smanjenu fenotipsku osjetljivost na rilpivirin. Osim toga, oba su ispitanika u trenutku sumnje na virološki neuspjeh imala mutacije povezane s rezistencijom na INSTI, bilo Q148R + E138E/K ili N155N/H, a jedan je ispitanik imao smanjenu osjetljivost na kabotegravir. Nijedan od tih dvaju ispitanika nije imao supstituciju L74I povezanu s rezistencijom na INSTI. Faktori promjene za ispitanike liječene svaka 4 tjedana iznosili su 1,8 i 4,6 za kabotegravir, 1,0 i 1,4 za dolutegravir te 1,1 i 1,5 za biktegravir.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Odrasli

Djelotvornost kabotegravira plus rilpivirina ocjenjivala se u dvama randomiziranim, multicentričnim, aktivnim lijekom kontroliranim, otvorenim ispitivanjima neinferiornosti faze III s paralelnim skupinama pod nazivom FLAIR (ispitivanje 201584) i ATLAS (ispitivanje 201585). Primarna analiza provedena je nakon što su svi ispitanici dovršili posjet u 48. tjednu ili prijevremeno prekinuli sudjelovanje u ispitivanju.

Bolesnici s virološkom supresijom (postignutom prethodnim režimom utemeljenim na dolutegraviru tijekom 20 tjedana)

U ispitivanju FLAIR, 629 ispitanika s HIV-1 infekcijom koji prethodno nisu primali antiretrovirusnu terapiju (ART) primalo je tijekom 20 tjedana režim koji je sadržavao inhibitor prijenosa lanca integraze (INSTI) dolutegravir (dolutegravir/abakavir/lamivudin ili dolutegravir plus 2 druga nukleozidna inhibitora reverzne transkriptaze ako su ispitanici bili pozitivni na HLA-B*5701). Ispitanici koji su postigli virološku supresiju (HIV-1 RNA < 50 kopija/ml, n = 566) naknadno su bili randomizirani (1:1) za primanje kabotegravira plus rilpivirina ili nastavak liječenja dotadašnjim antiretrovirusnim režimom. Ispitanici randomizirani za primanje kabotegravira plus rilpivirina terapiju su započeli uvodnim peroralnim liječenjem jednom tabletom kabotegravira od 30 mg plus jednom tabletom rilpivirina od 25 mg jedanput na dan tijekom najmanje 4 tjedna, a zatim su primali injekcije kabotegravira (1. mjesec: injekcija od 600 mg; od 2. mjeseca nadalje: injekcija od 400 mg) plus injekcije rilpivirina (1. mjesec: injekcija od 900 mg; od 2. mjeseca nadalje: injekcija od 600 mg) jednom mjesečno tijekom dodatna 44 tjedna. Ispitivanje je trajalo 96 tjedana.

Bolesnici s virološkom supresijom (postignutom stabilnom prethodnom antiretrovirusnom terapijom tijekom najmanje 6 mjeseci)

U ispitivanju ATLAS, 616 ispitanika s HIV-1 infekcijom koji su prethodno primali antiretrovirusnu terapiju i postigli virološku supresiju (u trajanju od najmanje 6 mjeseci) (HIV-1 RNA < 50 kopija/ml) bilo je randomizirano (1:1) za primanje kabotegravira plus rilpivirina ili nastavak liječenja dotadašnjim antiretrovirusnim režimom. Ispitanici randomizirani za primanje kabotegravira plus rilpivirina terapiju su započeli uvodnim peroralnim liječenjem jednom tabletom kabotegravira od 30 mg plus jednom tabletom rilpivirina od 25 mg jedanput na dan tijekom najmanje 4 tjedna, a zatim su primali injekcije kabotegravira (1. mjesec: injekcija od 600 mg; od 2. mjeseca nadalje: injekcija od 400 mg) plus injekcije rilpivirina (1. mjesec: injekcija od 900 mg; od 2. mjeseca nadalje: injekcija od 600 mg) jednom mjesečno tijekom dodatna 44 tjedna. U ispitivanju ATLAS, 50% ispitanika je kao treću terapijsku skupinu u sklopu osnovnog antiretrovirusnog režima prije randomizacije primalo NNRTI, njih 17% inhibitor proteaze, a njih 33% inhibitor integraze; situacija je bila slična u obje liječene skupine.

Objedinjeni podaci

Prema analizi objedinjenih podataka, na početku ispitivanja je u skupini liječenoj kabotegravirom plus rilpivirinom medijan dobi ispitanika iznosio 38 godina, 27% ispitanika bile su žene, njih 27% nisu bili bijelci, 1% ispitanika imalo je ≥ 65 godina, a njih 7% imalo je broj CD4+ stanica manji od 350 stanica/mm³; te su značajke bile slične u objema liječenim skupinama.

Primarna mjera ishoda u obama je ispitivanjima bio udio ispitanika kojima je plazmatska koncentracija HIV-1 RNA u 48. tjednu iznosila ≥ 50 kopija/ml (algoritam za globalnu snimku distribuiranog sustava [engl. *snapshot algorithm*] za populaciju prethodno izloženih bolesnika predviđenih za liječenje [engl. *intent-to-treat exposed*, ITT-E]).

Prema analizi objedinjenih podataka iz dvaju pivotalnih ispitivanja, kombinacija kabotegravir plus rilpivirin bila je neinferiorna dotadašnjem antiretrovirusnom režimu s obzirom na udio ispitanika kojima je plazmatska koncentracija HIV-1 RNA u 48. tjednu iznosila ≥ 50 kopija/ml (1,9% naspram 1,7%). Prilagođena razlika između liječenja kabotegravirom plus rilpivirinom i dotadašnjim antiretrovirusnim režimom (0,2; 95% CI: -1,4; 1,7) u analizi objedinjenih podataka zadovoljila je kriterij za neinferiornost (gornja granica 95% CI ispod 4%).

Primarna mjera ishoda i drugi ishodi u 48. tjednu ispitivanja FLAIR i ATLAS, uključujući ishode prema ključnim početnim faktorima, prikazani su u tablicama 4 i 5.

Tablica 4 Virološki ishodi randomiziranog liječenja u 48. tjednu u ispitivanjima FLAIR i ATLAS (analiza podataka prikupljenih pri samo jednom posjetu [engl. *snapshot* analiza])

	FLAIR		ATLAS		Objedinjeni podaci	
	Kabotegravir + RPV N = 283	DAR N = 283	Kabotegravir + RPV N = 308	DAR N = 308	Kabotegravir + RPV N = 591	DAR N = 591
HIV-1 RNA ≥ 50 kopija/ml[†] (%)	6 (2,1)	7 (2,5)	5 (1,6)	3 (1,0)	11 (1,9)	10 (1,7)
Razlika između liječenja % (95% CI)*	-0,4 (-2,8; 2,1)		0,7 (-1,2; 2,5)		0,2 (-1,4; 1,7)	
HIV-1 RNA < 50 kopija/ml (%)	265 (93,6)	264 (93,3)	285 (92,5)	294 (95,5)	550 (93,1)	558 (94,4)
Razlika između liječenja % (95% CI)*	0,4 (-3,7; 4,5)		-3,0 (-6,7; 0,7)		-1,4 (-4,1; 1,4)	
Nema viroloških podataka u 48. tjednu (%)	12 (4,2)	12 (4,2)	18 (5,8)	11 (3,6)	30 (5,1)	23 (3,9)
Razlozi						
Prekid sudjelovanja u ispitivanju/ primjene ispitivane terapije zbog nuspojave ili smrti (%)	8 (2,8)	2 (0,7)	11 (3,6)	5 (1,6)	19 (3,2)	7 (1,2)
Prekid sudjelovanja u ispitivanju/ primjene ispitivane terapije zbog drugih razloga (%)	4 (1,4)	10 (3,5)	7 (2,3)	6 (1,9)	11 (1,9)	16 (2,7)
Nema podataka za promatrano razdoblje, ali bolesnik sudjeluje u ispitivanju (%)	0	0	0	0	0	0

* Prilagođeno za početne stratifikacijske faktore.

[†] Uključuje ispitanike koji su prekinuli liječenje zbog nedostatne djelotvornosti i one koji su ga prekinuli prije postizanja virološke supresije.

N = broj ispitanika u svakoj liječenoj skupini, CI = interval pouzdanosti; DAR = dotadašnji antiretrovirusni režim.

Tablica 5 Udio ispitanika s plazmatskom koncentracijom HIV-1 RNA $\geq$ 50 kopija/ml u 48. tjednu prema ključnim početnim faktorima (ishodi *snapshot* analize)

Početni faktori		Objedinjeni podaci iz ispitivanja FLAIR i ATLAS	
		Kabotegravir +RPV N = 591 n/N (%)	Dotadašnji antiretrovirusni režim N = 591 n/N (%)
Početni broj CD4+ stanica (stanice/mm ³)	< 350	0/42	2/54 (3,7)
	$\geq$ 350 i < 500	5/120 (4,2)	0/117
	$\geq$ 500	6/429 (1,4)	8/420 (1,9)
Spol	Muški	6/429 (1,4)	9/423 (2,1)
	Ženski	5/162 (3,1)	1/168 (0,6)
Rasa	Bijelci	9/430 (2,1)	7/408 (1,7)
	Crnci/Afroamerikanci	2/109 (1,8)	3/133 (2,3)
	Azijci/drugo	0/52	0/48
ITM	< 30 kg/m ²	6/491 (1,2)	8/488 (1,6)
	$\geq$ 30 kg/m ²	5/100 (5,0)	2/103 (1,9)
Dob (godine)	< 50	9/492 (1,8)	8/466 (1,7)
	$\geq$ 50	2/99 (2,0)	2/125 (1,6)
Početna antivirusna terapija pri randomizaciji	Inhibitor proteaze	1/51 (2,0)	0/54
	Inhibitor integraze	6/385 (1,6)	9/382 (2,4)
	NNRTI	4/155 (2,6)	1/155 (0,6)

ITM = indeks tjelesne mase

NNRTI = nenukleozidni inhibitor reverzne transkriptaze

U ispitivanjima FLAIR i ATLAS razlike između liječenja bile su usporedive kod svih početnih značajki (broj CD4+ stanica, spol, rasa, ITM, dob, terapijska skupina trećeg lijeka u sklopu antiretrovirusnog režima na početku ispitivanja).

96. tjedan ispitivanja FLAIR

Rezultati opaženi nakon 96 tjedana ispitivanja FLAIR ostali su dosljedni onima zabilježenima nakon 48 tjedana. Udio ispitanika s plazmatskom koncentracijom HIV-1 RNA $\geq$ 50 kopija/ml iznosio je 3,2% u skupini koja je primala kabotegravir plus rilpivirin (n = 283) te 3,2% u onoj koja je nastavila primati dotadašnji antiretrovirusni režim (n = 283) (prilagođena razlika između liječenja kabotegravirom plus rilpivirinom i dotadašnjim antiretrovirusnim režimom [0,0; 95% CI: -2,9; 2,9]). Udio ispitanika s plazmatskom koncentracijom HIV-1 RNA < 50 kopija/ml iznosio je 87% u skupini koja je primala kabotegravir plus rilpivirin te 89% u onoj koja je nastavila primati dotadašnji antiretrovirusni režim (prilagođena razlika između liječenja kabotegravirom plus rilpivirinom i dotadašnjim antiretrovirusnim režimom [-2,8; 95% CI: -8,2; 2,5]).

124. tjedan ispitivanja FLAIR, izravno uvođenje injekcijske terapije u odnosu na uvodno peroralno liječenje

U ispitivanju FLAIR, provedena je ocjena sigurnosti i djelotvornosti u 124. tjednu za bolesnike koji su se odlučili na prelazak (u 100. tjednu) s abakavira/dolutegravira/lamivudina na kabotegravir i rilpivirin u produžetku ispitivanja. Ispitanici su dobili mogućnost prelaska uz uvodno peroralno liječenje ili bez njega, te su uključeni u skupinu koja je primala peroralno uvodno liječenje (n = 121) ili u skupinu s izravnim uvođenjem injekcijske terapije (n = 111).

U 124. tjednu udio ispitanika s HIV-1 RNA $\geq$ 50 kopija/ml iznosio je 0,8% u skupini s uvodnim peroralnim liječenjem odnosno 0,9% u skupini s izravnim uvođenjem injekcijske terapije. Stope virološke supresije (HIV-1 RNA < 50 kopija/ml) bile su slične u skupini s uvodnim peroralnim liječenjem (93,4%) i u skupini s izravnim uvođenjem injekcijske terapije (99,1%).

Primjena svaka 2 mjeseca

Bolesnici s virološkom supresijom (postignutom stabilnom prethodnom antiretrovirusnom terapijom tijekom najmanje 6 mjeseci)

Djelotvornost i sigurnost injekcije kabotegravira primijenjene svaka 2 mjeseca ocjenjivala se u jednom randomiziranom, multicentričnom, otvorenom ispitivanju neinferiornosti faze IIIb s paralelnim skupinama pod nazivom ATLAS-2M (207966). Primarna analiza provedena je nakon što su svi ispitanici dovršili posjet u 48. tjednu ili prijevremeno prekinuli sudjelovanje u ispitivanju.

U ispitivanju ATLAS-2M, 1045 ispitanika s HIV-1 infekcijom koji su prethodno primali antiretrovirusnu terapiju i postigli virološku supresiju bilo je randomizirano (1:1) za primanje injekcija kabotegravira plus rilpivirina svaka 2 mjeseca ili jednom mjesečno. Ispitanici koji su prije početka ispitivanja primali neku drugu terapiju koja nije uključivala kabotegravir/rilpivirin primili su uvodno peroralno liječenje koje se sastojalo od jedne tablete kabotegravira od 30 mg plus jedne tablete rilpivirina od 25 mg jedanput na dan tijekom najmanje 4 tjedna. Ispitanici randomizirani za liječenje jednom mjesečno primali su injekcije kabotegravira (1. mjesec: injekcija od 600 mg; od 2. mjeseca nadalje: injekcija od 400 mg) i injekcije rilpivirina (1. mjesec: injekcija od 900 mg; od 2. mjeseca nadalje: injekcija od 600 mg) tijekom dodatna 44 tjedna. Ispitanici randomizirani za liječenje svaka 2 mjeseca primali su injekcije kabotegravira (injekcija od 600 mg u 1., 2. i 4. mjesecu, a zatim svaka 2 mjeseca) i injekcije rilpivirina (injekcija od 900 mg u 1., 2. i 4. mjesecu, a zatim svaka 2 mjeseca) tijekom dodatna 44 tjedna. Prije randomizacije 63% ispitanika primalo je kabotegravir plus rilpivirin tijekom 0 tjedana, njih 13% tijekom 1 – 24 tjedna, a 24% tijekom > 24 tjedna.

Na početku ispitivanja medijan dobi ispitanika iznosio je 42 godine, 27% ispitanika bile su žene, njih 27% nisu bili bijelci, 4% imalo je ≥ 65 godina, a njih 6% imalo je broj CD4⁺ stanica manji od 350 stanica/mm³; te su značajke bile slične u objema liječenim skupinama.

Primarna mjera ishoda u ispitivanju ATLAS-2M bio je udio ispitanika kojima je plazmatska koncentracija HIV-1 RNA u 48. tjednu iznosila ≥ 50 kopija/ml (*snapshot* algoritam za ITT-E za populaciju).

U ispitivanju ATLAS-2M, kabotegravir i rilpivirin primijenjeni svaka 2 mjeseca bili su neinferiorni kabotegraviru i rilpivirinu primijenjenima jednom mjesečno s obzirom na udio ispitanika kojima je plazmatska koncentracija HIV-1 RNA u 48. tjednu iznosila ≥ 50 kopija/ml (1,7% odnosno 1,0%). Prilagođena razlika između liječenja kabotegravirom i rilpivirinom primijenjenima svaka 2 mjeseca i jednom mjesečno (0,8; 95% CI: -0,6; 2,2) zadovoljila je kriterij za neinferiornost (gornja granica 95% CI ispod 4%).

Tablica 6 Virološki ishodi randomiziranog liječenja u 48. tjednu ispitivanja ATLAS-2M (snapshot analiza)

	Primjena svaka 2 mjeseca (svakih 8 tjedana)	Primjena jednom mjesečno (svaka 4 tjedna)
	N = 522 (%)	N = 523 (%)
HIV-1 RNA $\geq$ 50 kopija/ml[†] (%)	9 (1,7)	5 (1,0)
Razlika između liječenja % (95% CI)*	0,8 (-0,6; 2,2)	
HIV-1 RNA < 50 kopija/ml (%)	492 (94,3)	489 (93,5)
Razlika između liječenja % (95% CI)*	0,8 (-2,1; 3,7)	
Nema viroloških podataka u 48. tjednu	21 (4,0)	29 (5,5)
Razlozi:		
Prekid sudjelovanja u ispitivanju zbog nuspojave ili smrti (%)	9 (1,7)	13 (2,5)
Prekid sudjelovanja u ispitivanju zbog drugih razloga (%)	12 (2,3)	16 (3,1)
Bolesnik sudjeluje u ispitivanju, ali nema podataka za promatrano razdoblje (%)	0	0

* Prilagođeno za početne stratifikacijske faktore.

[†] Uključuje ispitanike koji su prekinuli liječenje zbog nedostatne djelotvornosti i one koji su ga prekinuli prije postizanja virološke supresije.

N = broj ispitanika u svakoj liječenoj skupini, CI = interval pouzdanosti.

Tablica 7 Udio ispitanika s plazmatskom koncentracijom HIV-1 RNA $\geq$ 50 kopija/ml u 48. tjednu prema ključnim početnim faktorima (ishodi *snapshot* analize)

Početni faktori		Broj ispitanika s koncentracijom HIV-1 RNA $\geq$ 50 kopija/ml / ukupan broj ocijenjenih ispitanika (%)	
		Primjena svaka 2 mjeseca (svakih 8 tjedana)	Primjena jednom mjesečno (svaka 4 tjedna)
Početni broj CD4+ stanica (stanice/mm ³)	< 350	1/35 (2,9)	1/27 (3,7)
	350 do < 500	1/96 (1,0)	0/89
	$\geq$ 500	7/391 (1,8)	4/407 (1,0)
Spol	Muški	4/385 (1,0)	5/380 (1,3)
	Ženski	5/137 (3,5)	0/143
Rasa	Bijelci	5/370 (1,4)	5/393 (1,3)
	Ispitanici koji nisu bijelci	4/152 (2,6)	0/130
	Crnci/Afroamerikanci	4/101 (4,0)	0/90
	Ispitanici koji nisu crnci/Afroamerikanci	5/421 (1,2)	5/421 (1,2)
ITM	< 30 kg/m ²	3/409 (0,7)	3/425 (0,7)
	$\geq$ 30 kg/m ²	6/113 (5,3)	2/98 (2,0)
Dob (godine)	< 35	4/137 (2,9)	1/145 (0,7)
	35 do < 50	3/242 (1,2)	2/239 (0,8)
	$\geq$ 50	2/143 (1,4)	2/139 (1,4)
Prethodna izloženost kabotegraviru/rilpivirinu	Ne	5/327 (1,5)	5/327 (1,5)
	1 – 24 tjedna	3/69 (4,3)	0/68
	> 24 tjedna	1/126 (0,8)	0/128

ITM = indeks tjelesne mase

U ispitivanju ATLAS-2M, razlike između liječenja s obzirom na postizanje primarne mjere ishoda ovisno o početnim značajkama (broj CD4+ limfocita, spol, rasa, ITM, dob i prethodna izloženost kabotegraviru/rilpivirinu) nisu bile klinički značajne.

Rezultati za djelotvornost u 96. tjednu u skladu su s rezultatima za primarnu mjeru ishoda u 48. tjednu. Injekcije kabotegravira plus rilpivirina primijenjene svaka 2 mjeseca neinferiorne su kabotegraviru i rilpivirinu primijenjenima jednom mjesečno. Udio ispitanika kojima je plazmatska koncentracija HIV-1 RNA u 96. tjednu iznosila $\geq$ 50 kopija/ml iznosio je 2,1% kod primjene kabotegravira plus rilpivirina svaka 2 mjeseca (n = 522) odnosno 1,1% kod primjene kabotegravira plus rilpivirina jednom mjesečno (n = 523) (prilagođena razlika između liječenja kabotegravirom plus rilpivirinom primijenjenima svaka 2 mjeseca i jednom mjesečno [1,0; 95% CI: -0,6; 2,5]). Udio ispitanika s

plazmatskom koncentracijom HIV-1 RNA < 50 kopija/ml u 96. tjednu iznosio je 91% kod primjene kabotegravira plus rilpivirina svaka 2 mjeseca odnosno 90,2% kod primjene kabotegravira plus rilpivirina jednom mjesečno (prilagođena razlika između liječenja kabotegravirom plus rilpivirinom primijenjenima svaka 2 mjeseca i jednom mjesečno [0,8; 95% CI: -2,8; 4,3]).

Rezultati za djelotvornost u 152. tjednu u skladu su s rezultatima za primarnu mjeru ishoda u 48. i 96. tjednu. Injekcije kabotegravira plus rilpivirina primijenjene svaka 2 mjeseca neinferiorne su kabotegraviru i rilpivirinu primijenjenima jednom mjesečno. U analizi ITT populacije udio ispitanika kojima je plazmatska koncentracija HIV-1 RNA u 152. tjednu iznosila ≥ 50 kopija/ml iznosio je 2,7% kod primjene kabotegravira plus rilpivirina svaka 2 mjeseca ($n = 522$) odnosno 1,0% kod primjene kabotegravira plus rilpivirina jednom mjesečno ($n = 523$) (prilagođena razlika između liječenja kabotegravirom plus rilpivirinom primijenjenima svaka 2 mjeseca i jednom mjesečno [1,7; 95% CI: 0,1; 3,3]). U analizi ITT populacije udio ispitanika s plazmatskom koncentracijom HIV-1 RNA < 50 kopija/ml u 152. tjednu iznosio je 87% kod primjene kabotegravira plus rilpivirina svaka 2 mjeseca odnosno 86% kod primjene kabotegravira plus rilpivirina jednom mjesečno (prilagođena razlika između liječenja kabotegravirom plus rilpivirinom primijenjenima svaka 2 mjeseca i jednom mjesečno [1,5; 95% CI: -2,6; 5,6]).

Post-hoc analize

U multivarijantnim analizama objedinjenih podataka iz ispitivanja faze 3 (do 96. tjedna u ispitivanju ATLAS, do 124. tjedna u ispitivanju FLAIR te do 152. tjedna u ispitivanju ATLAS-2M) ispitivao se utjecaj različitih faktora na rizik od potvrđenog virološkog neuspjeha. U analizi početnih faktora ispitivale su se početne značajke virusa i sudionika te režim primjene, dok su u multivarijantnu analizu uključeni početni faktori te inkorporirane predviđene plazmatske koncentracije lijeka nakon početka liječenja i njihov utjecaj na potvrđen virološki neuspjeh primjenom regresijskog modeliranja uz postupak odabira varijabli. Nakon ukupno 4291 bolesnik-godine izloženosti, neprilagođena stopa incidencije potvrđenog virološkog neuspjeha iznosila je 0,54 na 100 bolesnik-godina; prijavljena su 23 slučaja potvrđenog virološkog neuspjeha (1,4% od 1651 osobe u tim ispitivanjima).

Analiza početnih faktora pokazala je da su mutacije povezane s rezistencijom na rilpivirin (omjer stopa incidencije [engl. *incidence rate ratio*, IRR] = 21,65; $p < 0,0001$), HIV-1 podtipa A6/A1 (IRR = 12,87; $p < 0,0001$) i ITM (IRR = 1,09 za povećanje za 1 jedinicu, $p = 0,04$; IRR = 3,97 za ITM ≥ 30 kg/m²; $p = 0,01$) povezani s potvrđenim virološkim neuspjehom. Druge varijable, uključujući primjenu svaka 4 tjedna ili svakih 8 tjedana, ženski spol ili mutacije povezane s rezistencijom na kabotegravir/INSTI, nisu bile u značajnoj mjeri povezane s potvrđenim virološkim neuspjehom. Kombinacija najmanje dvaju sljedećih ključnih početnih faktora bila je povezana s povećanim rizikom od potvrđenog virološkog neuspjeha: mutacije povezane s rezistencijom na rilpivirin, HIV-1 podtipa A6/A1 ili ITM ≥ 30 kg/m² (vidjeti tablicu 8).

Tablica 8 Virološki ishodi prema prisutnosti ključnih početnih faktora: mutacija povezanih s rezistencijom na rilpivirin, virusa podtipa A6/A1¹ i ITM-a ≥ 30 kg/m²

Početni faktori (broj)	Virološki uspjeh (%) ²	Potvrđen virološki neuspjeh (%) 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
UKUPNO (interval pouzdanosti od 95%)	1231/1431 (86,0) (84,1%; 87,8%)	23/1431 (1,6) ⁶ (1,0%; 2,4%)

¹ Klasifikacija podtipa virusa HIV-1 (A1 ili A6) temelji se na panelu iz baze podataka o sekvencama HIV-a Nacionalnog laboratorija u Los Alamosu (lipanj 2020.).

² RNK < 50 kopija/ml na temelju *snapshot* algoritma američke Uprave za hranu i lijekove (engl. *Food and Drug Administration*, FDA) u 48. tjednu u ispitivanju ATLAS, 124. tjednu u ispitivanju FLAIR i 152. tjednu u ispitivanju ATLAS-2M.

³ Definira se kao HIV RNA ≥ 200 kopija/ml pri dva uzastopna mjerenja.

⁴ Pozitivna prediktivna vrijednost (PPV) < 2%; negativna prediktivna vrijednost (NPV) 98,5%; osjetljivost 34,8%; specifičnost 71,9%

⁵ PPV 19,3%; NPV 99,1%; osjetljivost 47,8%; specifičnost 96,7%

⁶ Skup podataka za analizu sa svim dostupnim kovarijatama za početne faktore (od ukupno 1651 osobe).

Među bolesnicima s najmanje dva od tih faktora rizika opažen je veći udio ispitanika s potvrđenim virološkim neuspjehom nego među bolesnicima bez faktora rizika ili s jednim faktorom rizika, pri čemu je potvrđeni virološki neuspjeh utvrđen kod 6/24 bolesnika [25,0%, 95% CI: (9,8%; 46,7%)] liječenih prema režimu primjene svaka 2 mjeseca odnosno 5/33 bolesnika [15,2%; 95% CI: (5,1%; 31,9%)] liječenih prema režimu primjene jednom mjesečno.

Premošćujuća peroralna terapija drugim antiretrovirusnim režimima

Retrospektivna analiza objedinjenih podataka iz 3 klinička ispitivanja (FLAIR, ATLAS-2M i LATTE-2/ispitivanje 200056) obuhvatila je 29 ispitanika koji su tijekom liječenja dugodjelujućim intramuskularnim injekcijama kabotegravira plus rilpivirina primali premošćujuću peroralnu terapiju antiretrovirusnim režimom koji ne uključuje kabotegravir plus rilpivirin (alternativna premošćujuća peroralna terapija) tijekom medijana od 59 dana (25. i 75. percentil: 53 – 135). Medijan dobi ispitanika bio je 32 godine, 14% ispitanika bile su žene, 31% nisu bili bijelci, njih 97% je kao alternativnu premošćujuću peroralnu terapiju primalo režim utemeljen na inhibitoru integraze, njih 41% u sklopu režima alternativne premošćujuće peroralne terapije primalo je NNRTI (uključujući rilpivirin u 11/12 slučajeva), a njih 62% primalo je nukleozidni inhibitor reverzne transkriptaze (engl. *nucleoside reverse transcriptase inhibitor*, NRTI). Tri ispitanika povukla su se iz ispitivanja tijekom ili ubrzo nakon premošćujuće peroralne terapije zbog razloga nevezanih uz sigurnost. Većina ($\geq 96\%$) ispitanika održala je virološku supresiju (plazmatska koncentracija HIV-1 RNA < 50 kopija/ml). Tijekom primjene alternativne premošćujuće peroralne terapije i tijekom razdoblja nakon alternativne premošćujuće peroralne terapije (do 2 injekcije kabotegravira plus rilpivirina nakon premošćujuće peroralne terapije) nije opažen nijedan slučaj potvrđenog virološkog neuspjeha (plazmatska koncentracija HIV-1 RNA ≥ 200 kopija/ml).

Pedijatrijska populacija

Sigurnost, podnošljivost i farmakokinetika dugodjelujućeg injekcijskog kabotegravira u kombinaciji s dugodjelujućim rilpivirinom u adolescenata ocjenjivale su se u multicentričnom, otvorenom, neusporednom ispitivanju faze I/II pod nazivom MOCHA (IMPAACT 2017), koje je u tijeku.

U kohorti 2 ovog ispitivanja 144 virološki suprimirana adolescenta prekinula su režim kombinirane antiretrovirusne terapije koji su primali prije ispitivanja te su primala tabletu kabotegravira od 30 mg i tabletu rilpivirina od 25 mg jedanput na dan tijekom najmanje 4 tjedna, a nakon toga svaka 2 mjeseca intramuskularne injekcije kabotegravira (1. i 2. mjesec 600 mg, a zatim 600 mg svaka 2 mjeseca) i intramuskularne injekcije rilpivirina (1. i 2. mjesec 900 mg, a zatim 900 mg svaka 2 mjeseca).

Na početku ispitivanja medijan dobi sudionika iznosio je 15,0 godina, medijan tjelesne težine 48,5 kg (raspon: 35,2 – 100,9), medijan ITM-a 19,5 kg/m² (raspon: 16,0 - 34,3), 51,4% bilo je ženskog spola, 98,6% njih nisu bili bijelci, a 4 sudionika imala su broj CD4+ stanica manji od 350 stanica/mm³.

Antivirusna aktivnost procjenjivala se kao sekundarni cilj, a virološka supresija (vrijednost HIV-1 RNA u plazmi < 50 kopija/ml) se u 24. tjednu održala u 139 od 144 sudionika (96,5% [snapshot algoritam]).

Europska agencija za lijekove odgodila je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja kabotegravir filmom obloženih tableta i suspenzije za injekciju s produljenim oslobađanjem u jednoj ili više podskupina pedijatrijske populacije za liječenje HIV-1 infekcije. Vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Odrasli

Farmakokinetika kabotegravira slična je u zdravih ispitanika i onih s HIV infekcijom. Kabotegravir pokazuje umjeren stupanj farmakokinetičke varijabilnosti. U ispitivanjima faze I u zdravih ispitanika, interindividualna vrijednost CVb% za AUC, C_{max} i C_{tau} kretala se u rasponu od 26% do 34% u svim ispitivanjima provedenima u zdravih ispitanika te od 28% do 56% u svim ispitivanjima provedenima u ispitanika s HIV-1 infekcijom. Intraindividualna varijabilnost (CVw%) manja je od interindividualne varijabilnosti.

Tablica 9 Farmakokinetički parametri nakon peroralne primjene kabotegravira jedanput na dan u odraslih sudionika

Faza liječenja	Režim doziranja	Geometrijska srednja vrijednost (5., 95. percentil) ^a		
		AUC _(0-tau) ^b (µg·h/ml)	C _{max} (µg/ml)	C _{tau} (µg/ml)
Uvodno peroralno liječenje ^c	30 mg jedanput na dan	145 (93,5; 224)	8,0 (5,3; 11,9)	4,6 (2,8; 7,5)

^a Vrijednosti farmakokinetičkih parametara temeljile su se na pojedinačnim *post-hoc* procjenama iz populacijskog farmakokinetičkog modela za kabotegravir utemeljenima na objedinjenim podacima iz ispitivanja FLAIR i ATLAS (N = 581)

^b tau se odnosi na interval doziranja: 24 sata za peroralnu primjenu.

^c Vrijednosti farmakokinetičkih parametara kod uvodnog peroralnog liječenja odnose se na stanje dinamičke ravnoteže.

Apsorpcija

Kabotegravir se nakon peroralne primjene brzo apsorbira, pri čemu se medijan T_{max} postiže 3 sata nakon primjene doze u obliku tablete. Kod primjene jedanput na dan stanje farmakokinetičke dinamičke ravnoteže postiže se u roku od 7 dana.

Kabotegravir se može primijeniti s hranom ili bez nje. Hrana je povećala opseg apsorpcije kabotegravira. Bioraspoloživost kabotegravira neovisna je o sadržaju obroka: obroci s visokim udjelom masti povisili su AUC_(0-∞) kabotegravira za 14%, a C_{max} za 14% u odnosu na primjenu natašte. Ta povećanja nisu klinički značajna.

Apsolutna bioraspoloživost kabotegravira nije ustanovljena.

Distribucija

Prema podacima *in vitro*, kabotegravir se u velikoj mjeri (> 99%) veže za proteine u plazmi ljudi. Srednja vrijednost prividnog volumena distribucije (V_z/F) u plazmi nakon peroralne primjene tableta

iznosila je 12,3 l. U ljudi je Vc/F kabotegravira u plazmi procijenjen na 5,27 l, a Vp/F na 2,43 l. Te procjene volumena, u kombinaciji s pretpostavkom visoke bioraspoloživosti, ukazuju na određenu distribuciju kabotegravira u izvanstanični prostor.

Kabotegravir je pronađen u genitalnom traktu žena i muškaraca. Medijan omjera koncentracija u cervikalnom i vaginalnom tkivu i onih u plazmi u 4., 8. i 12. tjednu nakon primjene jedne intramuskularne (i.m.) injekcije od 400 mg iznosio je 0,16 – 0,28, a medijan omjera koncentracija u rektalnom tkivu i plazmi $\leq 0,08$.

Kabotegravir je pronađen u cerebrospinalnoj tekućini. U ispitanika s HIV infekcijom koji su primali injekcije kabotegravira plus rilpivirina, omjer koncentracija kabotegravira u cerebrospinalnoj tekućini i plazmi [medijan (raspon)] (n = 16) tjedan dana nakon injekcije dugodjelujućeg kabotegravira u stanju dinamičke ravnoteže (primjena svaka 4 tjedna ili svakih 8 tjedana) iznosio je 0,003 (raspon: 0,002 – 0,004). U skladu s terapijskim koncentracijama kabotegravira u cerebrospinalnoj tekućini, koncentracija HIV-1 RNK u cerebrospinalnoj tekućini (n = 16) iznosila je < 50 kopija/ml u 100% ispitanika, a u njih 15/16 (94%) iznosila je < 2 kopije/ml. U istoj je vremenskoj točki koncentracija HIV-1 RNK u plazmi iznosila < 50 kopija/ml u 100% ispitanika (n = 18), a u njih 12/18 (66,7%) iznosila je < 2 kopije/ml.

Kabotegravir *in vitro* nije bio supstrat polipeptidnog prijenosnika organskih aniona (engl. *organic anion transporting polypeptide*, OATP) 1B1, OATP2B1, OATP1B3 ni prijenosnika organskih kationa 1 (engl. *organic cation transporter 1*, OCT1).

Biotransformacija

Kabotegravir se prvenstveno metabolizira djelovanjem UGT1A1, a u manjoj mjeri i djelovanjem UGT1A9. Kabotegravir je najzastupljeniji cirkulirajući spoj u plazmi, koji čini > 90% ukupnog radioaktivnog izotopa ^{14}C u plazmi. Nakon peroralne primjene u ljudi kabotegravir se prvenstveno eliminira metabolizmom, dok je stopa eliminacije nepromijenjenog kabotegravira kroz bubrege niska (< 1% doze). Četrdeset i sedam posto (47%) ukupne peroralne doze izlučuje se kroz feces u obliku nepromijenjenog kabotegravira. Nije poznato je li sve ili samo dio toga posljedica neapsorbiranog lijeka ili izlučivanja glukuronidnog konjugata u žuč, koji se u lumenu crijeva može dalje razgraditi do ishodišnog spoja. Kabotegravir je pronađen u uzorcima žuči iz dvanaesnika. Glukuronidni metabolit također je pronađen u nekim uzorcima žuči iz dvanaesnika, ali ne u svima. Dvadeset i sedam posto (27%) ukupne peroralne doze izlučuje se kroz mokraću, prvenstveno u obliku glukuronidnog metabolita (75% radioaktivnosti u mokraći, 20% ukupne doze).

Kabotegravir nije klinički relevantan inhibitor sljedećih enzima i prijenosnika: CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4, UGT1A1, UGT1A3, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9, UGT2B4, UGT2B7, UGT2B15 i UGT2B17, P-gp-a, BCRP-a, pumpe za izlučivanje žučnih soli (engl. *bile salt export pump*, BSEP), OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3, proteina za izlučivanje više lijekova i toksina (engl. *multidrug and toxin extrusion transporter*, MATE) 1 i MATE2-K, proteina koji uzrokuju rezistenciju na veći broj lijekova (engl. *multidrug resistance protein*, MRP) 2 ili 4.

Eliminacija

Srednja vrijednost terminalnog poluvijeka kabotegravira iznosi 41 h, a prividni klirens (CL/F) 0,21 l/h.

Polimorfizmi

Prema metaanalizi podataka iz ispitivanja u kojima su sudjelovali zdravi ispitanici i osobe s HIV infekcijom, u ispitanika s genotipovima UGT1A1 koji su uzrokovali loš metabolizam kabotegravira zabilježena je srednja vrijednost porasta vrijednosti AUC, $C_{\max}$ i C_{tau} kabotegravira u stanju dinamičke ravnoteže za 1,3 – 1,5 puta u odnosu na ispitanike s genotipovima povezanim s normalnim metabolizmom putem UGT1A1. Te se razlike ne smatraju klinički značajnima. Nije potrebno prilagođavati dozu u ispitanika s polimorfizmima UGT1A1.

Posebne populacije bolesnika

Spol

Populacijske farmakokinetičke analize nisu ukazale na klinički značajan utjecaj spola na izloženost kabotegraviru, pa nije potrebno prilagođavati dozu na temelju spola.

Rasa

Populacijske farmakokinetičke analize nisu ukazale na klinički značajan utjecaj rase na izloženost kabotegraviru, pa nije potrebno prilagođavati dozu na temelju rase.

Indeks tjelesne mase (ITM)

Populacijske farmakokinetičke analize nisu ukazale na klinički značajan utjecaj ITM-a na izloženost kabotegraviru, pa nije potrebno prilagođavati dozu na temelju ITM-a.

Starije osobe

Populacijske farmakokinetičke analize podataka o kabotegraviru nisu ukazale na klinički značajan utjecaj dobi na izloženost tom lijeku. Podaci o farmakokinetici kabotegravira u ispitanika starijih od 65 godina su ograničeni.

Oštećenje bubrežne funkcije

Nisu primijećene klinički važne farmakokinetičke razlike između ispitanika s teškim oštećenjem bubrežne funkcije (klirens kreatinina ≥ 15 i < 30 ml/min, bez dijalize) i uparenih zdravih ispitanika. Nije potrebno prilagođavati dozu u bolesnika s blagim, umjerenim ili teškim oštećenjem bubrežne funkcije (koji nisu na dijalizi). Kabotegravir se nije ispitivao u bolesnika na dijalizi.

Oštećenje jetrene funkcije

Nisu primijećene klinički važne farmakokinetičke razlike između ispitanika s umjerenim oštećenjem jetrene funkcije i uparenih zdravih ispitanika. Nije potrebno prilagođavati dozu u bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem jetrene funkcije (Child-Pugh stadij A ili B). Utjecaj teškog oštećenja jetrene funkcije (Child-Pugh stadij C) na farmakokinetiku kabotegravira nije se ispitivao.

Pedijatrijska populacija

U populacijskim farmakokinetičkim simulacijama nisu otkrivene klinički značajne razlike u izloženosti između adolescentnih sudionika (u dobi od najmanje 12 godina i tjelesne težine od najmanje 35 kg) i odraslih sudionika s HIV-1 infekcijom i bez HIV-1 infekcije iz programa razvoja kabotegravira. Stoga nije potrebno prilagođavati dozu u adolescenata tjelesne težine ≥ 35 kg.

Tablica 10 Farmakokinetički parametri nakon peroralne primjene kabotegravira jedanput na dan u adolescentnih sudionika u dobi od 12 do < 18 godina (≥ 35 kg)

Faza liječenja	Režim doziranja	Geometrijska srednja vrijednost (5.; 95. percentil) ^a		
		AUC _(0-tau) ^b ($\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$)	C _{max} ($\mu\text{g/ml}$)	C _{tau} ($\mu\text{g/ml}$)
Uvodno peroralno liječenje ^c	30 mg jedanput na dan	203 (136; 320)	11 (7,4; 16,6)	6,4 (4,2; 10,5)

^a Vrijednosti farmakokinetičkih parametara temeljile su se na pojedinačnim *post-hoc* procjenama iz populacijskih farmakokinetičkih modela i u populaciji adolescenata s HIV-1 infekcijom ($n = 147$) tjelesne težine 35,2 – 98,5 kg i u populaciji adolescenata bez HIV-1 infekcije ($n = 62$) tjelesne težine 39,9 – 167 kg.

^b tau se odnosi na interval doziranja: 24 sata za peroralnu primjenu.

^c Vrijednosti farmakokinetičkih parametara kod uvodne peroralne terapije odnose se na stanje dinamičke ravnoteže.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Kancerogeneza i mutogeneza

Kabotegravir nije bio mutagen ni klastogen u *in vitro* testovima provedenima na bakterijama i na kulturama stanica sisavaca, kao ni u mikronukleusnom testu *in vivo* provedenom na glodavcima. Kabotegravir nije bio kancerogen u dugoročnim ispitivanjima na miševima i štakorima.

Ispitivanja reproduktivne toksičnosti

Nije opažen učinak na plodnost mužjaka ni ženki štakora koji su primali kabotegravir u peroralnim dozama do 1000 mg/kg na dan (kojom se postiže razina izloženosti > 20 puta veća od one u ljudi nakon primjene maksimalne preporučene doze).

U ispitivanju embriofetalnog razvoja nisu zabilježeni štetni razvojni ishodi nakon peroralne primjene kabotegravira skotnim ženjkama kunića u dozama do 2000 mg/kg na dan, koja se pokazala toksičnom za majku (razina izloženosti jednaka 66% one koja se postiže u ljudi nakon primjene maksimalne preporučene doze) odnosno skotnim ženjkama štakora u dozama do 1000 mg/kg na dan (kojom se postiže razina izloženosti > 30 puta veća od one u ljudi nakon primjene maksimalne preporučene doze). U štakora su pri dozi od 1000 mg/kg na dan opažene promjene u rastu ploda (smanjena tjelesna težina). Ispitivanja provedena na skotnim ženjkama štakora pokazala su da kabotegravir prolazi kroz placentu te se može pronaći u tkivu ploda.

U ispitivanjima prenatalnog i postnatalnog razvoja na štakorima kabotegravir je opetovano inducirao kasniji nastup okota te porast broja mrtvookočene mladunčadi i neonatalne smrtnosti pri dozi od 1000 mg/kg na dan (kojom se postiže razina izloženosti > 30 puta veća od one u ljudi nakon primjene maksimalne preporučene doze). Manja doza kabotegravira, od 5 mg/kg na dan (kojom se postiže razina izloženosti približno 10 puta veća od one u ljudi nakon primjene maksimalne preporučene doze), nije bila povezana s kasnijim nastupom okota ni neonatalnom smrtnošću. U ispitivanjima na kunićima i štakorima nije opažen učinak na preživljenje kad je za okot mladunčadi izveden carski rez. S obzirom na omjer izloženosti, nije poznat značaj za ljude.

Toksičnost ponovljenih doza

Učinak dugotrajne svakodnevne primjene visokih doza kabotegravira ocjenjivao se u ispitivanjima toksičnosti ponovljenih peroralnih doza na štakorima (26 tjedana) i majmunima (39 tjedana). U štakora i majmuna koji su primali kabotegravir u peroralnim dozama do 1000 mg/kg na dan odnosno 500 mg/kg na dan nisu zabilježeni štetni učinci povezani s lijekom.

U 14-dnevnom i 28-dnevnom ispitivanju toksičnosti na majmunima opaženi su gastrointestinalni (GI) učinci (smanjenje tjelesne težine, emeza, mekan/vodenast feces te umjerena do teška dehidracija), koji su bili posljedica lokalne primjene lijeka, a ne sistemske toksičnosti.

U 3-mjesečnom ispitivanju na štakorima, u kojem se kabotegravir primjenjivao mjesečnim supkutanim (s.c.) injekcijama (u dozi do 100 mg/kg), mjesečnim i.m. injekcijama (u dozi do 75 mg/kg) ili tjednim s.c. injekcijama (u dozi do 100 mg/kg) nisu opaženi štetni učinci ni nove toksičnosti u ciljnim organima (pri razinama izloženosti koje su bile > 30 puta veće od onih u ljudi nakon primjene maksimalne preporučene doze od 400 mg i.m.).

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Jezgra tablete

laktoza hidrat

celuloza, mikrokristalična (E460)
hipromeloza (E464)
natrijev škroboglikolat
magnezijev stearat

Ovojnica tablete

hipromeloza (E464)
titanijev dioksid (E171)
makrogol (E1521)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

5 godine

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Bijele boce od polietilena visoke gustoće (HDPE) zatvorene polipropilenskim zatvaračima sigurnima za djecu i polietilenskom toplinski zavarenom zaštitnom folijom. Jedna boca sadrži 30 filmom obloženih tableta.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/20/1481/001

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 17. studenoga 2020.
Datum posljednje obnove odobrenja:

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove
<https://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača odgovornog(ih) za puštanje serije lijeka u promet

Suspenzija za injekciju s produljenim oslobađanjem

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

Filmom obložene tablete

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

Na tiskanoj uputi o lijeku mora se navesti naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje navedene serije u promet.

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

• Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

• Plan upravljanja rizikom (RMP)

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).
- **Dodatne mjere minimizacije rizika**

- **Obveza provođenja mjera nakon davanja odobrenja**

Nositelj odobrenja dužan je, unutar navedenog vremenskog roka, provesti niže navedene mjere:

Opis	Do datuma
Nositelj odobrenja provest će prospektivno kohortno ispitivanje (COMBINE-2) kako bi prikupio podatke o bolesnicima radi ocjene kliničke učinkovitosti, pridržavanja liječenja, dugotrajnosti i prekida liječenja nakon uvođenja dugodjelujućeg režima liječenja kabotegravirom i rilpivirinom. U ispitivanju će se pratiti i rezistencija te odgovor na daljnje antiretrovirusne režime među bolesnicima koji s dugodjelujućeg režima liječenja kabotegravirom i rilpivirinom prijeđu na neki drugi režim. Nositelj odobrenja podnositi će interim rezultate ispitivanja jednom godišnje, a završne rezultate ispitivanja podnijeti će do rujna 2026. godine.	Rujan 2026.
Nositelj odobrenja provest će petogodišnje ispitivanje uporabe lijeka u kliničkoj praksi. Cilj tog opservacijskog kohortnog ispitivanja bit će produbiti znanje o populaciji bolesnika liječenih režimima koji sadrže dugodjelujući injekcijski kabotegravir i/ili dugodjelujući injekcijski rilpivirin u rutinskoj kliničkoj praksi. U ispitivanju će se ocjenjivati obrasci primjene, pridržavanje liječenja i klinička učinkovitost tih režima nakon njihova stavljanja u promet te će se pratiti rezistencija među osobama s virološkim neuspjehom za koje budu dostupni podaci o testiranju na rezistenciju. Nositelj odobrenja podnositi će interim rezultate ispitivanja jednom godišnje, a završne rezultate ispitivanja potrošnje lijeka podnijeti će do rujna 2027. godine.	Rujan 2027.

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA – INJEKCIJA OD 400 MG

1. NAZIV LIJEKA

Vocabria 400 mg suspenzija za injekciju s produljenim oslobađanjem
kabotegravir

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna bočica sadrži 400 mg kabotegravira.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Također sadrži manitol, polisorbat 20, makrogol i vodu za injekcije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Suspenzija za injekciju s produljenim oslobađanjem

Sadržaj: 1 bočica

1 nastavak za bočicu

1 štrcaljka

1 igla za injekciju

2 ml

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Otvoriti ovdje

Intramuskularno

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA
DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Ne zamrzavati

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO****11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/20/1481/002

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma.

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA MEĐUPAKIRANJU

KARTONSKA POZADINA – INJEKCIJA OD 400 MG

1. NAZIV LIJEKA

Vocabria 400 mg suspenzija za injekciju s produljenim oslobađanjem
kabotegravir

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

2 ml

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE

Prije pripreme lijeka Vocabria pročitajte upute za uporabu.
Intramuskularno

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA
DJECE**

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

13. BROJ SERIJE

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
NALJEPNICA BOČICE – INJEKCIJA OD 400 MG

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Vocabria 400 mg suspenzija za injekciju s produljenim oslobađanjem
kabotegravir
i.m.

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

2 ml

6. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**KUTIJA – INJEKCIJA OD 600 MG****1. NAZIV LIJEKA**

Vocabria 600 mg suspenzija za injekciju s produljenim oslobađanjem
kabotegravir

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna bočica sadrži 600 mg kabotegravira.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Također sadrži manitol, polisorbat 20, makrogol i vodu za injekcije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Suspenzija za injekciju s produljenim oslobađanjem

Sadržaj: 1 bočica

1 nastavak za bočicu

1 štrcaljka

1 igla za injekciju

3 ml

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Otvoriti ovdje

Intramuskularno

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Ne zamrzavati

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO****11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/20/1481/003

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma.

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA MEĐUPAKIRANJU

KARTONSKA POZADINA – INJEKCIJA OD 600 MG

1. NAZIV LIJEKA

Vocabria 600 mg suspenzija za injekciju s produljenim oslobađanjem
kabotegravir

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

3 ml

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE

Prije pripreme lijeka Vocabria pročitajte upute za uporabu.
Intramuskularno

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA
DJECE**

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

13. BROJ SERIJE

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
NALJEPNICA BOČICE – INJEKCIJA OD 600 MG

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Vocabria 600 mg suspenzija za injekciju s produljenim oslobađanjem
kabotegravir
i.m.

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

3 ml

6. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA – TABLETE

1. NAZIV LIJEKA

Vocabria 30 mg filmom obložene tablete
kabotegravir

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži 30 mg kabotegravira (u obliku kabotegravirnatrija).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu hidrat (vidjeti uputu o lijeku)

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

30 tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Kroz usta

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/20/1481/001

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

vocabria

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

OSNOVNI PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA UNUTARNJEM PAKIRANJU
NALJEPNICA BOCE – TABLETE

1. NAZIV LIJEKA

Vocabria 30 mg filmom obložene tablete
kabotegravir

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži 30 mg kabotegravira (u obliku kabotegravirnatrija).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

30 tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Kroz usta

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

ViiV Healthcare BV

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET
--

EU/1/20/1481/001

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU
--

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD
--

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM
--

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

Vocabria 400 mg suspenzija za injekciju s produljenim oslobađanjem kabotegravir

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primjenjivati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili medicinskoj sestri.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Vocabria i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primati lijek Vocabria
3. Kako se primjenjuju Vocabria injekcije
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati lijek Vocabria
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Vocabria i za što se koristi

Vocabria injekcije sadrže djelatnu tvar kabotegravir. Kabotegravir pripada skupini antiretrovirusnih lijekova koji se zovu *inhibitori integraze*.

Vocabria injekcije koriste se za liječenje infekcije virusom humane imunodeficijencije (HIV) u odraslih osoba i adolescenata (u dobi od najmanje 12 godina i tjelesne težine od najmanje 35 kg) koji uz to primaju još jedan antiretrovirusni lijek zvan rilpivirin i kojima je HIV-1 infekcija pod kontrolom.

Vocabria injekcije ne mogu izliječiti HIV infekciju, već održavaju količinu virusa u tijelu na niskoj razini. Tako pomažu održati broj CD4 stanica u Vašem tijelu. CD4 stanice su vrsta bijelih krvnih stanica koje su važne jer pomažu organizmu u borbi protiv infekcija.

Injekcija lijeka Vocabria uvijek se daje u kombinaciji s injekcijom još jednog antiretrovirusnog lijeka, koji se zove *rilpivirin*. Za informacije o rilpivirinu pogledajte uputu o lijeku za taj lijek.

2. Što morate znati prije nego počnete primati lijek Vocabria

Nemojte primiti injekciju lijeka Vocabria

- ako ste ikada imali težak kožni osip, ljuštenje kože, mjehuriće i/ili ranice u ustima
- ako ste **alergični** (*preosjetljivi*) na kabotegravir ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.)
- ako uzimate bilo koji od sljedećih lijekova, jer oni mogu utjecati na način na koji Vocabria djeluje:
 - **karbamazepin, okskarbazepin, fenitoin, fenobarbital** (lijekovi za liječenje epilepsije i sprječavanje napadaja)
 - **rifampicin ili rifapentin** (lijekovi za liječenje nekih bakterijskih infekcija, kao što je tuberkuloza)

➔ Ako mislite da se to odnosi na Vas, **obratite se svom liječniku.**

Upozorenja i mjere opreza

Teška kožna reakcija

Ozbiljne kožne reakcije – Stevens-Johnsonov sindrom i toksična epidermalna nekroliza, prijavljene su vrlo rijetko u vezi s liječenjem lijekom Vocabria. Prestanite primati lijek Vocabria i odmah potražite liječničku pomoć ako primijetite bilo koji od simptoma povezanih s navedenim ozbiljnim kožnim reakcijama.

➔ **Pročitajte informacije** u dijelu 4. ove upute („Moguće nuspojave”).

Alergijska reakcija

Vocabria sadrži kabotegravir, koji je inhibitor integraze. Inhibitori integraze, uključujući kabotegravir, mogu uzrokovati ozbiljnu alergijsku reakciju koja se naziva *reakcijom preosjetljivosti*. Morate znati na koje važne znakove i simptome trebate pripaziti dok primате lijek Vocabria.

➔ **Pročitajte informacije** u dijelu 4. ove upute.

Jetrene tegobe, uključujući hepatitis B i/ili C

Obavijestite svog liječnika ako imate ili ste ikada imali tegoba s jetrom, uključujući hepatitis B i/ili C. Liječnik će možda ocijeniti težinu jetrene bolesti prije nego što odluči možete li se liječiti lijekom Vocabria.

Pripazite na važne simptome

U nekih osoba koje uzimaju lijekove za liječenje HIV infekcije razvijaju se i neka druga stanja, koja mogu biti ozbiljna.

Morate znati na koje važne znakove i simptome trebate pripaziti dok se liječite lijekom Vocabria. Oni uključuju:

- simptome infekcija
- simptome oštećenja jetre

➔ **Pročitajte informacije** u dijelu 4. ove upute („Moguće nuspojave”).

Ako se pojavi bilo koji simptom infekcije ili oštećenja jetre:

➔ **Odmah obavijestite svog liječnika.** Nemojte uzimati druge lijekove za infekciju bez prethodnog savjetovanja sa svojim liječnikom.

Važno je redovito dolaziti na zakazane termine

Važno je da **dolazite na zakazane termine** za primjenu injekcija lijeka Vocabria kako bi se HIV infekcija održala pod kontrolom i spriječilo pogoršanje bolesti. Razgovarajte sa svojim liječnikom ako razmišljate o prekidu liječenja. Ako ne primite injekciju lijeka Vocabria na vrijeme ili ako prestanete primati lijek Vocabria, morat ćete uzimati druge lijekove za liječenje HIV infekcije i smanjenje rizika od razvoja otpornosti virusa na liječenje.

Vocabria injekcije su dugodjelujući lijek. Ako prekinete liječenje, male količine kabotegravira (djelatne tvari lijeka Vocabria) mogu se zadržati u Vašem tijelu do 12 mjeseci ili dulje nakon posljednje injekcije. Te male količine kabotegravira neće Vas zaštititi od virusa i on može postati otporan na liječenje. Morate započeti neku drugu terapiju za liječenje HIV infekcije unutar mjesec dana nakon posljednje injekcije lijeka Vocabria ako ste ga primali jednom mjesečno, odnosno unutar dva mjeseca nakon posljednje injekcije lijeka Vocabria ako ste ga primali svaka dva mjeseca.

Djeca i adolescenti

Ovaj lijek nije namijenjen za primjenu u djece mlađe od 12 godina ili adolescenata tjelesne težine manje od 35 kg jer se u tih bolesnika nije ispitivao.

Drugi lijekovi i injekcije lijeka Vocabria

Obavijestite svog liječnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove, uključujući one koje ste nabavili bez recepta.

Vocabria se ne smije primjenjivati u kombinaciji s nekim lijekovima (pogledajte odlomak „Nemojte primiti injekciju lijeka Vocabria” na početku dijela 2.).

Neki lijekovi mogu utjecati na to kako Vocabria djeluje ili povećati vjerojatnost pojave **nuspojava**. Vocabria također može utjecati na način djelovanja nekih drugih lijekova.

Recite svom liječniku ako uzimate:

- **rifabutin** (za liječenje nekih bakterijskih infekcija, kao što je tuberkuloza)
- ➔ **Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika** ako uzimate taj lijek. Liječnik će možda odlučiti da su Vam potrebni dodatni kontrolni pregledi.

Trudnoća i dojenje

Ako ste trudni ili dojite, mislite biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete:

- ➔ **Obratite se svom liječniku** prije nego što primite injekciju lijeka Vocabria.

Trudnoća

- **Ne preporučuje se primjena lijeka Vocabria u trudnoći.** Ako bude potrebno, Vaš će liječnik razmotriti koristi liječenja za Vas i rizike za dijete povezane s primjenom Vocabria injekcija u trudnoći. Ako planirate imati dijete, **unaprijed o tome obavijestite svog liječnika.**
- Ako ste zatrudnjeli, nemojte prestati odlaziti na dogovorene termine za primjenu Vocabria injekcija bez prethodnog razgovora sa svojim liječnikom.

Dojenje

Dojenje se **ne preporučuje** u žena koje žive s HIV-om jer se infekcija HIV-om može prenijeti na dijete kroz majčino mlijeko.

Nije poznato mogu li se sastojci Vocabria injekcije izlučiti u majčino mlijeko. Međutim, moguće je da se kabotegravir izlučuje u majčino mlijeko još 12 mjeseci nakon posljednje injekcije lijeka Vocabria.

Ako dojite ili razmišljate o dojenju, **morate o tome razgovarati** sa svojim liječnikom **što je prije moguće.**

Upravljanje vozilima i strojevima

Vocabria može uzrokovati omaglicu i druge nuspojave koje mogu smanjiti Vašu sposobnost reagiranja.

- ➔ **Nemojte upravljati vozilima ni raditi sa strojevima** ako niste potpuno sigurni da nemate te nuspojave.

Važne informacije o nekim sastojcima lijeka Vocabria

Vocabria injekcije sadrže polisorbata. Ovaj lijek sadrži 40 mg polisorbata 20 po dozi od 2 ml. Obavijestite svog liječnika ako imate bilo koju alergiju za koju znate.

3. Kako se primjenjuju Vocabria injekcije

Lijek Vocabria primat ćete **u obliku injekcije** jednom mjesečno ili jednom svaka 2 mjeseca, zajedno s injekcijom još jednog lijeka, koji se zove rilpivirin. Liječnik će Vam reći koliko ćete često primati ovaj lijek.

Lijek Vocabria dat će Vam medicinska sestra ili liječnik injekcijom u mišić stražnjice (*intramuskularnom ili i.m. injekcijom*).

Na početku liječenja lijekom Vocabria Vi i Vaš liječnik moći ćete odlučiti hoćete li liječenje započeti prvo s tabletama kabotegravira ili izravno započeti s primjenom injekcija lijeka Vocabria.

Ako odlučite liječenje započeti tabletama, liječnik će Vam reći:

- da uzimate po jednu tabletu lijeka Vocabria od 30 mg i jednu tabletu rilpivirina od 25 mg jedanput na dan tijekom približno **mjesec dana**
- da ćete nakon toga primati **injekcije jednom mjesečno ili svaka 2 mjeseca**

Taj prvi mjesec primjene tableta lijeka Vocabria i rilpivirina zove se **uvodno peroralno liječenje**. Ono omogućuje Vašem liječniku da ocijeni možete li prijeći na liječenje injekcijama.

Raspored injekcija kod primjene jednom mjesečno

	Kada	
Koji lijek	Prva injekcija	Od druge injekcije nadalje, svaki mjesec
Vocabria	injekcija od 600 mg	injekcija od 400 mg jednom mjesečno
Rilpivirin	injekcija od 900 mg	injekcija od 600 mg jednom mjesečno

Raspored injekcija kod primjene svaka 2 mjeseca

Koji lijek	Kada	
	Prva i druga injekcija u razmaku od mjesec dana	Od treće injekcije nadalje, svaka dva mjeseca
Vocabria	injekcija od 600 mg	injekcija od 600 mg svaka 2 mjeseca
Rilpivirin	injekcija od 900 mg	injekcija od 900 mg svaka 2 mjeseca

Ako propustite injekciju lijeka Vocabria

➔ **Odmah se obratite svom liječniku** i dogovorite novi termin.

Važno je da redovito dolazite na zakazane termine za primjenu injekcija kako bi se HIV infekcija održala pod kontrolom i spriječilo pogoršanje bolesti. Razgovarajte sa svojim liječnikom ako razmišljate o prekidu liječenja.

Razgovarajte sa svojim liječnikom ako mislite da nećete moći primiti injekciju lijeka Vocabria u uobičajeno vrijeme. Liječnik će Vam možda preporučiti da umjesto toga uzimate Vocabria tablete ili neku drugu terapiju za liječenje HIV infekcije dok ne budete ponovno mogli početi primati Vocabria injekcije.

Ako primite previše lijeka Vocabria za injekcijsku primjenu

Budući da će Vam lijek dati liječnik ili medicinska sestra, nije vjerojatno da ćete ga primiti previše. Ako ste zabrinuti, razgovarajte s liječnikom ili medicinskom sestrom.

Nemojte prestati primati Vocabria injekcije bez prethodnog savjetovanja sa svojim liječnikom.

Nastavite primati injekcije lijeka Vocabria onoliko dugo koliko Vam liječnik preporuči. Nemojte prestati primjenjivati lijek, osim ako Vam to ne savjetuje liječnik. Ako ga prestanete primjenjivati, liječnik Vam mora uvesti neku drugu terapiju za liječenje HIV infekcije unutar mjesec dana nakon posljednje injekcije lijeka Vocabria ako ste ga primali jednom mjesečno, odnosno unutar dva mjeseca nakon posljednje injekcije lijeka Vocabria ako ste ga primali svaka dva mjeseca, kako bi smanjio rizik od razvoja otpornosti virusa na liječenje.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Prestanite primati lijek Vocabria i odmah potražite liječničku pomoć ako primijetite bilo koji od sljedećih simptoma:

- crvenkaste mrlje u razini kože, u obliku mete ili kružnog oblika, koje se javljaju na trupu, često s mjehurićima u sredini, ljuštenje kože, čireve u ustima, grlu, nosu, na spolnim organima i očima. Ovim ozbiljnim kožnim osipima mogu prethoditi vrućica i simptomi nalik gripi (Stevens-Johnsonov sindrom, toksična epidermalna nekroliza). Navedene ozbiljne kožne reakcije su vrlo rijetke (mogu se javiti u **do 1 na 10 000** osoba).

Alergijske reakcije

Vocabria sadrži kabotegravir, koji je inhibitor integraze. Inhibitori integraze, uključujući kabotegravir, mogu uzrokovati ozbiljnu alergijsku reakciju koja se naziva reakcijom preosjetljivosti. Te su reakcije preosjetljivosti manje česte (mogu se javiti u **do 1 na 100** osoba).

Ako se pojavi bilo koji od sljedećih simptoma:

- kožna reakcija (*osip, koprivnjača*)
- visoka tjelesna temperatura (*vrućica*)
- nedostatak energije (*umor*)
- oticanje, ponekad lica ili usta (*angioedem*), koje otežava disanje
- bolovi u mišićima ili zglobovima

➔ **Odmah se javite liječniku.** Vaš će liječnik možda odlučiti provesti pretrage kako bi provjerio rad jetre, bubrega ili krv te će Vam možda reći da prestanete uzimati lijek Vocabria.

Vrlo česte nuspojave

Mogu se javiti u **više od 1 na 10** osoba:

- glavobolja
- reakcije na mjestu injiciranja. U kliničkim je ispitivanjima većina njih obično bila blage do umjerene težine i njihova se učestalost s vremenom smanjila. Simptomi mogu uključivati:
 - bol (koja u rijetkim slučajevima može uključivati privremene poteškoće s hodanjem) i nelagoda, tvrda masa ili kvržica
- vrućica (*pireksija*), koja se može javiti unutar tjedan dana od injekcije.

Česte nuspojave

Mogu se javiti u **do 1 na 10** osoba:

- depresija
- tjeskoba

- neuobičajeni snovi
- tegobe sa spavanjem (*nesanica*)
- omaglica
- mučnina
- povraćanje
- bol u trbuhu (*abdomenu*)
- vjetrovi (*flatulencija*)
- proljev
- osip
- bol u mišićima (*mialgija*)
- nedostatak energije (*umor*)
- slabost (*astenija*)
- opće loše osjećanje (*malaksalost*)
- povećanje tjelesne težine
- reakcije na mjestu injiciranja. U kliničkim je ispitivanjima većina njih obično bila blage do umjerene težine i njihova se učestalost s vremenom smanjila. Simptomi mogu uključivati: crvenilo, svrbež, oticanje, toplinu, nastanak modrica (što može uključivati promjenu boje kože ili nakupljanje krvi ispod kože).

Manje česte nuspojave

Mogu se javiti u **do 1 na 100** osoba:

- pokušaj samoubojstva i razmišljanje o samoubojstvu (osobito u bolesnika koji su prije bolovali od depresije ili imali problema s mentalnim zdravljem)
- alergijska reakcija (*preosjetljivost*)
- koprivnjača (*urtikarija*)
- oticanje, ponekad lica ili usta (*angioedem*), koje otežava disanje
- omamljenost (*somnolencija*)
- ošamućenost tijekom ili nakon primjene injekcije, koja može dovesti do gubitka svijesti
- oštećenje jetre (znakovi mogu uključivati žutu boju kože i bjeloočnica, gubitak teka, svrbež, osjetljivost trbuha na dodir, svijetlu boju stolice ili neobično tamnu mokraću)
- promjene u nalazima krvnih pretraga kojima se ispituje jetrena funkcija (povišene vrijednosti *transaminaza* ili *bilirubina*)
- reakcije na mjestu injiciranja. U kliničkim je ispitivanjima većina njih obično bila blage do umjerene težine i njihova se učestalost s vremenom smanjila. Simptomi mogu uključivati: utrnulost, blago krvarenje, lokaliziranu gnojnu nakupinu (nakupljanje gnoja) ili upalu potkožnog tkiva (toplinu, oticanje ili crvenilo).

Druge nuspojave, koje mogu biti vidljive u nalazima krvnih pretraga

- povišene vrijednosti lipaza (tvari koje proizvodi gušterača)

Druge moguće nuspojave

U osoba koje primaju lijek Vocabria i rilpivirin za HIV infekciju mogu se javiti i druge nuspojave.

Pankreatitis

Ako počnete osjećati jaku bol u trbuhu (abdomenu), uzrok tome mogla bi biti upala gušterače (pankreatitis).

➔ **Recite to svom liječniku**, osobito ako se bol proširi i pogorša.

Simptomi infekcije i upale

Osobe s uznapredovalom HIV infekcijom (AIDS) imaju oslabljen imunosni sustav te su sklonije razvoju ozbiljnih infekcija (*oportunističkih infekcija*). Nakon početka liječenja imunosni sustav jača, pa se tijelo počinje boriti s infekcijama.

Mogu se razviti simptomi infekcije i upale, uzrokovani:

- starim i prikrivenim infekcijama koje se ponovno razbuktaju kada se tijelo počne boriti protiv njih
- napadima imunosnog sustava na zdravo tkivo (*autoimunim poremećajima*).

Simptomi autoimunih poremećaja mogu se pojaviti mjesecima nakon početka uzimanja lijeka za liječenje HIV infekcije.

Simptomi mogu uključivati:

- **slabost u mišićima i/ili bol u mišićima**
- **bol ili oticanje zglobova**
- **slabost** koja počinje u šakama i stopalima i širi se prema trupu
- **osjećaj lupanja srca ili nevoljno drhtanje**
- **hiperaktivnost** (prekomjeran nemir i kretanje)

Ako se pojavi bilo koji simptom infekcije:

- ➔ **Odmah obavijestite svog liječnika.** Nemojte uzimati druge lijekove za infekciju bez prethodnog savjetovanja sa svojim liječnikom.

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: **navedenog u Dodatku V**. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati lijek Vocabria

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na naljepnici i kutiji iza oznake „EXP”. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Ne smije se zamrzavati.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Vocabria sadrži

- Djelatna tvar je kabotegravir.

Jedna bočica od 2 ml sadrži 400 mg kabotegravira.

Drugi sastojci su:

manitol (E421)
polisorbat 20 (E432)
makrogol (E1521)
voda za injekcije

Kako Vocabria izgleda i sadržaj pakiranja

Kabotegravir suspenzija za injekciju s produljenim oslobađanjem dolazi u smeđoj staklenoj bočici s gumenim čepom. Pakiranje također sadrži 1 štrcaljku, 1 nastavak za bočicu i 1 iglu za injekciju.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

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

Proizvođač

GlaxoSmithKline Manufacturing SpA
Strada Provinciale Asolana, 90
San Polo di Torile
Parma, 43056
Italija

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

ViiV Healthcare BV
Tel: + 370 80000334

България

ViiV Healthcare BV
Тел.: + 359 80018205

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

ViiV Healthcare BV
Tel.: + 36 80088309

Danmark

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

Malta

ViiV Healthcare BV
Tel: + 356 80065004

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

ViiV Healthcare BV
Tel: + 372 8002640

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

Laboratorios ViiV Healthcare, S.L.
Tel: + 34 900 923 501

Polska

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

es-ci@viivhealthcare.com

France

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

Portugal

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

Hrvatska

ViiV Healthcare BV
Tel: + 385 800787089

România

ViiV Healthcare BV
Tel: + 40 800672524

Ireland

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

Slovenija

ViiV Healthcare BV
Tel: + 386 80688869

Ísland

Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000

Slovenská republika

ViiV Healthcare BV
Tel: + 421 800500589

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

ViiV Healthcare BV
Τηλ: + 357 80070017

Sverige

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

Latvija

ViiV Healthcare BV
Tel: + 371 80205045

Ova uputa je zadnji puta revidirana u {MM/GGGG}

Ostali izvori informacija

Detaljne informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove:
<https://www.ema.europa.eu>.

Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim radnicima:

Upute za uporabu Vocabria injekcije od 2 ml:

Pregled

Za primjenu cijele doze potrebne su dvije injekcije: **VOCABRIA i rilpivirin**

2 ml kabotegravira i 2 ml rilpivirina.

Kabotegravir i rilpivirin suspenzije su koje ne zahtijevaju dodatno razrjeđivanje ni rekonstituciju. Koraci za pripremu isti su za oba lijeka. Prilikom pripreme suspenzije za injekciju potrebno je pažljivo slijediti ove upute kako bi se izbjeglo istjecanje lijeka.

Kabotegravir i rilpivirin namijenjeni su isključivo za intramuskularnu primjenu. Obje se injekcije moraju primijeniti u glutealno područje.

Napomena: Preporučuje se primjena u ventroglutealno područje. **Redoslijed primjene nije važan.**



Informacije o čuvanju

Ne zamrzavati.

Sadržaj pakiranja

- 1 bočica kabotegravira
- 1 nastavak za bočicu
- 1 štrcaljka
- 1 igla za injekciju (0,65 mm, 38 mm [23G])

Treba uzeti u obzir bolesnikovu tjelesnu građu i na temelju medicinske prosudbe odabrati odgovarajuću duljinu igle za injekciju.

Bočica kabotegravira



Zatvarač bočice
(ispod zatvarača
je gumeni čep)

Nastavak za bočicu



Štrcaljka



Klip

Igla za injekciju



Štitnik igle

Zatvarač igle

Dodatan potreban pribor

- nesterilne rukavice
- 2 tupfera natopljena alkoholom
- 2 gaze
- odgovarajući spremnik za oštre predmete

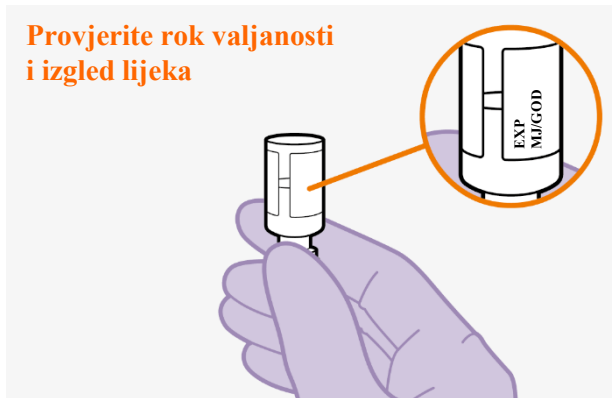
Pobrinite se da Vam je pakiranje rilpivirina pri ruci prije nego što započnete postupak primjene.



Priprema

1. Pregledajte bočicu

**Provjerite rok valjanosti
i izgled lijeka**



- Uvjerite se da rok valjanosti nije istekao.
- Odmah provjerite izgled lijeka u bočici. Ako primijetite strane čestice, nemojte upotrijebiti lijek.

Napomena: Bočica kabotegravira načinjena je od stakla smeđe boje.

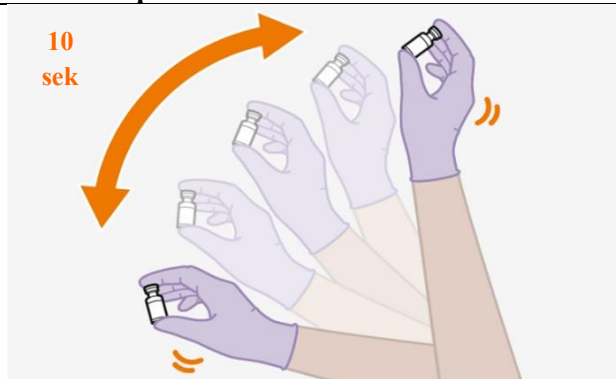
Nemojte upotrijebiti lijek ako mu je istekao rok valjanosti.

2. Pričekajte 15 minuta



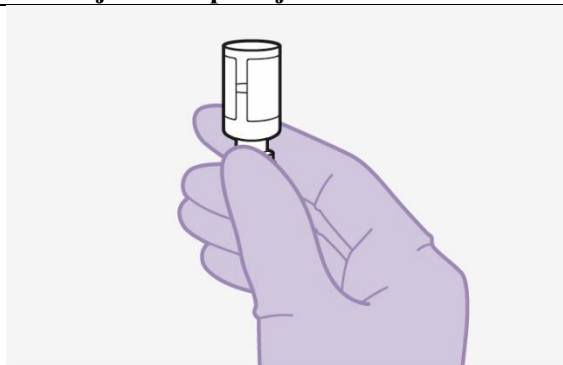
- Ako pakiranje čuvate u hladnjaku, izvadite ga iz hladnjaka i pričekajte najmanje 15 minuta prije primjene injekcije kako bi se lijek ugrijao na sobnu temperaturu.

3. Snažno protresite



- Čvrsto držite bočicu i snažno je tresite punih 10 sekundi kao što je prikazano na slici.

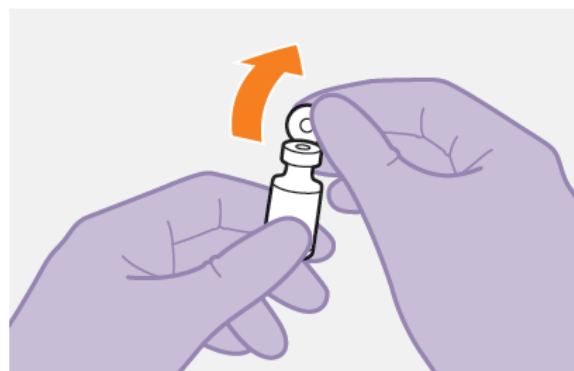
4. Provjerite suspenziju



- Preokrenite bočicu i pregledajte suspenziju. Mora izgledati jednolično. Ako suspenzija nije jednolična, ponovno protresite bočicu.
- Maleni mjehurići zraka normalna su pojava.

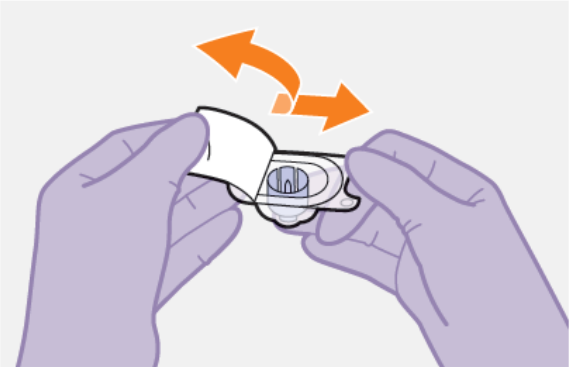
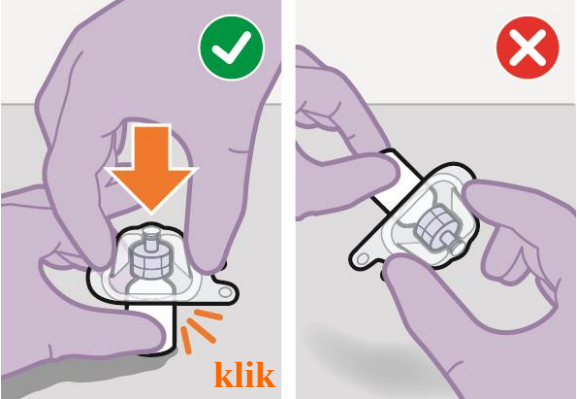
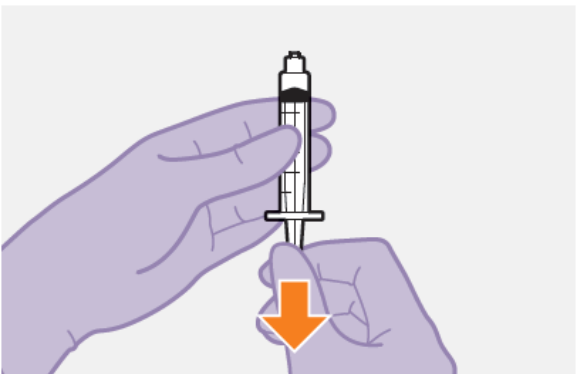
Napomena: Redoslijed pripreme bočica nije važan.

5. Skinite zatvarač s bočice

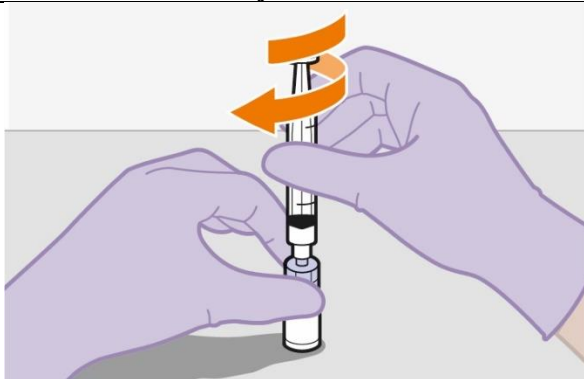


- Skinite zatvarač s bočice.
- Obrišite gumeni zaštitni zatvarač tupferom natopljenim alkoholom.

Nemojte dopustiti da bilo što dođe u doticaj s gumenim čepom nakon što ste ga obrisali.

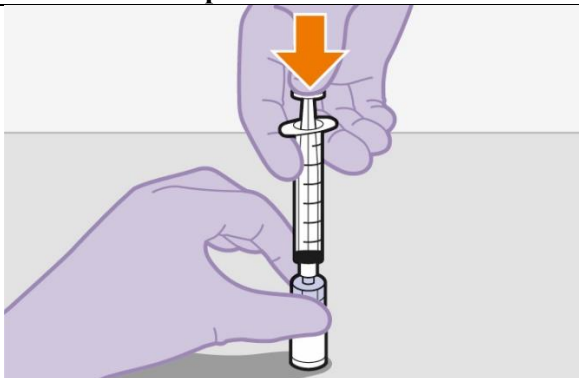
6. Otvorite nastavak za bočicu 	• Skinite papirnati pokrov s pakiranja nastavka za bočicu. Napomena: Nemojte izvaditi nastavak za bočicu iz pakiranja za sljedeći korak. Nastavak za bočicu neće ispasti kad preokrenete pakiranje.
7. Pričvrstite nastavak za bočicu 	• Stavite bočicu na ravnu površinu. • Pritisnite nastavak ravno na bočicu kao što je prikazano na slici. • Nastavak za bočicu trebao bi sigurno „sjesti” na svoje mjesto kad čujete „klik”.
8. Podignite pakiranje 	• Podignite pakiranje s nastavka za bočicu kako je prikazano na slici.
9. Pripremite štrcaljku 	• Izvadite štrcaljku iz pakiranja. • Uvucite 1 ml zraka u štrcaljku. To će Vam omogućiti da kasnije lakše uvučete tekućinu u štrcaljku.

10. Pričvrstite štrcaljku



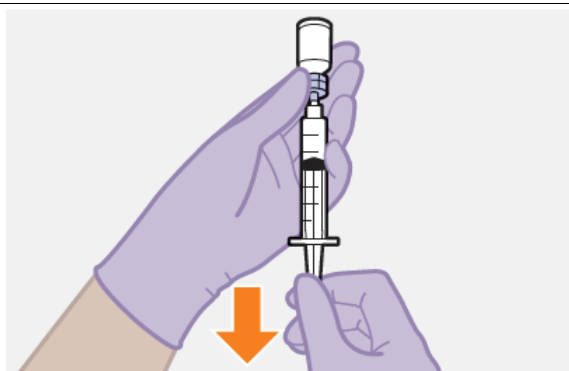
- Čvrsto držite nastavak za bočicu i bočicu kao što je prikazano na slici.
- Čvrsto navijte štrcaljku na nastavak za bočicu.

11. Pritisnite klip



- Pritisnite klip do kraja kako biste istisnuli zrak u bočicu.

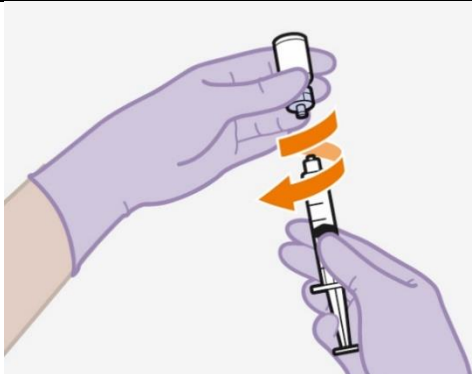
12. Polako izvucite dozu



- Preokrenite štrcaljku i bočicu te polako uvucite koliko god tekućine možete u štrcaljku. Količina tekućine možda će biti veća od potrebne doze.

Napomena: Držite štrcaljku uspravno kako biste izbjegli istjecanje lijeka.

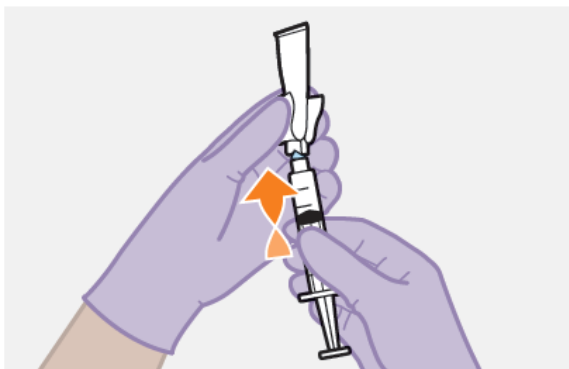
13. Odvijte štrcaljku



- Držite štrcaljku čvrsto na mjestu kako je prikazano na slici da spriječite istjecanje lijeka. Normalno je da pritom osjetite određen otpor.
- Odvijte štrcaljku s nastavka za bočicu, držeći nastavak kako je prikazano na slici.

Napomena: Provjerite izgled kabotegravir suspenzije kako biste se uvjerali da je jednolična te bijela do svjetloružičasta.

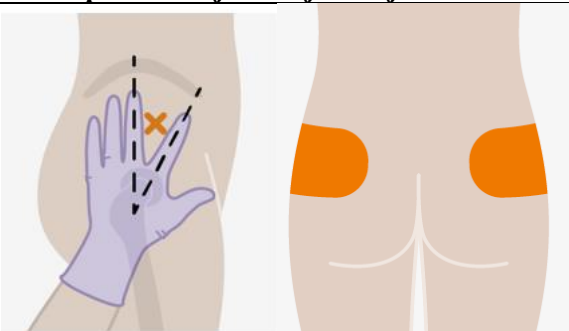
14. Pričvrstite iglu



- Djelomično otvorite pakiranje igle tako da se vidi baza igle.
- Držeći štrcaljku uspravno, čvrsto navijte štrcaljku na iglu.
- Skinite pakiranje s igle.

Injekcija

15. Pripremite mjesto injiciranja



Ventroglutealno

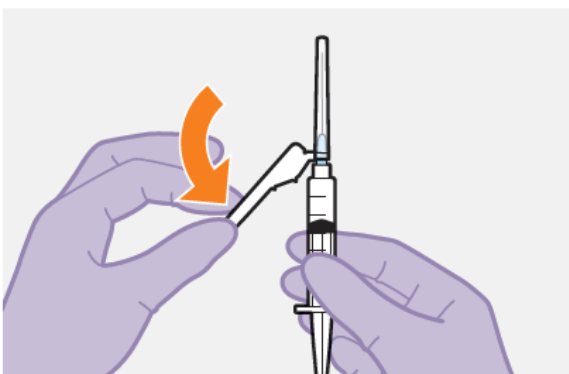
Dorzoglutealno

Injekcije se moraju primijeniti u glutealno područje. Odaberite jedno od sljedećih područja za injiciranje:

- ventroglutealno (preporučeno)
- dorzoglutealno (gornji vanjski kvadrant)

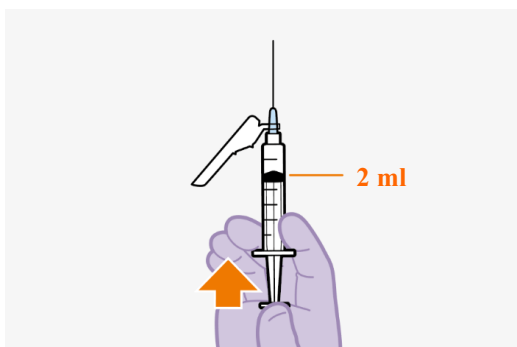
Napomena: Samo za intramuskularnu primjenu u glutealno područje.
Ne smije se injicirati intravenski.

16. Skinite zatvarač



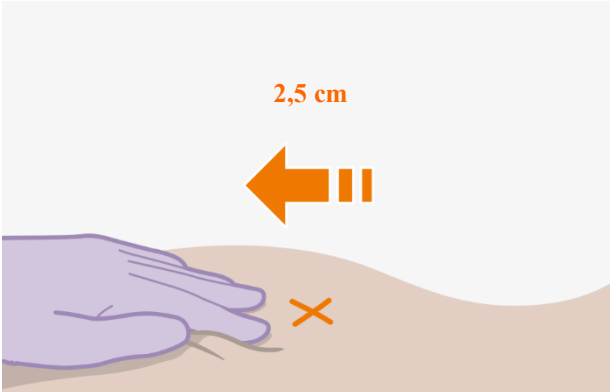
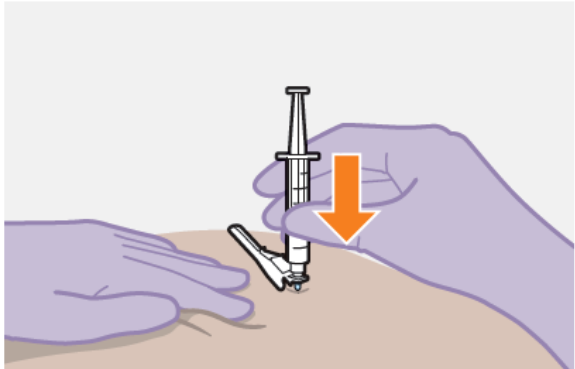
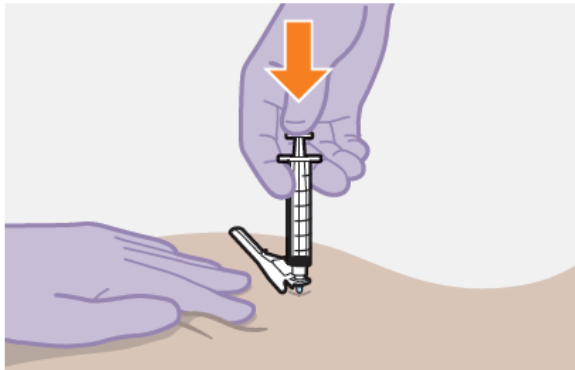
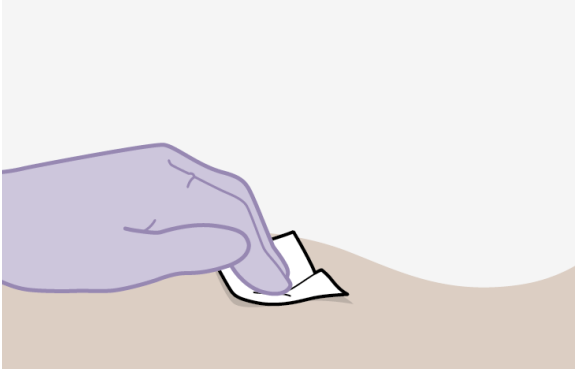
- Savijte štitnik igle od igle prema tijelu štrcaljke.
- Povucite zatvarač igle za injekciju i skinite ga.

17. Istisnite višak tekućine

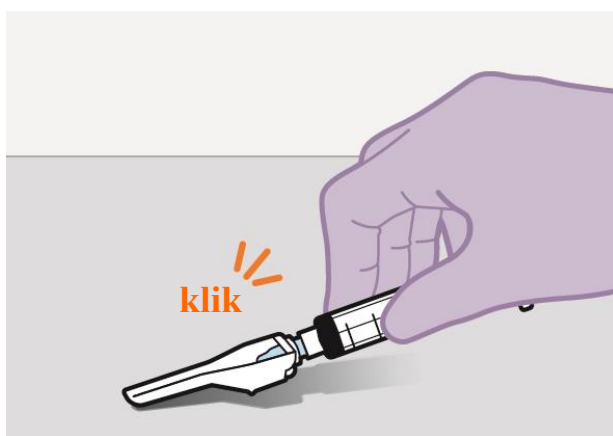
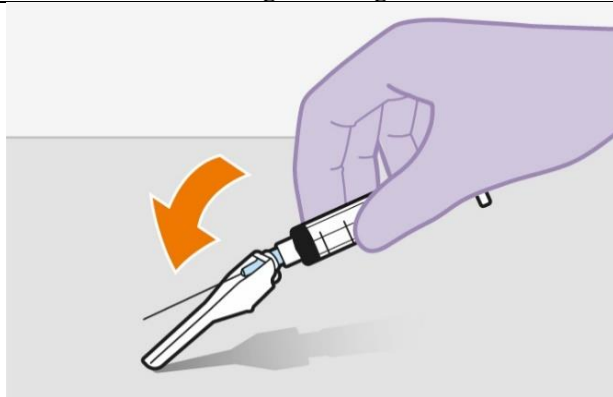


- Držite štrcaljku iglom okrenutom prema gore. Pritišćite klip dok ne dođete do oznake za dozu od 2 ml kako biste uklonili višak tekućine i zračne mjehuriće

Napomena: Očistite mjesto injiciranja tupferom natopljenim alkoholom. Pustite da se koža osuši na zraku prije nego što nastavite.

18. Zategnite kožu 	Pri primjeni injekcije koristite „Z tehniku” da biste minimizirali istjecanje lijeka iz mjesta injiciranja. • Čvrsto povucite kožu s mjesta injiciranja tako da je pomaknete za približno 2,5 cm. • Držite je u tom položaju tijekom primjene injekcije.
19. Ubodite iglu 	• Ubodite iglu cijelom dužinom ili onoliko duboko koliko je potrebno da dođete do mišića.
20. Injicirajte dozu 	• Držeći kožu zategnutom, polako pritisnite klip sve do kraja. • Uvjerite se da je štrcaljka prazna. • Izvucite iglu i odmah otpustite zategnutu kožu.
21. Zbrinite mjesto injiciranja 	• Pritisnite mjesto injiciranja gazom. • U slučaju krvarenja možete upotrijebiti mali flaster. Nemojte trljati mjesto injiciranja.

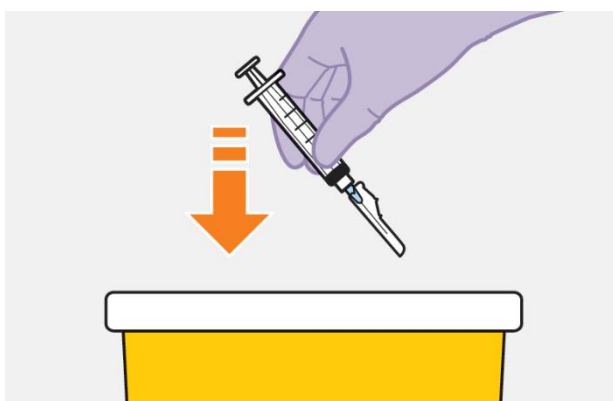
22. Pobrinite se za sigurnost igle



- Vratite štitnik igle na iglu.
- Nježno pritisnite štitnik igle o čvrstu površinu kako bi se vratio na mjesto i zaključao.
- Kad se štitnik igle zaključa, čut ćete „klik”.

Nakon injekcije

23. Sigurno zbrinite upotrijebljen pribor



- Zbrinite upotrijebljene igle, štrcaljke, bočice i nastavke za bočicu u skladu s lokalnim propisima za zaštitu zdravlja i sigurnosti.

Ponovite postupak za primjenu drugog lijeka



Ako još niste injicirali oba lijeka, slijedite korake za pripremu i injiciranje rilpivirina, koji ima svoje specifične Upute za uporabu.

Pitanja i odgovori

1. Koliko se dugo lijek može čuvati u štrcaljki?

S mikrobiološkog stajališta, lijek se nakon uvlačenja suspenzije u štrcaljku mora odmah primijeniti. Dokazana je kemijska i fizikalna stabilnost lijeka u uporabi tijekom 2 sata na temperaturi od 25 °C.

2. Zašto treba uštrcati zrak u bočicu?

Uštrcavanjem 1 ml zraka u bočicu olakšava se uvlačenje doze u štrcaljku.

Bez zraka bi se dio tekućine mogao nehotice vratiti u bočicu, pa bi u štrcaljki mogla ostati manja količina lijeka od potrebne.

3. Je li redosljed primjene lijekova važan?

Ne, redosljed primjene nije važan.

4. Ako se pakiranje čuva u hladnjaku, je li sigurno ubrzavati proces zagrijavanja bočice na sobnu temperaturu?

Najbolje je pričekati da se bočica sama ugrije na sobnu temperaturu. Međutim, možete iskoristiti toplinu dlanova da ubrzate postupak.

Nemojte koristiti nijednu drugu metodu zagrijavanja.

5. Zašto se preporučuje primjena u ventroglutealno područje?

Ventroglutealna primjena u srednji stražnjični mišić (*gluteus medius*) preporučuje se zato što je to područje smješteno podalje od glavnih živaca i krvnih žila. Dorzoglutealna primjena u veliki glutealni mišić (*gluteus maximus*) prihvatljiva je ako joj zdravstveni radnici daju prednost. Injekcija se ne smije primijeniti ni u jedno drugo područje.

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

Vocabria 600 mg suspenzija za injekciju s produljenim oslobađanjem kabotegravir

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primjenjivati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili medicinskoj sestri.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Vocabria i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primati lijek Vocabria
3. Kako se primjenjuju Vocabria injekcije
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati lijek Vocabria
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Vocabria i za što se koristi

Vocabria injekcije sadrže djelatnu tvar kabotegravir. Kabotegravir pripada skupini antiretrovirusnih lijekova koji se zovu *inhibitori integraze*.

Vocabria injekcije koriste se za liječenje infekcije virusom humane imunodeficiencije (HIV) u odraslih osoba i adolescenata (u dobi od najmanje 12 godina i tjelesne težine od najmanje 35 kg) koji uz to primaju još jedan antiretrovirusni lijek zvan rilpivirin i kojima je HIV-1 infekcija pod kontrolom.

Vocabria injekcije ne mogu izliječiti HIV infekciju, već održavaju količinu virusa u tijelu na niskoj razini. Tako pomažu održati broj CD4 stanica u Vašem tijelu. CD4 stanice su vrsta bijelih krvnih stanica koje su važne jer pomažu organizmu u borbi protiv infekcija.

Injekcija lijeka Vocabria uvijek se daje u kombinaciji s injekcijom još jednog antiretrovirusnog lijeka, koji se zove *rilpivirin*. Za informacije o rilpivirinu pogledajte uputu o lijeku za taj lijek.

2. Što morate znati prije nego počnete primati lijek Vocabria

Nemojte primiti injekciju lijeka Vocabria

- ako ste ikada imali težak kožni osip, ljuštenje kože, mjehuriće i/ili ranice u ustima
- ako ste **alergični** (*preosjetljivi*) na kabotegravir ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.)
- ako uzimate bilo koji od sljedećih lijekova, jer oni mogu utjecati na način na koji Vocabria djeluje:
 - **karbamazepin, okskarbazepin, fenitoin, fenobarbital** (lijekovi za liječenje epilepsije i sprječavanje napadaja)
 - **rifampicin ili rifapentin** (lijekovi za liječenje nekih bakterijskih infekcija, kao što je tuberkuloza)

➔ Ako mislite da se to odnosi na Vas, **obratite se svom liječniku.**

Upozorenja i mjere opreza

Teška kožna reakcija

Ozbiljne kožne reakcije, Stevens-Johnsonov sindrom i toksična epidermalna nekroliza, prijavljene su vrlo rijetko u vezi s liječenjem lijekom Vocabria. Prestanite primati lijek Vocabria i odmah potražite liječničku pomoć ako primijetite bilo koji od simptoma povezanih s navedenim ozbiljnim kožnim reakcijama.

➔ **Pročitajte informacije** u dijelu 4. ove upute („Moguće nuspojave”).

Alergijska reakcija

Vocabria sadrži kabotegravir, koji je inhibitor integraze. Inhibitori integraze, uključujući kabotegravir, mogu uzrokovati ozbiljnu alergijsku reakciju koja se naziva *reakcijom preosjetljivosti*. Morate znati na koje važne znakove i simptome trebate pripaziti dok primате lijek Vocabria.

➔ **Pročitajte informacije** u dijelu 4. ove upute.

Jetrene tegobe, uključujući hepatitis B i/ili C

Obavijestite svog liječnika ako imate ili ste ikada imali tegoba s jetrom, uključujući hepatitis B i/ili C. Liječnik će možda ocijeniti težinu jetrene bolesti prije nego što odluči možete li se liječiti lijekom Vocabria.

Pripazite na važne simptome

U nekih osoba koje uzimaju lijekove za liječenje HIV infekcije razvijaju se i neka druga stanja, koja mogu biti ozbiljna.

Morate znati na koje važne znakove i simptome trebate pripaziti dok se liječite lijekom Vocabria. Oni uključuju:

- simptome infekcija
- simptome oštećenja jetre

➔ **Pročitajte informacije** u dijelu 4. ove upute („Moguće nuspojave”).

Ako se pojavi bilo koji simptom infekcije ili oštećenja jetre:

➔ **Odmah obavijestite svog liječnika.** Nemojte uzimati druge lijekove za infekciju bez prethodnog savjetovanja sa svojim liječnikom.

Važno je redovito dolaziti na zakazane termine

Važno je da **dolazite na zakazane termine** za primjenu injekcija lijeka Vocabria kako bi se HIV infekcija održala pod kontrolom i spriječilo pogoršanje bolesti. Razgovarajte sa svojim liječnikom ako razmišljate o prekidu liječenja. Ako ne primite injekciju lijeka Vocabria na vrijeme ili ako prestanete primati lijek Vocabria, morat ćete uzimati druge lijekove za liječenje HIV infekcije i smanjenje rizika od razvoja otpornosti virusa na liječenje.

Vocabria injekcije su dugodjelujući lijek. Ako prekinete liječenje, male količine kabotegravira (djelatne tvari lijeka Vocabria) mogu se zadržati u Vašem tijelu do 12 mjeseci ili dulje nakon posljednje injekcije. Te male količine kabotegravira neće Vas zaštititi od virusa i on može postati otporan na liječenje. Morate započeti neku drugu terapiju za liječenje HIV infekcije unutar mjesec dana nakon posljednje injekcije lijeka Vocabria ako ste ga primali jednom mjesečno, odnosno unutar dva mjeseca nakon posljednje injekcije lijeka Vocabria ako ste ga primali svaka dva mjeseca.

Djeca i adolescenti

Ovaj lijek nije namijenjen za primjenu u djece mlađe od 12 godina ili adolescenata tjelesne težine manje od 35 kg jer se u tih bolesnika nije ispitivao.

Drugi lijekovi i injekcije lijeka Vocabria

Obavijestite svog liječnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove, uključujući one koje ste nabavili bez recepta.

Vocabria se ne smije primjenjivati u kombinaciji s nekim lijekovima (pogledajte odlomak „Nemojte primiti injekciju lijeka Vocabria” na početku dijela 2.).

Neki lijekovi mogu utjecati na to kako Vocabria djeluje ili povećati vjerojatnost pojave **nuspojava**. Vocabria također može utjecati na način djelovanja nekih drugih lijekova.

Recite svom liječniku ako uzimate:

- **rifabutin** (za liječenje nekih bakterijskih infekcija, kao što je tuberkuloza)
- ➔ **Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika** ako uzimate taj lijek. Liječnik će možda odlučiti da su Vam potrebni dodatni kontrolni pregledi.

Trudnoća i dojenje

Ako ste trudni ili dojite, mislite biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete:

- ➔ **Obratite se svom liječniku** prije nego što primite injekciju lijeka Vocabria.

Trudnoća

- **Ne preporučuje se primjena lijeka Vocabria u trudnoći.** Ako bude potrebno, Vaš će liječnik razmotriti koristi liječenja za Vas i rizike za dijete povezane s primjenom Vocabria injekcija u trudnoći. Ako planirate imati dijete, **unaprijed o tome obavijestite svog liječnika.**
- Ako ste zatrudnjeli, nemojte prestati odlaziti na dogovorene termine za primjenu Vocabria injekcija bez prethodnog razgovora sa svojim liječnikom.

Dojenje

Dojenje se **ne preporučuje** u žena koje žive s HIV-om jer se infekcija HIV-om može prenijeti na dijete kroz majčino mlijeko.

Nije poznato mogu li se sastojci Vocabria injekcije izlučiti u majčino mlijeko. Međutim, moguće je da se kabotegravir izlučuje u majčino mlijeko još 12 mjeseci nakon posljednje injekcije lijeka Vocabria.

Ako dojite ili razmišljate o dojenju, **morate o tome razgovarati** sa svojim liječnikom **što je prije moguće.**

Upravljanje vozilima i strojevima

Vocabria može uzrokovati omaglicu i druge nuspojave koje mogu smanjiti Vašu sposobnost reagiranja.

- ➔ **Nemojte upravljati vozilima ni raditi sa strojevima** ako niste potpuno sigurni da nemate te nuspojave.

Važne informacije o nekim sastojcima lijeka Vocabria

Vocabria injekcije sadrže polisorbata. Ovaj lijek sadrži 60 mg polisorbata 20 po dozi od 3 ml. Obavijestite svog liječnika ako imate bilo koju alergiju za koju znate.

3. Kako se primjenjuju Vocabria injekcije

Lijek Vocabria primat ćete **u obliku injekcije** jednom mjesečno ili jednom svaka 2 mjeseca, zajedno s injekcijom još jednog lijeka, koji se zove rilpivirin. Liječnik će Vam reći koliko ćete često primati ovaj lijek.

Lijek Vocabria dat će Vam medicinska sestra ili liječnik injekcijom u mišić stražnjice (*intramuskularnom ili i.m. injekcijom*).

Na početku liječenja lijekom Vocabria Vi i Vaš liječnik moći ćete odlučiti hoćete li liječenje započeti prvo s Vocabria tabletama ili izravno započeti s primjenom injekcija lijeka Vocabria.

Ako odlučite liječenje započeti tabletama, liječnik će Vam reći::

- da uzimate po jednu tabletu lijeka Vocabria od 30 mg i jednu tabletu rilpivirina od 25 mg jedanput na dan tijekom približno **mjesec dana**
- da ćete nakon toga primati **injekcije jednom mjesečno ili svaka 2 mjeseca**

Taj prvi mjesec primjene Vocabria tableta i rilpivirina zove se **uvodno peroralno liječenje**. Ono omogućuje Vašem liječniku da ocijeni možete li prijeći na liječenje injekcijama.

Raspored injekcija kod primjene jednom mjesečno

	Kada	
Koji lijek	Prva injekcija	Od druge injekcije nadalje, svaki mjesec
Vocabria	injekcija od 600 mg	injekcija od 400 mg jednom mjesečno
Rilpivirin	injekcija od 900 mg	injekcija od 600 mg jednom mjesečno

Raspored injekcija kod primjene svaka 2 mjeseca

Koji lijek	Kada	
	Prva i druga injekcija u razmaku od mjesec dana	Od treće injekcije nadalje, svaka dva mjeseca
Vocabria	injekcija od 600 mg	injekcija od 600 mg svaka 2 mjeseca
Rilpivirin	injekcija od 900 mg	injekcija od 900 mg svaka 2 mjeseca

Ako propustite injekciju lijeka Vocabria

➔ **Odmah se obratite svom liječniku** i dogovorite novi termin.

Važno je da redovito dolazite na zakazane termine za primjenu injekcija kako bi se HIV infekcija održala pod kontrolom i spriječilo pogoršanje bolesti. Razgovarajte sa svojim liječnikom ako razmišljate o prekidu liječenja.

Razgovarajte sa svojim liječnikom ako mislite da nećete moći primiti injekciju lijeka Vocabria u uobičajeno vrijeme. Liječnik će Vam možda preporučiti da umjesto toga uzimate Vocabria tablete ili neku drugu terapiju za liječenje HIV infekcije dok ne budete ponovno mogli početi primati Vocabria injekcije.

Ako primite previše lijeka Vocabria za injekcijsku primjenu

Budući da će Vam lijek dati liječnik ili medicinska sestra, nije vjerojatno da ćete ga primiti previše. Ako ste zabrinuti, razgovarajte s liječnikom ili medicinskom sestrom.

Nemojte prestati primati Vocabria injekcije bez prethodnog savjetovanja sa svojim liječnikom.

Nastavite primati injekcije lijeka Vocabria onoliko dugo koliko Vam liječnik preporuči. Nemojte prestati primjenjivati lijek, osim ako Vam to ne savjetuje liječnik. Ako ga prestanete primjenjivati, liječnik Vam mora uvesti neku drugu terapiju za liječenje HIV infekcije unutar mjesec dana nakon posljednje injekcije lijeka Vocabria ako ste ga primali jednom mjesečno, odnosno unutar dva mjeseca nakon posljednje injekcije lijeka Vocabria ako ste ga primali svaka dva mjeseca, kako bi smanjio rizik od razvoja otpornosti virusa na liječenje.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Prestanite primati lijek Vocabria i odmah potražite liječničku pomoć ako primijetite bilo koji od sljedećih simptoma:

- crvenkaste mrlje u razini kože, u obliku mete ili kružnog oblika, koje se javljaju na trupu, često s mjehurićima u sredini, ljuštenje kože, čireve u ustima, grlu, nosu, na spolnim organima i očima. Ovim ozbiljnim kožnim osipima mogu prethoditi vrućica i simptomi nalik gripi (Stevens-Johnsonov sindrom, toksična epidermalna nekroliza). Navedene ozbiljne kožne reakcije su vrlo rijetke (mogu se javiti u **do 1 na 10 000** osoba).

Alergijske reakcije

Vocabria sadrži kabotegravir, koji je inhibitor integraze. Inhibitori integraze, uključujući kabotegravir, mogu uzrokovati ozbiljnu alergijsku reakciju koja se naziva reakcijom preosjetljivosti. Te su reakcije preosjetljivosti manje česte (mogu se javiti u **do 1 na 100** osoba).

Ako se pojavi bilo koji od sljedećih simptoma:

- kožna reakcija (*osip, koprivnjača*)
- visoka tjelesna temperatura (*vrućica*)
- nedostatak energije (*umor*)
- oticanje, ponekad lica ili usta (*angioedem*), koje otežava disanje
- bolovi u mišićima ili zglobovima

➔ **Odmah se javite liječniku.** Vaš će liječnik možda odlučiti provesti pretrage kako bi provjerio rad jetre, bubrega ili krv te će Vam možda reći da prestanete uzimati lijek Vocabria.

Vrlo česte nuspojave

Mogu se javiti u **više od 1 na 10** osoba:

- glavobolja
- reakcije na mjestu injiciranja. U kliničkim je ispitivanjima većina njih obično bila blage do umjerene težine i njihova se učestalost s vremenom smanjila. Simptomi mogu uključivati:
 - bol (koja u rijetkim slučajevima može uključivati privremene poteškoće s hodaњem) i nelagoda, tvrda masa ili kvržica
- vrućica (*pireksija*), koja se može javiti unutar tjedan dana od injekcije.

Česte nuspojave

Mogu se javiti u **do 1 na 10** osoba:

- depresija
- tjeskoba

- neuobičajeni snovi
- tegobe sa spavanjem (*nesanica*)
- omaglica
- mučnina
- povraćanje
- bol u trbuhu (*abdomenu*)
- vjetrovi (*flatulencija*)
- proljev
- osip
- bol u mišićima (*mialgija*)
- nedostatak energije (*umor*)
- slabost (*astenija*)
- opće loše osjećanje (*malaksalost*)
- povećanje tjelesne težine
- reakcije na mjestu injiciranja. U kliničkim je ispitivanjima većina njih obično bila blage do umjerene težine i njihova se učestalost s vremenom smanjila. Simptomi mogu uključivati: crvenilo, svrbež, oticanje, toplinu, nastanak modrica (što može uključivati promjenu boje kože ili nakupljanje krvi ispod kože).

Manje česte nuspojave

Mogu se javiti u **do 1 na 100** osoba:

- pokušaj samoubojstva i razmišljanje o samoubojstvu (osobito u bolesnika koji su prije bolovali od depresije ili imali problema s mentalnim zdravljem)
- alergijska reakcija (*preosjetljivost*)
- koprivnjača (*urtikarija*)
- oticanje, ponekad lica ili usta (*angioedem*), koje otežava disanje
- omamljenost (*somnolencija*)
- ošamućenost tijekom ili nakon primjene injekcije, koja može dovesti do gubitka svijesti
- oštećenje jetre (znakovi mogu uključivati žutu boju kože i bjeloočnica, gubitak teka, svrbež, osjetljivost trbuha na dodir, svijetlu boju stolice ili neobično tamnu mokraću)
- promjene u nalazima krvnih pretraga kojima se ispituje jetrena funkcija (povišene vrijednosti *transaminaza* ili *bilirubina*)
- reakcije na mjestu injiciranja. U kliničkim je ispitivanjima većina njih obično bila blage do umjerene težine i njihova se učestalost s vremenom smanjila. Simptomi mogu uključivati: utrnulost, blago krvarenje, lokaliziranu gnojnu nakupinu (nakupljanje gnoja) ili upalu potkožnog tkiva (toplinu, oticanje ili crvenilo).

Druge nuspojave, koje mogu biti vidljive u nalazima krvnih pretraga

- povišene vrijednosti lipaza (tvari koje proizvodi gušterača)

Druge moguće nuspojave

U osoba koje primaju lijek Vocabria i rilpivirin za HIV infekciju mogu se javiti i druge nuspojave.

Pankreatitis

Ako počnete osjećati jaku bol u trbuhu (abdomenu), uzrok tome mogla bi biti upala gušterače (pankreatitis).

➔ **Recite to svom liječniku**, osobito ako se bol proširi i pogorša.

Simptomi infekcije i upale

Osobe s uznapredovalom HIV infekcijom (AIDS) imaju oslabljen imunosni sustav te su sklonije razvoju ozbiljnih infekcija (*oportunističkih infekcija*). Nakon početka liječenja imunosni sustav jača, pa se tijelo počinje boriti s infekcijama.

Mogu se razviti simptomi infekcije i upale, uzrokovani:

- starim i prikrivenim infekcijama koje se ponovno razbuktaju kada se tijelo počne boriti protiv njih
- napadima imunosnog sustava na zdravo tkivo (*autoimunim poremećajima*).

Simptomi autoimunih poremećaja mogu se pojaviti mjesecima nakon početka uzimanja lijeka za liječenje HIV infekcije.

Simptomi mogu uključivati:

- **slabost u mišićima i/ili bol u mišićima**
- **bol ili oticanje zglobova**
- **slabost** koja počinje u šakama i stopalima i širi se prema trupu
- **osjećaj lupanja srca ili nevoljno drhtanje**
- **hiperaktivnost** (prekomjeran nemir i kretanje)

Ako se pojavi bilo koji simptom infekcije:

- ➔ **Odmah obavijestite svog liječnika.** Nemojte uzimati druge lijekove za infekciju bez prethodnog savjetovanja sa svojim liječnikom.

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati lijek Vocabria

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na naljepnici i kutiji iza oznake „EXP”. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Ne smije se zamrzavati.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Vocabria sadrži

- Djelatna tvar je kabotegravir.

Jedna bočica od 3 ml sadrži 600 mg kabotegravira.

Drugi sastojci su:

manitol (E421)
polisorbat 20 (E432)
makrogol (E1521)
voda za injekcije

Kako Vocabria izgleda i sadržaj pakiranja

Kabotegravir suspenzija za injekciju s produljenim oslobađanjem dolazi u smeđoj staklenoj bočici s gumenim čepom. Pakiranje također sadrži 1 štrcaljku, 1 nastavak za bočicu i 1 iglu za injekciju.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

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

Proizvođač

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

ViiV Healthcare BV
Tel: + 370 80000334

България

ViiV Healthcare BV
Тел.: + 359 80018205

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

ViiV Healthcare BV
Tel.: + 36 80088309

Danmark

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

Malta

ViiV Healthcare BV
Tel: + 356 80065004

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

ViiV Healthcare BV
Tel: + 372 8002640

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

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

Hrvatska

ViiV Healthcare BV
Tel: + 385 800787089

Ireland

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

Ísland

Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

ViiV Healthcare BV
Τηλ: + 357 80070017

Latvija

ViiV Healthcare BV
Tel: + 371 80205045

Portugal

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

România

GlaxoSmithKline (GSK) S.R.L.
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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u {MM/GGGG}

Ostali izvori informacija

Detaljne informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove:
<https://www.ema.europa.eu>.

Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim radnicima:

Upute za uporabu Vocabria injekcije od 3 ml:

Pregled

Za primjenu cijele doze potrebne su dvije injekcije: **VOCABRIA i rilpivirin**

3 ml kabotegravira i 3 ml rilpivirina.

Kabotegravir i rilpivirin suspenzije su koje ne zahtijevaju dodatno razrjeđivanje ni rekonstituciju. Koraci za pripremu isti su za oba lijeka. Prilikom pripreme suspenzije za injekciju potrebno je pažljivo slijediti ove upute kako bi se izbjeglo istjecanje lijeka.

Kabotegravir i rilpivirin namijenjeni su isključivo za intramuskularnu primjenu. Obje se injekcije moraju primijeniti u glutealno područje.

Napomena: Preporučuje se primjena u ventroglutealno područje. **Redoslijed primjene nije važan.**



Informacije o čuvanju

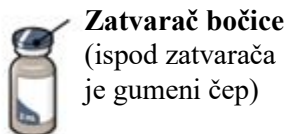
Ne zamrzavati.

Sadržaj pakiranja

- 1 bočica kabotegravira
- 1 nastavak za bočicu
- 1 štrcaljka
- 1 igla za injekciju (0,65 mm, 38 mm [23G])

Treba uzeti u obzir bolesnikovu tjelesnu građu i na temelju medicinske prosudbe odabrati odgovarajuću duljinu igle za injekciju.

Bočica kabotegravira



Nastavak za bočicu



Štrcaljka



Igla za injekciju



Dodatan potreban pribor

- nesterilne rukavice
- 2 tupfera natopljena alkoholom
- 2 gaze
- odgovarajući spremnik za oštre predmete

Pobrinite se da Vam je pakiranje rilpivirina pri ruci prije nego što započnete postupak primjene.

1 pakiranje rilpivirina

+ od 3 ml



Priprema

1. Pregledajte bočicu

Provjerite rok valjanosti i izgled lijeka



- Uvjerite se da rok valjanosti nije istekao.
- Odmah provjerite izgled lijeka u bočici. Ako primijetite strane čestice, nemojte upotrijebiti lijek.

Napomena: Bočica kabotegravira načinjena je od stakla smeđe boje.

Nemojte upotrijebiti lijek ako mu je istekao rok valjanosti.

2. Pričekajte 15 minuta



Pričekajte
15 minuta



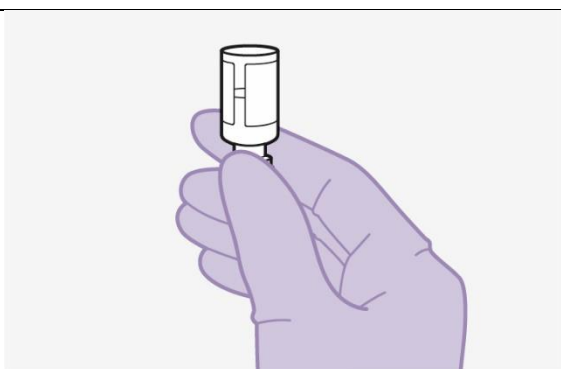
- Ako pakiranje čuvate u hladnjaku, izvadite ga iz hladnjaka i pričekajte najmanje 15 minuta prije primjene injekcije kako bi se lijek ugrijao na sobnu temperaturu.

3. Snažno protresite



- Čvrsto držite bočicu i snažno je tresite punih 10 sekundi, kao što je prikazano na slici.

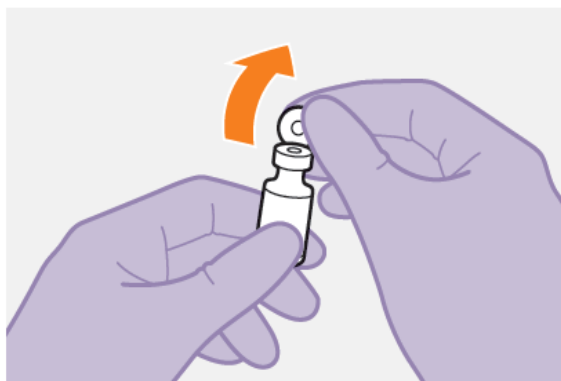
4. Provjerite suspenziju



- Preokrenite bočicu i pregledajte suspenziju. Mora izgledati jednolično. Ako suspenzija nije jednolična, ponovno protresite bočicu.
- Maleni mjehurići zraka normalna su pojava.

Napomena: Redoslijed pripreme bočica nije važan.

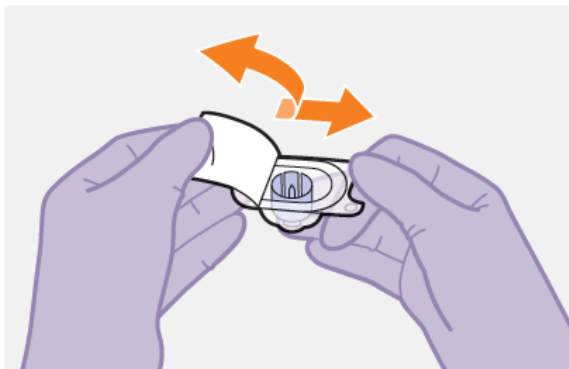
5. Skinite zatvarač s bočice



- Skinite zatvarač s bočice.
- Obrišite gumeni zaštitni zatvarač tupferom natopljenim alkoholom.

Nemojte dopustiti da bilo što dođe u doticaj s gumenim čepom nakon što ste ga obrisali.

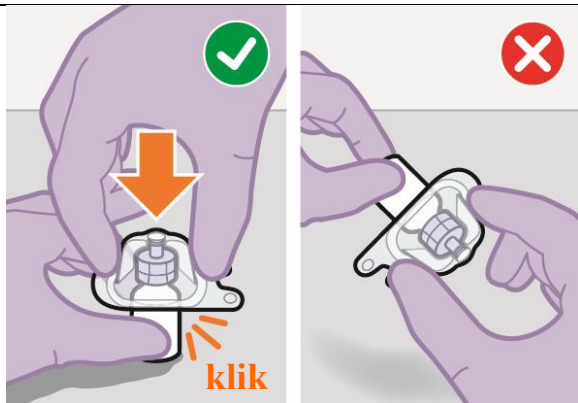
6. Otvorite nastavak za bočicu



- Skinite papirnati pokrov s pakiranja nastavka za bočicu.

Napomena: Nemojte izvaditi nastavak za bočicu iz pakiranja za sljedeći korak. Nastavak za bočicu **neće** ispasti kad preokrenete pakiranje.

7. Pričvrstite nastavak za bočicu



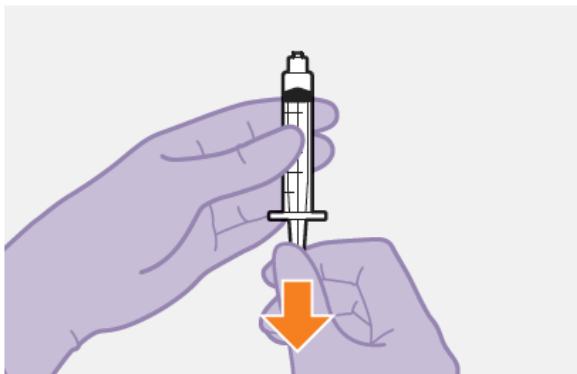
- Stavite bočicu na ravnu površinu.
- Pritisnite nastavak ravno na bočicu kao što je prikazano na slici.
- Nastavak za bočicu trebao bi sigurno „sjesti” na svoje mjesto kad čujete „klik”.

8. Podignite pakiranje



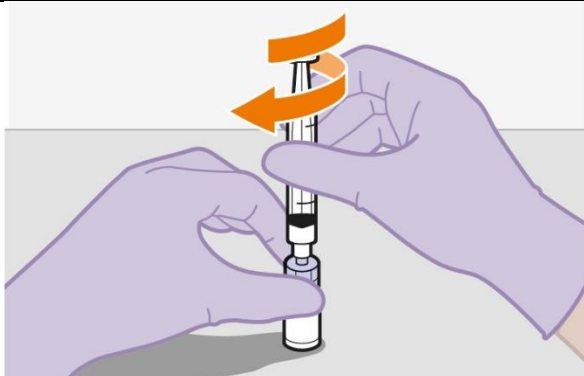
- Podignite pakiranje s nastavka za bočicu kako je prikazano na slici.

9. Pripremite štrcaljku



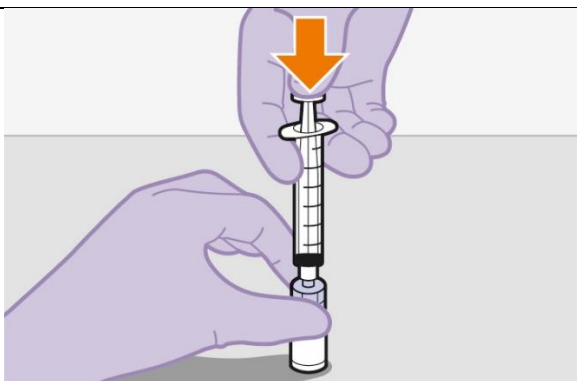
- Izvadite štrcaljku iz pakiranja.
- Uvucite 1 ml zraka u štrcaljku. To će Vam omogućiti da kasnije lakše uvučete tekućinu u štrcaljku.

10. Pričvrstite štrcaljku

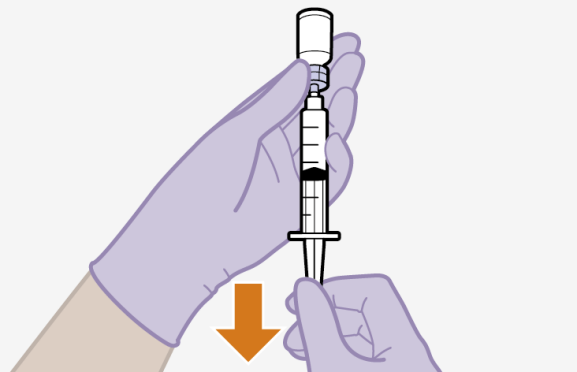
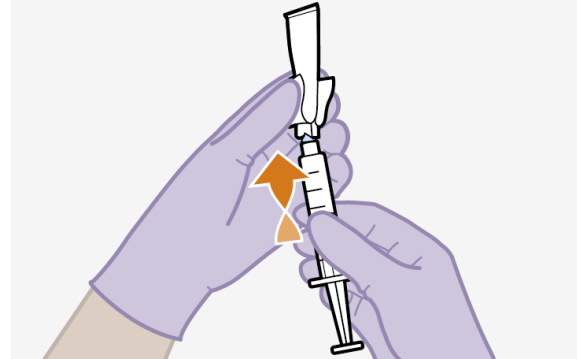


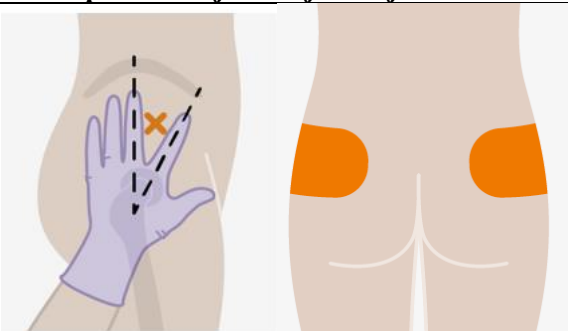
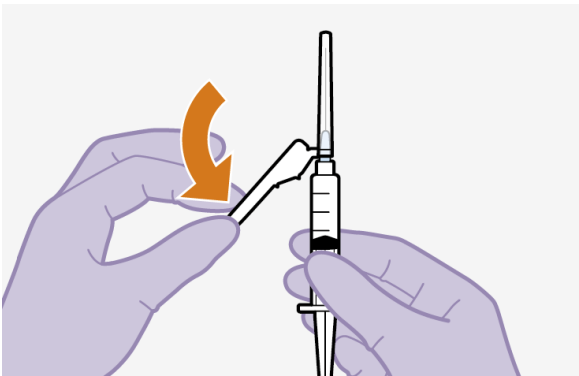
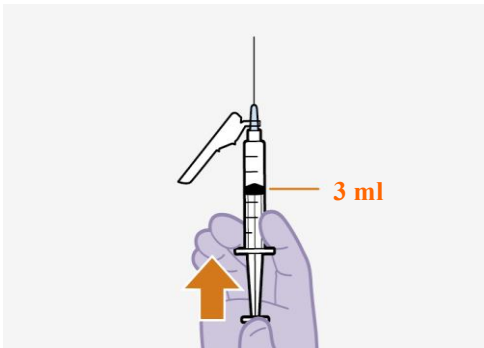
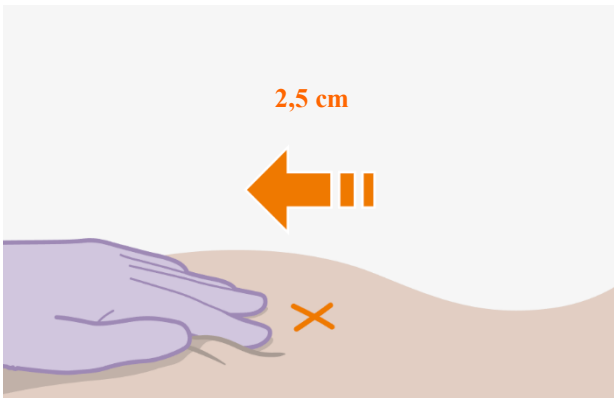
- Čvrsto držite nastavak za bočicu i bočicu kao što je prikazano na slici.
- Čvrsto navijte štrcaljku na nastavak za bočicu.

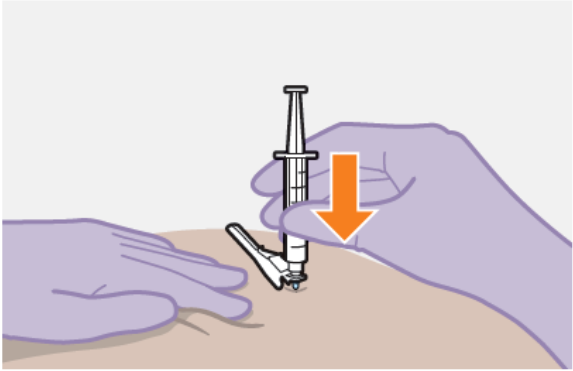
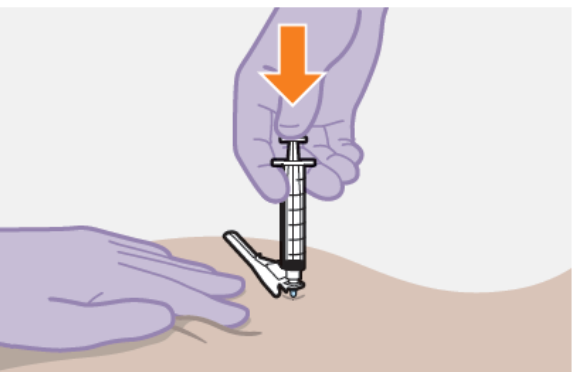
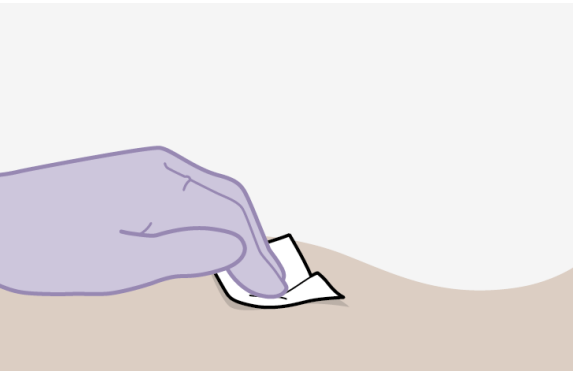
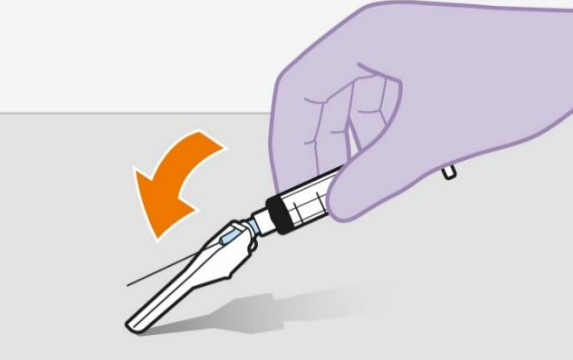
11. Pritisnite klip

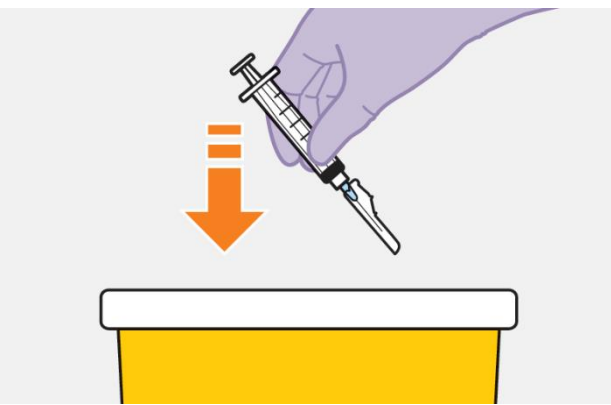


- Pritisnite klip do kraja kako biste istisnuli zrak u bočicu.

12. Polako izvucite dozu 	• Preokrenite štrcaljku i bočicu te polako uvucite koliko god tekućine možete u štrcaljku. Količina tekućine možda će biti veća od potrebne doze. Napomena: Držite štrcaljku uspravno kako biste izbjegli istjecanje lijeka.
13. Odvijte štrcaljku 	• Držite štrcaljku čvrsto na mjestu kako je prikazano na slici da spriječite istjecanje lijeka. Normalno je da pritom osjetite određen otpor. • Odvijte štrcaljku s nastavka za bočicu, držeći nastavak kako je prikazano na slici. Napomena: Provjerite izgled kabotegravir suspenzije kako biste se uvjerali da je jednolična te bijela do svjetloružičasta.
14. Pričvrstite iglu 	• Djelomično otvorite pakiranje igle tako da se vidi baza igle. • Držeći štrcaljku uspravno, čvrsto navijte štrcaljku na iglu. • Skinite pakiranje s igle.

Injekcija	
15. Pripremite mjesto injiciranja	
 Ventroglutealno Dorzoglutealno	Injekcije se moraju primijeniti u glutealno područje. Odaberite jedno od sljedećih područja za injiciranje: • ventroglutealno (preporučeno) • dorzoglutealno (gornji vanjski kvadrant) Napomena: Samo za intramuskularnu primjenu u glutealno područje. Ne smije se injicirati intravenski.
16. Skinite zatvarač	
	• Savijte štitnik igle od igle prema tijelu štrcaljke. • Povucite zatvarač igle za injekciju i skinite ga.
17. Istisnite višak tekućine	
	• Držite štrcaljku iglom okrenutom prema gore. Pritišćite klip dok ne dođete do oznake za dozu od 3 ml kako biste uklonili višak tekućine i zračne mjehuriće Napomena: Očistite mjesto injiciranja tupferom natopljenim alkoholom. Pustite da se koža osuši na zraku prije nego što nastavite.
18. Zategnite kožu	
	Pri primjeni injekcije koristite „Z tehniku” da biste minimizirali istjecanje lijeka iz mjesta injiciranja. • Čvrsto povucite kožu s mjesta injiciranja tako da je pomaknete za približno 2,5 cm. • Držite je u tom položaju tijekom primjene injekcije.

19. Ubodite iglu 	• Ubodite iglu cijelom dužinom ili onoliko duboko koliko je potrebno da dođete do mišića.
20. Injicirajte dozu 	• Držeći kožu zategnutom, polako pritisnite klip sve do kraja. • Uvjerite se da je štrcaljka prazna. • Izvucite iglu i odmah otpustite zategnutu kožu.
21. Zbrinite mjesto injiciranja 	• Pritisnite mjesto injiciranja gazom. • U slučaju krvarenja možete upotrijebiti mali flaster. Nemojte trljati mjesto injiciranja.
22. Pobrinite se za sigurnost igle 	• Vratite štitnik igle na iglu. • Nježno pritisnite štitnik igle o čvrstu površinu kako bi se vratio na mjesto i zaključao. • Kad se štitnik igle zaključa, čut ćete „klik”.

	
Nakon injekcije	
23. Sigurno zbrinite upotrijebljen pribor	
	• Zbrinite upotrijebljene igle, štrcaljke, bočice i nastavke za bočicu u skladu s lokalnim propisima za zaštitu zdravlja i sigurnosti.
Ponovite postupak za primjenu drugog lijeka	
 Ponovite sve korake za primjenu drugog lijeka	Ako još niste injicirali oba lijeka, slijedite korake za pripremu i injiciranje rilpivirina, koji ima svoje specifične Upute za uporabu.
Pitanja i odgovori	
1. Koliko se dugo lijek može čuvati u štrcaljki? S mikrobiološkog stajališta, lijek se nakon uvlačenja suspenzije u štrcaljku mora odmah primijeniti. Dokazana je kemijska i fizikalna stabilnost lijeka u uporabi tijekom 2 sata na temperaturi od 25 °C. 2. Zašto treba uštrcati zrak u bočicu? Uštrcavanjem 1 ml zraka u bočicu olakšava se uvlačenje doze u štrcaljku. Bez zraka bi se dio tekućine mogao nehotice vratiti u bočicu, pa bi u štrcaljki mogla ostati manja količina lijeka od potrebne. 3. Je li redosljed primjene lijekova važan? Ne, redosljed primjene nije važan. 4. Ako se pakiranje čuva u hladnjaku, je li sigurno ubrzavati proces zagrijavanja bočice na sobnu temperaturu?	

Najbolje je pričekati da se bočica sama ugrije na sobnu temperaturu. Međutim, možete iskoristiti toplinu dlanova da ubrzate postupak.

Nemojte koristiti nijednu drugu metodu zagrijavanja.

5. Zašto se preporučuje primjena u ventroglutealno područje?

Ventroglutealna primjena u srednji stražnjični mišić (*gluteus medius*) preporučuje se zato što je to područje smješteno podalje od glavnih živaca i krvnih žila. Dorzoglutealna primjena u veliki glutealni mišić (*gluteus maximus*) prihvatljiva je ako joj zdravstveni radnici daju prednost. Injekcija se ne smije primijeniti ni u jedno drugo područje.

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

Vocabria 30 mg filmom obložene tablete kabotegravir

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što su Vocabria tablete i za što se koriste
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Vocabria tablete
3. Kako uzimati Vocabria tablete
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Vocabria tablete
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Vocabria i za što se koristi

Vocabria tablete sadrže djelatnu tvar kabotegravir. Kabotegravir pripada skupini antiretrovirusnih lijekova koji se zovu *inhibitori integraze*.

Vocabria tablete koriste se za liječenje infekcije virusom humane imunodeficijencije (HIV) u odraslih osoba i adolescenata (u dobi od najmanje 12 godina i tjelesne težine od najmanje 35 kg) koji uz to uzimaju još jedan antiretrovirusni lijek zvan rilpivirin i kojima je HIV-1 infekcija pod kontrolom.

Vocabria tablete ne mogu izliječiti HIV infekciju, već održavaju količinu virusa u tijelu na niskoj razini. Tako pomažu održati broj CD4 + stanica u Vašem tijelu. CD4+ stanice su vrsta bijelih krvnih stanica koje su važne jer pomažu organizmu u borbi protiv infekcija.

Liječnik će Vam reći da uzimate Vocabria tablete prije nego što prvi put primite Vocabria injekciju.

Ako se liječite Vocabria injekcijama, ali ne možete primiti injekciju, liječnik će Vam možda preporučiti da umjesto toga uzimate Vocabria tablete dok ne budete ponovno mogli početi primati injekcije.

Vocabria tablete se za liječenje HIV infekcije uvijek daju u kombinaciji s još jednim antiretrovirusnim lijekom, koji se zove *rilpivirin*. Tablete lijeka Vocabria i rilpivirina zamijenit će Vaše dosadašnje antiretrovirusne lijekove. Za informacije o rilpivirin tabletama pogledajte uputu o lijeku za taj lijek.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Vocabria tablete

Nemojte uzimati Vocabria tablete

- ako ste ikada imali težak kožni osip, ljuštenje kože, mjehuriće i/ili ranice u ustima

- ako ste **alergični** (*preosjetljivi*) na kabotegravir ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.)
- ako uzimate bilo koji od sljedećih lijekova, jer oni mogu utjecati na način na koji Vocabria djeluje:
 - **karbamazepin, okskarbazepin, fenitoin, fenobarbital** (lijekovi za liječenje epilepsije i sprječavanje napadaja)
 - **rifampicin ili rifapentin** (lijekovi za liječenje nekih bakterijskih infekcija, kao što je tuberkuloza)

➔ Ako mislite da se to odnosi na Vas, **obratite se svom liječniku.**

Upozorenja i mjere opreza

Teška kožna reakcija

Ozbiljne kožne reakcije, Stevens-Johnsonov sindrom i toksična epidermalna nekroliza, prijavljene su vrlo rijetko u vezi s liječenjem lijekom Vocabria. Prestanite uzimati lijek Vocabria i odmah potražite liječničku pomoć ako primijetite bilo koji od simptoma povezanih s navedenim ozbiljnim kožnim reakcijama.

➔ **Pročitajte informacije** u dijelu 4. ove upute („Moguće nuspojave”).

Alergijska reakcija

Vocabria sadrži kabotegravir, koji je inhibitor integraze. Inhibitori integraze, uključujući kabotegravir, mogu uzrokovati ozbiljnu alergijsku reakciju koja se naziva *reakcijom preosjetljivosti*. Morate znati na koje važne znakove i simptome trebate pripaziti dok uzimate lijek Vocabria.

➔ **Pročitajte informacije** u dijelu 4. ove upute.

Jetrene tegobe, uključujući hepatitis B i/ili C

Obavijestite svog liječnika ako imate ili ste ikada imali tegoba s jetrom, uključujući hepatitis B i/ili C. Liječnik će možda ocijeniti težinu jetrene bolesti prije nego što odluči možete li se liječiti lijekom Vocabria.

Pripazite na važne simptome

U nekih osoba koje uzimaju lijekove za liječenje HIV infekcije razvijaju se i neka druga stanja, koja mogu biti ozbiljna. Morate znati na koje važne znakove i simptome trebate pripaziti dok se liječite lijekom Vocabria. Oni uključuju:

- simptome infekcija
- simptome oštećenja jetre

➔ **Pročitajte informacije** u dijelu 4. ove upute („Moguće nuspojave”).

Ako se pojavi bilo koji simptom infekcije ili oštećenja jetre:

➔ **Odmah obavijestite svog liječnika.** Nemojte uzimati druge lijekove za infekciju bez prethodnog savjetovanja sa svojim liječnikom.

Djeca i adolescenti

Ovaj lijek nije namijenjen za primjenu u djece mlađe od 12 godina ili adolescenata tjelesne težine manje od 35 kg jer se u tih bolesnika nije ispitivao.

Drugi lijekovi i Vocabria tablete

Obavijestite svog liječnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove, uključujući one koje ste nabavili bez recepta.

Vocabria se ne smije se uzimati zajedno s nekim lijekovima (pogledajte odlomak „Nemojte uzimati Vocabria tablete” na početku dijela 2.):

Neki lijekovi mogu utjecati na to kako Vocabria djeluje ili povećati vjerojatnost pojave **nuspojava**. Vocabria također može utjecati na način djelovanja nekih drugih lijekova.

Obavijestite svog liječnika ako uzimate neki od lijekova sa sljedećeg popisa:

- **lijekove koji se zovu antacidi, a koriste se za liječenje probavnih smetnji i žgaravice.** Antacidi mogu spriječiti apsorpciju lijeka iz Vocabria tableta u tijelo. **Nemojte uzeti te lijekove** unutar 2 sati prije uzimanja lijeka Vocabria niti najmanje 4 sata nakon njegove primjene.
 - **rifabutin** (za liječenje nekih bakterijskih infekcija, kao što je tuberkuloza)
- ➔ **Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika** ako uzimate neki od tih lijekova. Liječnik će možda odlučiti da su Vam potrebni dodatni kontrolni pregledi.

Trudnoća i dojenje

Ako ste trudni ili dojite, mislite biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete:

- ➔ **Obratite se svom liječniku** prije nego uzmete lijek Vocabria.

Trudnoća

- **Ne preporučuje se primjena lijeka Vocabria u trudnoći.** Ako bude potrebno, Vaš će liječnik razmotriti koristi liječenja za Vas i rizike za dijete povezane s uzimanjem lijeka Vocabria u trudnoći. Ako planirate imati dijete, **unaprijed o tome obavijestite svog liječnika.**
- Ako ste zatrudnjeli, nemojte prestati uzimati lijek Vocabria bez prethodnog razgovora sa svojim liječnikom.

Dojenje

Dojenje se **ne preporučuje** u žena koje žive s HIV-om jer se infekcija HIV-om može prenijeti na dijete kroz majčino mlijeko.

Nije poznato mogu li se sastojci Vocabria tableta izlučiti u majčino mlijeko.

Ako dojite ili razmišljate o dojenju, **morate o tome razgovarati** sa svojim liječnikom **što je prije moguće.**

Upravljanje vozilima i strojevima

Vocabria može uzrokovati omaglicu i druge nuspojave koje mogu smanjiti Vašu sposobnost reagiranja.

- ➔ **Nemojte upravljati vozilima ni raditi sa strojevima** ako niste potpuno sigurni da nemate te nuspojave.

Važne informacije o nekim sastojcima lijeka Vocabria

Ako Vam je liječnik rekao da ne podnosite neke vrste šećera, posavjetujte se s njim prije uzimanja ovog lijeka.

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

3. Kako uzimati Vocabria tablete

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Vocabria tablete uvijek se moraju uzeti zajedno s još jednim lijekom za HIV infekciju (tabletama rilpivirina). Pažljivo se pridržavajte i uputa za uzimanje rilpivirina. Uputa o lijeku nalazi se u pakiranju rilpivirina.

Raspored primjene Vocabria tableta prije prelaska na liječenje injekcijama jednom mjesečno

Koji lijek	Kada		
	Tijekom 1. mjeseca (najmanje 28 dana)	U 2. mjesecu, nakon mjesec dana uzimanja tableta	Od 3. mjeseca nadalje
Vocabria	tableta od 30 mg jedanput na dan	injekcija od 600 mg	injekcija od 400 mg jednom mjesečno
Rilpivirin	tableta od 25 mg jedanput na dan	injekcija od 900 mg	injekcija od 600 mg jednom mjesečno

Raspored primjene Vocabria tableta prije prelaska na liječenje injekcijama svaka 2 mjeseca

Koji lijek	Kada		
	1. mjesec (najmanje 28 dana)	U 2. mjesecu i 3. mjesecu, nakon mjesec dana uzimanja tableta	Od 5. mjeseca nadalje
Vocabria	tableta od 30 mg jedanput na dan	injekcija od 600 mg	injekcija od 600 mg svaka 2 mjeseca
Rilpivirin	tableta od 25 mg jedanput na dan	injekcija od 900 mg	injekcija od 900 mg svaka 2 mjeseca

Na početku liječenja lijekom Vocabria Vi i Vaš liječnik moći ćete odlučiti hoćete li liječenje započeti prvo s Vocabria tabletama ili izravno započeti s primjenom injekcija lijeka Vocabria.

Ako odlučite liječenje započeti tabletama, liječnik će Vam reći:

- da uzimate po jednu tabletu lijeka Vocabria od 30 mg i jednu tabletu rilpivirina od 25 mg jedanput na dan tijekom približno **mjesec dana**.
- da ćete nakon toga primati **injekcije jednom mjesečno ili svaka 2 mjeseca**.

Prvi mjesec primjene tableta lijeka Vocabria i rilpivirina zove se **uvodno peroralno liječenje**. Ono omogućuje Vašem liječniku da ocijeni možete li prijeći na liječenje injekcijama.

Kako uzimati tablete

Vocabria tablete treba progutati s malom količinom vode.

Vocabria se može uzeti s hranom ili bez nje. Međutim, kad se Vocabria uzima istodobno s rilpivirinom, obje tablete treba uzeti uz obrok.

Ako ne možete primiti injekciju lijeka Vocabria

Ako ne možete primiti injekciju lijeka Vocabria, liječnik će Vam možda preporučiti da umjesto toga uzimate Vocabria tablete ili neku drugu terapiju za liječenje HIV infekcije dok ne budete ponovno mogli početi primati injekcije.

Antacidi

Antacidi, lijekovi za **probavne smetnje** i **žgaravicu**, mogu spriječiti apsorpciju Vocabria tableta u tijelo i tako umanjiti njegovu djelotvornost.

Nemojte uzeti antacid unutar 2 sata prije uzimanja Vocabria tablete ni najmanje 4 sata nakon što ste je uzeli. Posavjetujte se s liječnikom o uzimanju lijekova za smanjivanje količine želučane kiseline (antacida) zajedno s Vocabria tabletama.

Ako uzmete više lijeka Vocabria nego što ste trebali

Ako uzmete previše Vocabria tableta, **obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet**. Ako je moguće, pokažite mu bocu Vocabria tableta.

Ako ste zaboravili uzeti lijek Vocabria

Ako shvatite da ste zaboravili uzeti Vocabria tabletu unutar 12 sati nakon uobičajenog vremena primjene, uzmite propuštenu tabletu što je prije moguće. Ako shvatite da ste zaboravili uzeti lijek nakon što je prošlo već 12 sati, preskočite tu dozu i uzmite sljedeću prema uobičajenom rasporedu.

➔ **Nemojte uzeti dvostruku dozu** kako biste nadoknadili zaboravljenu tabletu.

Ako povratite manje od 4 sata nakon uzimanja Vocabria tablete, uzmite još jednu tabletu. Ako povratite više od 4 sata nakon uzimanja lijeka Vocabria, ne morate uzeti još jednu tabletu do sljedeće doze prema rasporedu.

Nemojte prestati uzimati lijek Vocabria bez prethodnog savjetovanja sa svojim liječnikom.

Uzimajte Vocabria tablete onoliko dugo koliko Vam liječnik preporuči. Nemojte prestati uzimati lijek, osim ako Vam to ne savjetuje liječnik.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Prestanite uzimati lijek Vocabria i odmah potražite liječničku pomoć ako primijetite bilo koji od sljedećih simptoma:

- crvenkaste mrlje u razini kože, u obliku mete ili kružnog oblika, koje se javljaju na trupu, često s mjehurićima u sredini, ljuštenje kože, čireve u ustima, grlu, nosu, na spolnim organima i očima. Ovim ozbiljnim kožnim osipima mogu prethoditi vrućica i simptomi nalik gripi (Stevens-Johnsonov sindrom, toksična epidermalna nekroliza). Navedene ozbiljne kožne reakcije su vrlo rijetke (mogu se javiti u **do 1 na 10 000** osoba).

Alergijske reakcije

Vocabria sadrži kabotegravir, koji je inhibitor integraze. Inhibitori integraze, uključujući kabotegravir, mogu uzrokovati ozbiljnu alergijsku reakciju koja se naziva reakcijom preosjetljivosti. Te su reakcije preosjetljivosti manje česte (mogu se javiti u **do 1 na 100** osoba).

Ako se pojavi bilo koji od sljedećih simptoma:

- kožna reakcija (*osip, koprivnjača*)
- visoka tjelesna temperatura (*vrućica*)
- nedostatak energije (*umor*)
- oticanje, ponekad lica ili usta (*angioedem*), koje otežava disanje
- bolovi u mišićima ili zglobovima

➔ **Odmah se javite liječniku.** Vaš će liječnik možda odlučiti provesti pretrage kako bi provjerio rad jetre, bubrega ili krv te će Vam možda reći da prestanete uzimati lijek Vocabria.

Vrlo česte nuspojave

Mogu se javiti u **više od 1 na 10** osoba:

- glavobolja
- vrućica (*pireksija*)

Česte nuspojave

Mogu se javiti u **do 1 na 10** osoba:

- depresija
- tjeskoba
- neuobičajeni snovi
- tegobe sa spavanjem (*nesanica*)
- omaglica
- mučnina
- povraćanje
- bol u trbuhu (*abdomenu*)
- vjetrovi (*flatulencija*)
- proljev
- osip
- bol u mišićima (*mialgija*)
- nedostatak energije (*umor*)
- slabost (*astenija*)
- opće loše osjećanje (*malaksalost*)
- povećanje tjelesne težine

Manje česte nuspojave

Mogu se javiti u **do 1 na 100** osoba:

- pokušaj samoubojstva i razmišljanje o samoubojstvu (osobito u bolesnika koji su prije bolovali od depresije ili imali problema s mentalnim zdravljem)
- alergijska reakcija (*preosjetljivost*)
- koprivnjača (*urtikarija*)
- oticanje, ponekad lica ili usta (*angioedem*), koje otežava disanje
- omamljenost (*somnolencija*)
- oštećenje jetre (znakovi mogu uključivati žutu boju kože i bjeloočnica, gubitak teka, svrbež, osjetljivost trbuha na dodir, svijetlu boju stolice ili neobično tamnu mokraću)
- promjene u nalazima krvnih pretraga kojima se ispituje jetrena funkcija (povišene vrijednosti *transaminaza* ili *bilirubina*)

Druge nuspojave, koje mogu biti vidljive u nalazima krvnih pretraga

- povišene vrijednosti lipaza (tvari koje proizvodi gušterača)

Druge moguće nuspojave

U osoba koje uzimaju lijek Vocabria i rilpivirin za HIV infekciju mogu se javiti i druge nuspojave.

Pankreatitis

Ako počnete osjećati jaku bol u trbuhu (*abdomenu*), uzrok tome mogla bi biti upala gušterače (pankreatitis).

➔ **Recite to svom liječniku**, osobito ako se bol proširi i pogorša.

Simptomi infekcije i upale

Osobe s uznapredovalom HIV infekcijom (AIDS) imaju oslabljen imunosni sustav te su sklonije razvoju ozbiljnih infekcija (*oportunističkih infekcija*). Nakon početka liječenja imunosni sustav jača, pa se tijelo počine boriti s infekcijama.

Mogu se razviti simptomi infekcije i upale, uzrokovani:

- starim i prikrivenim infekcijama koje se ponovno razbuktaju kada se tijelo počne boriti protiv njih
- napadima imunosnog sustava na zdravo tkivo (*autoimunim poremećajima*).

Simptomi autoimunih poremećaja mogu se pojaviti mjesecima nakon početka uzimanja lijeka za liječenje HIV infekcije.

Simptomi mogu uključivati:

- **slabost u mišićima i/ili bol u mišićima**
- **bol ili oticanje zglobova**
- **slabost** koja počinje u šakama i stopalima i širi se prema trupu
- **osjećaj lupanja srca ili nevoljno drhtanje**
- **hiperaktivnost** (prekomjeran nemir i kretanje)

Ako dobijete bilo koji simptom infekcije i upale ili ako primijetite neki od gore navedenih simptoma:

➔ **Odmah obavijestite svog liječnika.** Nemojte uzimati druge lijekove za infekciju bez prethodnog savjetovanja sa svojim liječnikom.

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Vocabria tablete

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i boci iza oznake „EXP”. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Lijek ne zahtijeva čuvanje na određenoj temperaturi.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Vocabria sadrži

Djelatna tvar je kabotegravir. Jedna tableta sadrži 30 mg kabotegravira.

Drugi sastojci su:

Jezgra tablete

laktoza hidrat
mikrokristalična celuloza (E460)
hipromeloza (E464)
natrijev škroboglikolat
magnezijev stearat

Ovojnica tablete

hipromeloza (E464)
titanijev dioksid (E171)
makrogol (E1521)

Kako Vocabria izgleda i sadržaj pakiranja

Vocabria filmom obložene tablete su bijele, ovalne, filmom obložene tablete, s utisnutom oznakom „SV CTV” na jednoj strani.

Filmom obložene tablete dolaze u bocama zatvorenima zatvaračima sigurnima za djecu.

Jedna boca sadrži 30 filmom obloženih tableta.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

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

Proizvođač

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

ViiV Healthcare BV
Tel: + 370 80000334

България

ViiV Healthcare BV
Тел.: + 359 80018205

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

ViiV Healthcare BV
Tel.: + 36 80088309

Danmark

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

Malta

ViiV Healthcare BV
Tel: + 356 80065004

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

ViiV Healthcare BV
Tel: + 372 8002640

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

France

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

Hrvatska

ViiV Healthcare BV
Tel: + 385 800787089

Ireland

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

Ísland

Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

ViiV Healthcare BV
Τηλ: + 357 80070017

Latvija

ViiV Healthcare BV
Tel: + 371 80205045

Polska

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

Portugal

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

România

ViiV Healthcare BV
Tel: + 40 800672524

Slovenija

ViiV Healthcare BV
Tel: + 386 80688869

Slovenská republika

ViiV Healthcare BV
Tel: + 421 800500589

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u {MM/GGGG}

Ostali izvori informacija

Detaljne informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove:
<https://www.ema.europa.eu>.