

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu. Í kafla 4.8 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

1. HEITI LYFS

400 mg

Vocabria 400 mg stungulyf, forðadreifa

600 mg

Vocabria 600 mg stungulyf, forðadreifa

2. INNIHALDSLÝSING

400 mg

Hvert hettuglas inniheldur 400 mg cabotegravir í 2 ml.

600 mg

Hvert hettuglas inniheldur 600 mg cabotegravir í 3 ml.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Stungulyf, forðadreifa.
Hvítt til ljósbleik dreifa.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Vocabria stungulyf, samhliða rilpivirin stungulyfi, er ætlað til meðferðar við sýkingu af völdum HIV-veiru 1 hjá veirufræðilega bældum (HIV-1 RNA < 50 eintök/ml) fullorðnum og unglingum (a.m.k. 12 ára og sem vega minnst 35 kg), sem eru á stöðugri retróveirumeðferð án þess að sýna eða hafa sýnt merki um veiruónæmi fyrir lyfjum í flokki bakritahemla sem ekki eru núkleósíð (NNRTI) og integrasahemla (INI) og þar sem meðferð með slíkum lyfjum hefur ekki brugðist (sjá kafla 4.2, 4.4 og 5.1).

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Vocabria skal ávísað af læknum sem hafa reynslu af meðferð HIV-sýkinga.

Heilbrigðisstarfsmaður skal sjá um gjöf stungulyfsins.

Vocabria stungulyf er ætlað til meðferðar á HIV-1 samhliða rilpivirin stungulyfi, því skal hafa lyfjaupplýsingar rilpivirin stungulyfs til hliðsjónar hvað varðar ráðlagða skammta.

Áður en gjöf Vocabria stungulyfs er hafin skulu heilbrigðisstarfsmenn velja vandlega sjúklinga sem samþykkja nauðsynlega inndælingaráætlun og veita þeim ráðleggingar um mikilvægi þess

að mæta í áætlaðar lyfjagjafir til að viðhalda veirubælingu og draga úr hættu á veirufjölgun og hugsanlegri þróun ónæmis sem komið getur fram ef skammtar falla niður.

Þegar gjöf Vocabria stungulyfs og rilpivirin stungulyfs er hætt er mikilvægt að innleiða aðra retróveirumeðferð sem tryggir fulla veirubælingu, í síðasta lagi einum mánuði eftir lokainndælingu Vocabria þegar um er að ræða skammta með eins mánaðar millibili, og í síðasta lagi tveimur mánuðum eftir lokainndælingu Vocabria þegar um er að ræða skammta með 2 mánaða millibili (sjá kafla 4.4).

Heilbrigðisstarfsmaður og sjúklingur geta ákveðið að nota cabotegravir töflur sem innleiðingu áður en inndæling með Vocabria er hafin til þess að meta þol fyrir cabotegraviri (sjá töflu 1) eða farið beint í inndælingu með Vocabria (sjá töflu 2 fyrir ráðleggingar um mánaðarlega lyfjagjöf og töflu 3 fyrir lyfjagjöf á tveggja mánaða fresti).

Skammtar

Fullorðnir og unglingar (a.m.k. 12 ára og sem vega minnst 35 kg)

Innleiðing með lyfi til inntöku

Við innleiðingu með inntöku skal taka cabotegravir til inntöku ásamt rilpivirini til inntöku í u.þ.b. einn mánuð (að minnsta kosti 28 daga) til að meta þol fyrir cabotegraviri og rilpivirini (sjá kafla 4.4). Taka skal eina cabotegravir 30 mg töflu með einni 25 mg töflu af rilpivirini, einu sinni á dag. Þegar cabotegravir töflur eru gefnar með rilpivirini skal taka töflurnar inn með máltíð (sjá lyfjaupplýsingar fyrir cabotegravir).

Tafla 1 Innleiðing með lyfi til inntöku

	INNLEIÐING MEÐ LYFI TIL INNTÖKU
Lyf	Í einn mánuð (að lágmarki í 28 daga), fylgt eftir með upphafsinnndælingu ^a
Cabotegravir	30 mg einu sinni á sólarhring
Rilpivirin	25 mg einu sinni á sólarhring

^a sjá töflu 2 fyrir mánaðarlega inndælingu og töflu 3 fyrir lyfjagjöf á tveggja mánaða fresti.

Skömmtun einu sinni í mánuði

Upphafsinndæling (600 mg sem samsvara 3 ml skammti)

Á lokadegi yfirstandandi retróveirumeðferðar eða innleiðingarmeðferðar með lyfi til inntöku er ráðlagður upphafsskammtur af Vocabria stungulyfi stök 600 mg inndæling í vöðva. Vocabria stungulyf og rilpivirin stungulyf skulu gefin í sömu heimsókn en á sitthvort svæði þjónvöðvans.

Framhaldsinndæling (400 mg sem samsvara 2 ml skammti)

Eftir upphafsinnndælingu er skammtur framhaldsinndælingar af Vocabria stungulyfi stök 400 mg inndæling í vöðva einu sinni í mánuði. Vocabria stungulyf og rilpivirin stungulyf skulu gefin í sömu heimsókn en á sitthvort svæði þjónvöðvans. Gefa má sjúklingum stungulyfið allt að 7 dögum fyrir eða eftir dagsetningu áætlaðrar mánaðarlegrar 400 mg lyfjagjafar.

Tafla 2 Ráðlögð mánaðarleg lyfjagjöf í vöðva

	UPPHAFS-INNDÆLING	FRAMHALDS-INNDÆLING
Lyf	Hefjið inndælingar á lokadegi annaðhvort núverandi retróveirumeðferðar eða innleiðingar með lyfi til inntöku (ef hún er notuð)	Einum mánuði eftir upphafsinnndælingu og síðan mánaðarlega
Vocabria	600 mg	400 mg
Rilpivirin	900 mg	600 mg

Skammtur á tveggja mánaða fresti

Upphafsinnndælingar með eins mánaðar millibili (600 mg)

Á lokadegi yfirstandandi retróveirumeðferðar eða innleiðingarmeðferðar með lyfi til inntöku er ráðlagður upphafsskammtur af Vocabria stungulyfi stök 600 mg inndæling í vöðva.

Einum mánuði síðar skal gefa aðra inndælingu með Vocabria 600 mg í vöðva. Gefa má sjúklingum seinni 600 mg upphafsinnndælinguna allt að 7 dögum fyrir eða eftir dagsetningu áætlaðrar lyfjagjafar.

Vocabria stungulyf og rilpivirin stungulyf skulu gefin í sömu heimsókn en á sitthvort svæði þjóvöðvans.

Framhaldsinndælingar - með 2 mánaða millibili (600 mg)

Eftir að upphafsinnndælingum er lokið er ráðlagður skammtur framhaldsinndælingar af Vocabria stök 600 mg inndæling í vöðva á tveggja mánaða fresti. Vocabria stungulyf og rilpivirin stungulyf skulu gefin í sömu heimsókn en á sitthvort svæði þjóvöðvans. Gefa má sjúklingum stungulyfin allt að 7 dögum fyrir eða eftir dagsetningu áætlaðrar 600 mg lyfjagjafar á tveggja mánaða fresti.

Tafla 3 Ráðlögð lyfjagjöf í vöðva á tveggja mánaða fresti

	UPPHAFSINNDÆLINGAR	FRAMHALDS-INNDÆLINGAR
Lyf	Hefjið inndælingar á lokadegi annaðhvort núverandi retróveirumeðferðar eða innleiðingar með lyfi til inntöku (ef hún er notuð). Einum mánuði síðar skal gefa aðra upphafsinnndælingu.	Tveimur mánuðum eftir síðustu upphafsinnndælingu og síðan á tveggja mánaða fresti
Vocabria	600 mg	600 mg
Rilpivirin	900 mg	900 mg

Skammtaráðleggingar þegar skipt er frá mánaðarlegum inndælingum í inndælingar á tveggja mánaða fresti

Sjúklingar sem skipta úr framhaldsinndælingaráætlun þar sem lyfið er gefið einu sinni í mánuði yfir í framhaldsinndælingaráætlun þar sem lyfið er gefið á tveggja mánaða fresti skulu fá staka 600 mg inndælingu í vöðva með cabotegraviri einum mánuði eftir síðasta 400 mg skammt framhaldsinndælingar og síðan 600 mg á tveggja mánaða fresti eftir það.

Skammtaráðleggingar þegar skipt er frá inndælingum á tveggja mánaða fresti yfir í mánaðarlegar inndælingar

Sjúklingar sem skipta úr framhaldsinndælingaráætlun þar sem lyfið er gefið á tveggja mánaða fresti yfir í framhaldsinndælingaráætlun þar sem lyfið er gefið einu sinni í mánuði skulu fá staka 400 mg inndælingu í vöðva með cabotegraviri tveimur mánuðum eftir síðasta 600 mg framhaldsinndælingarskammtinn og síðan 400 mg einu sinni í mánuði eftir það.

Skammtar sem falla niður

Sjúklinga sem missa af áætlaðri inndælingu skal meta aftur klínískt til að tryggja að meðferð sé haldið áfram á viðeigandi hátt. Skammtaráðleggingar eftir að skammtur hefur fallið úr má finna í töflum 4 og 5.

Inndæling sem gefin er einu sinni í mánuði fellur niður

Ef sjúklingur gerir ráð fyrir að missa af áætlaðri inndælingu þannig að nemi meira en 7 dögum má nota meðferð til inntöku (ein 30 mg cabotegravir tafla og ein 25 mg rilpivirin tafla einu sinni á sólarhring) í staðinn fyrir allt að 2 mánaðarlegar inndælingar í röð sem falla niður. Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um millimeðferð með lyfi til inntöku ásamt annarri retróveirumeðferð sem er að fullu bælandi (aðallega integrasahemlum), sjá kafla 5.1. Fyrir meðferðir til inntöku sem eru lengri en tveir mánuðir, er mælt með að nota aðra meðferð til inntöku.

Taka skal fyrsta skammtinn til inntöku einum mánuði (+/- 7 dagar) eftir síðustu inndælingu Vocabria og rilpivirins. Halda skal áfram með inndælingu þann dag sem inntöku er lokið, eins og sýnt er í töflu 4.

Tafla 4 Skammtaráðleggingar með Vocabria stungulyfi hjá sjúklingum þar sem inndælingar hafa fallið niður eða hjá sjúklingum sem fengið hafa lyf til inntöku og fá stungulyf mánaðarlega

Tími frá síðustu inndælingu	Ráðleggingar
≤2 mánuðir:	Halda skal áfram með mánaðarlega 400 mg inndælingaráætlun eins fljótt og auðið er
>2 mánuðir:	Hefjið meðferð á ný með 600 mg skammti og fylgið síðan mánaðarlegu 400 mg inndælingaráætluninni.

Inndæling sem gefin er á tveggja mánaða fresti fellur niður

Ef sjúklingur gerir ráð fyrir að missa af áætlaðri inndælingu Vocabria þannig að nemi meira en 7 dögum má nota meðferð til inntöku (ein 30 mg cabotegravir tafla og ein 25 mg rilpivirin tafla einu sinni á sólarhring) í staðinn fyrir eina inndælingu sem fellur úr, þegar um er að ræða inndælingu sem gefin er á tveggja mánaða fresti. Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um millimeðferð með lyfi til inntöku ásamt annarri retróveirumeðferð sem er að fullu bælandi (aðallega integrasahemlum), sjá kafla 5.1. Fyrir meðferðir til inntöku sem eru lengri en tveir mánuðir, er mælt með að nota aðra meðferð til inntöku.

Taka skal fyrsta skammtinn til inntöku tveimur mánuðum (+/- 7 dagar) eftir síðustu inndælingu cabotegravirs og rilpivirins. Halda skal áfram með inndælingu þann dag sem inntöku er lokið, eins og sýnt er í töflu 5.

Tafla 5 Skammtaráðleggingar með Vocabria stungulyfi hjá sjúklingum þar sem inndælingar hafa fallið niður eða hjá sjúklingum sem fengið hafa lyf til inntöku og fá stungulyf á tveggja mánaða fresti

Inndæling sem fellur niður	Tími frá síðustu inndælingu	Ráðleggingar (allar inndælingar eru 3 ml)
Inndæling 2	≤2 mánuðir	Halda skal áfram með 600 mg inndælingu eins fljótt og auðið er og halda svo áfram með inndælingaráætlun á tveggja mánaða fresti.
	>2 mánuðir	Hefjið meðferð á ný með 600 mg skammti og gefið aðra 600 mg upphafsinnndælingu einum mánuði eftir það. Síðan skal fylgja inndælingaráætlun á tveggja mánaða fresti.
Inndæling 3 eða síðari inndæling	≤3 mánuðir	Halda skal áfram með 600 mg inndælingu eins fljótt og auðið er og halda svo áfram með inndælingaráætlun á tveggja mánaða fresti.
	>3 mánuðir	Hefjið meðferð á ný með 600 mg skammti og gefið aðra 600 mg upphafsinnndælingu einum mánuði eftir það. Síðan skal fylgja inndælingaráætlun á tveggja mánaða fresti.

Aldraðir

Ekki þarf að aðlaga skammta hjá öldruðum sjúklingum. Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um notkun cabotegravirs hjá sjúklingum 65 ára og eldri (sjá kafla 5.2).

Skert nýrnastarfsemi

Ekki er þörf á skammtaaðlögun hjá sjúklingum með vægt skerta (kreatínínúthreinsun ≥ 60 til <90 ml/mín.), meðalskerta (kreatínínúthreinsun ≥ 30 til <60 ml/mín.) eða alvarlega skerta nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun ≥ 15 til <30 ml/mín, ekki í skilun [sjá kafla 5.2]). Cabotegravir hefur ekki verið rannsakað hjá sjúklingum með lokastigs nýrnasjúkdóm sem eru í skilun. Ekki er talið að skilun breyti útsetningu fyrir cabotegraviri þar sem próteinbinding cabotegravirs er yfir 99%. Nota skal cabotegravir með aðgát ef það er gefið sjúklingi í skilun.

Skert lifrarstarfsemi

Ekki er þörf á skammtaaðlögun hjá sjúklingum með væga eða miðlungsmikla skerðingu á lifrarstarfsemi (Child-Pugh flokkur A eða B). Cabotegravir hefur ekki verið rannsakað hjá sjúklingum með verulega skerta lifrarstarfsemi (Child-Pugh flokkur C, [sjá kafla 5.2]). Nota skal cabotegravir með aðgát ef það er gefið sjúklingi með verulega skerta lifrarstarfsemi.

Börn

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun Vocabria hjá börnum yngri en 12 ára og unglingum sem vega minna en 35 kg. Engar upplýsingar liggja fyrir.

Lyfjagjöf

Til notkunar í vöðva. Gæta skal varúðar svo að lyfinu verði ekki fyrir slysi dælt í æð.

Heilbrigðisstarfsmaður skal sjá um gjöf Vocabria stungulyfs. Sjá leiðbeiningar um lyfjagjöf í kaflanum „Notkunarleiðbeiningar“ í fylgiseðlinum. Fylgja á leiðbeiningunum vandlega við undirbúning stungulyfsins, dreifunnar til að koma í veg fyrir leka.

Vocabria stungulyf skal alltaf gefið samhliða rilpivirín stungulyfi. Ekki skiptir máli hvort lyfið er gefið á undan. Sjá lyfjaupplýsingar fyrir rilpivirín stungulyf til að finna ráðlagða skömmtun.

Þegar Vocabria stungulyf er gefið skulu heilbrigðisstarfsmenn hafa líkamspýngdarstuðul sjúklingsins í huga til að tryggja að notuð sé nægilega löng nál til að ná í þjövöðvann.

Haldið þétt um hettuglasið og hristið kröftuglega í 10 sekúndur. Snúið hettuglasinu á hvolf og athugið hvernig lyfið hefur blandast. Það ætti að vera einsleitt. Ef dreifan er ekki einsleit skal hrista hettuglasið aftur. Eðlilegt er að sjá litlar loftbólur.

Gefa skal stungulyfið kviðlægt (ventrogluteal) í þjónvöðva (ráðlagt), eða baklægt í þjónvöðva (dorsogluteal).

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

Samhliða notkun með rífampisíni, rífapentíni, karbamasepíni, oxkarbasepíni, fenýtóíni eða fenóbarbítali (sjá kafla 4.5).

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Hætta á ónæmi þegar meðferð er hætt

Til að lágmarka hættu á veiruónæmi er nauðsynlegt að innleiða aðra retróveirumeðferð sem er að fullu bælandi ekki síðar en einum mánuði eftir síðustu inndælingu Vocabria sem gefin var mánaðarlega eða tveimur mánuðum eftir síðustu inndælingu Vocabria sem gefin var á 2 mánaða fresti.

Ef grunur er um veirufræðilegan brest skal innleiða aðra meðferð eins fljótt og mögulegt er.

Eiginleikar forðaverkunar Vocabria stungulyfs

Leifar af cabotegraviri geta verið eftir í blóðrás sjúklinga í langan tíma (allt að 12 mánuðum eða lengur), því skulu lækna hafa í huga forðaverkunareiginleika Vocabria þegar kemur að því að hætta gjöf lyfsins (sjá kafla 4.5, 4.6, 4.7 og 4.9).

Upphafspættir sem tengjast veirufræðilegum bresti

Áður en meðferðin er hafin, skal taka með í reikninginn að fjölbreytugreiningar benda til að þegar saman fara minnst tveir eftirfarandi þættir í upphafi meðferðar geti það aukið hættu á veirufræðilegum bresti: skráðar stökkbreytingar tengdar rílpivirín ónæmi, HIV-1 undirtegund A6/A1 eða líkamsþyngdarstuðull (BMI) ≥ 30 kg/m². Fyrirliggjandi upplýsingar benda til að veirufræðilegur brestur komi oftast fyrir þegar þessir sjúklingar fá lyfjagjöf á tveggja mánaða fresti miðað við mánaðarlega. Hjá sjúklingum með óljósa eða gloppótta meðferðarsögu þar sem ekki hefur verið gerð ónæmisgreining fyrir meðferð, skal gæta varúðar ef sjúklingur er með BMI ≥ 30 kg/m² eða HIV-1 undirtegund A6/A1 (sjá kafla 5.1).

Alvarleg húðviðbrögð

Örsjaldan hefur verið tilkynnt um alvarlegu húðviðbrögðin Stevens-Johnson heilkenni og húðþekjudrepslos, sem geta verið lífshættuleg eða banvæn, í tengslum við cabotegravir meðferð.

Þegar lyfinu er ávísað á að upplýsa sjúklinga um teikn og einkenni og fylgjast náið með húðviðbrögðum. Ef fram koma teikn og einkenni sem benda til þessara viðbragða á að hætta tafarlaust notkun cabotegravirs og íhuga aðra meðferð (eins og við á). Ef sjúklingurinn fær alvarleg húðviðbrögð eins og Stevens-Johnson heilkenni eða húðþekjudrepslos við notkun cabotegravirs, má aldrei aftur hefja meðferð með cabotegraviri hjá sjúklingnum.

Ofnæmisviðbrögð

Tilkynnt hefur verið um ofnæmisviðbrögð í tengslum við integrasahemla m.a. cabotegravir. Þessi viðbrögð lýstu sér með útbrotum, almennum sjúkdómseinkennum og stundum starfstruflun í líffærum, þ.m.t. lifrarskaða. Ef fram koma teikn eða einkenni ofnæmis (þ.m.t., en ekki einskorðað við, alvarleg útbrot eða útbrot með hita, almennan lasleika, þreytu, vöðva- eða liðverki, blöðrur, sár í munni, tárubólgu, bjúg í andliti, lifrarbólgu, eósinfíklafjöld eða ofnæmisbjúg) skal hætta tafarlaust notkun Vocabria og annarra lyfja sem grunur leikur á að valdi viðbrögðunum. Fylgjast skal með klínísku ástandi, þ.m.t. lifraramínótransferösum, og hefja viðeigandi meðferð (sjá kafla 4.2, Langvarandi eiginleikar Vocabria stungulyfs, kafla 4.8 og 5.1).

Eiturverkun á lifur

Greint hefur verið frá eiturverkun á lifur hjá takmörkuðum fjölda sjúklinga sem fengu Vocabria með eða án þekkts fyrirbyggjandi lifrarsjúkdóms (sjá kafla 4.8). Cabotegravir var gefið til inntöku sem innleiðing í klínískum rannsóknum til að hjálpa til við að greina sjúklinga sem gætu verið í hættu á eiturverkunum á lifur.

Eftirlit með lifrarprófum er ráðlagt og hætta skal meðferð með Vocabria ef grunur leikur á eiturverkun á lifur (sjá Langvarandi eiginleikar Vocabria stungulyfs).

Samhliða sýking lifrarbólguveiru B/lifrarbólguveiru C

Sjúklingar með samhliða sýkingu með lifrarbólgu B voru útilokaðir frá rannsóknum á Vocabria. Ekki er mælt með því að hefja meðferð með Vocabria hjá sjúklingum með samhliða sýkingu með lifrarbólgu B. Læknum ber að skoða leiðbeiningar sem nú eru í gildi varðandi meðferð við HIV hjá sjúklingum sem einnig eru sýktir af lifrarbólgu B veiru.

Takmörkuð gögn liggja fyrir um sjúklinga með samhliða sýkingu með lifrarbólgu C. Ráðlagt er að fylgjast með lifrarstarfsemi hjá sjúklingum með samhliða sýkingu með lifrarbólgu C.

Milliverkanir við önnur lyf

Gæta skal varúðar þegar Vocabria stungulyfi er ávísað með lyfjum sem geta dregið úr útsetningu fyrir lyfinu (sjá kafla 4.5).

Gjöf Vocabria stungulyfs samhliða rífabútíni er ekki ráðlögð (sjá kafla 4.5).

Ónæmisendurvirkjunarheilkenni (immune reactivation syndrome)

Hjá HIV-sýktum sjúklingum með alvarlegan ónæmisbrest við upphaf samsettrar retróveiru-meðferðar (combination antiretroviral therapy (CART)) getur komið fram bólgusvörun við einkennalausum tækifærissýklum eða leifum þeirra og valdið alvarlegu sjúkdómsástandi eða versnun einkenna. Að jafnaði hefur slíkrar svörunar orðið vart á fyrstu vikum eða mánuðum eftir að CART er hafin. Dæmin sem um ræðir eru sjónubólga vegna cytómegalóveiru, útbreiddar og/eða afmarkaðar sýkingar af völdum mýkóbaktería og lungnabólga af völdum *Pneumocystis jirovecii*. Meta skal öll bólgueinkenni og hefja meðferð þegar þörf krefur. Einnig hefur verið greint frá því að sjálfsofnæmissjúkdómar (svo sem Graves- sjúkdómur og sjálfsofnæmislifrarbólga) hafi komið fram við ónæmisendurvirkjun. Tíminn sem tilgreindur hefur verið þar til þeir koma fram er samt breytilegri og getur verið margir mánuðir frá því að meðferð er hafin.

Tækifærissýkingar

Upplýsa skal sjúklinga um að Vocabria eða önnur retróveirulyf lækna ekki HIV-sýkingu og að þeir geta eftir sem áður fengið tækifærissýkingar og aðra fylgikvilla HIV-sýkingar. Sjúklingar skulu því vera áfram undir nánu klínísku eftirliti sérfræðinga með reynslu af meðferð þessara HIV-tengdu sjúkdóma.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Vocabria stungulyf, samhliða rilpivirin stungulyfi, er ætlað til meðferðar á HIV-1. Því skal hafa lyfjaupplýsingar rilpivirin stungulyfs til hliðsjónar hvað varðar tengdar milliverkanir.

Áhrif annarra lyfja á lyfjahvörf cabotegravirs

Cabotegravir umbrotnar aðallega fyrir tilstilli UGT1A1 og að minna leyti fyrir tilstilli UGT1A9. Talið er að lyf sem eru öflugir virkjar UGT1A1 eða UGT1A9 lækki plasmabéttni cabotegravirs sem leiðir til skertrar verkunar (sjá kafla 4.3 og töflu 6 hér að neðan). Hjá einstaklingum með lítill umbrot UGT1A1, sem felur í sér hámarks klíniska hömlun á UGT1A1, jukust meðalgildi AUC, C_{max} og C_{tau} fyrir cabotegravir til inntöku allt að 1,5-falt. Áhrif UGT1A1 hemils geta verið aðeins meira áberandi, þó ef öryggismörk cabotegravirs eru höfð í huga er ekki búist við því að aukningin skipti máli klínískt. Því eru engar ráðleggingar um að breyta skömmtum Vocabria þegar öflugir UGT1A1 hemlar eru til staðar (t.d. atazanavir, erlotinib, sorafenib).

Cabotegravir er hvarfefni P-glýkópróteins (P-gp) og BCRP. Þó er ekki gert ráð fyrir breytingu á frásogi þegar lyfið er gefið samhliða annað hvort P-gp eða BCRP hemlum, vegna hins mikla gegndræpis þess.

Áhrif cabotegravirs á lyfjahvörf annarra lyfja

In vivo hafði cabotegravir ekki áhrif á mídazólám, sem er CYP450 3A4 prófefni. *In vitro* virkjaði cabotegravir ekki CYP1A2, CYP2B6 eða CYP3A4.

In vitro hamlaði cabotegravir lífrænu anjóna ferjupróteinunum (OAT) 1 ($IC_{50} = 0,81 \mu M$) og OAT3 ($IC_{50} = 0,41 \mu M$). Því er ráðlagt að gæta varúðar við samhliða skömmtun með hvarfefnum OAT1/3 sem hafa þröngan lækningalegan stuðul (t.d. metótrexat).

Vocabria stungulyf og rilpivirin stungulyf eru ætluð til notkunar sem heildstæð meðferðaráætlun gegn HIV-1 sýkingu og skal ekki gefa samhliða öðrum lyfjum gegn retróveirum við meðferð HIV. Eftirfarandi upplýsingar varðandi milliverkanir við önnur retróveirulyf eru settar fram hér til hliðsjónar ef meðferð með Vocabria stungulyfi og rilpivirin stungulyfi er hætt og nauðsynlegt að hefja aðra veirueyðandi meðferð (sjá kafla 4.4). Með hliðsjón af milliverkunum, bæði *in vitro* og klínískt er ekki búist við að cabotegravir breyti styrk annarra retróveirulyfja, þ.m.t. próteasahemla, núkleósíð bakritahemla, bakritahemla sem ekki eru núkleósíð, integrasahemla, inngangshemla eða íbalízúmabs.

Engar rannsóknir á lyfjamilliverkunum hafa verið gerðar með cabotegravir stungulyfi. Gögn um lyfjamilliverkanir sem sýnd eru í töflu 6 eru fengin úr rannsóknum með cabotegraviri til inntöku (aukning er sýnd sem „↑“, skerðing sem „↓“, engin breyting sem „↔“, flatarmál undir þéttnitímaferli sem „AUC“, hámarksþéttni sem „ C_{max} “, þéttni í lok skammtatímabíla sem „ C_{τ} “).

Tafla 6 Lyfjamilliverkanir

Lyf eftir meðferðarflokki	Milliverkun Breyting á margfeldismeðaltali (%)	Ráðleggingar varðandi samhliða notkun
<i>HIV-1 veirulyf</i>		
Bakritahemill sem ekki er núkleósíð: Etravirin	Cabotegravir ↔ AUC ↑ 1% C_{max} ↑ 4% C_{τ} ↔ 0%	Etravirin breytti ekki plasmabéttni cabotegravirs marktækt. Ekki er þörf á skammtaaðlögun fyrir Vocabria þegar inndælingar eru hafnar í kjölfar notkunar etravirins.
Bakritahemill sem ekki er núkleósíð: Rilpivirin	Cabotegravir ↔ AUC ↑ 12% C_{max} ↑ 5%	Rilpivirin breytti ekki plasmabéttni cabotegravirs marktækt. Ekki er þörf á skammtaaðlögun fyrir Vocabria stungulyf þegar það er gefið samhliða rilpivirini.

	$C_{\tau} \uparrow 14\%$ Rilpivirin $\leftrightarrow$ AUC $\downarrow 1\%$ $C_{\max} \downarrow 4\%$ $C_{\tau} \downarrow 8\%$	
<i>Krampaleysandi lyf</i>		
Karbamazepín Oxkarbazepín Fenýtóín Fenóbarbital	Cabotegravir $\downarrow$	Efnaskiptaörvar geta lækkað plasmabéttni cabotegravirs verulega. Samhliðanotkun er frábending (sjá kafla 4.3).
<i>Lyf við mycobakteríum</i>		
Rífampisín	Cabotegravir $\downarrow$ AUC $\downarrow 59\%$ $C_{\max} \downarrow 6\%$	Rífampisín lækkaði plasmabéttni cabotegravirs verulega sem er líklegt til draga úr meðferðaráhrifum. Skammtaráðleggingar vegna samhliða gjafar Vocabria og rífampisíns hafa ekki verið settar fram og samhliðanotkun Vocabria og rífampisíns er frábending (sjá kafla 4.3).
Rífapentín	Cabotegravir $\downarrow$	Rífapentín getur lækkað plasmabéttni cabotegravirs verulega. Samhliðanotkun er frábending (sjá kafla 4.3).
Rífabútin	Cabotegravir $\downarrow$ AUC $\downarrow 21\%$ $C_{\max} \downarrow 17\%$ $C_{\tau} \downarrow 26\%$	Rífabútin getur lækkað plasmabéttni cabotegravirs. Forðast skal samhliða notkun.
<i>Getnaðarvarnarlyf til inntöku</i>		
Etínýlestradíól (EE) og levónorgestrel (LNG)	EE $\leftrightarrow$ AUC $\uparrow 2\%$ $C_{\max} \downarrow 8\%$ $C_{\tau} \leftrightarrow 0\%$ LNG $\leftrightarrow$ AUC $\uparrow 12\%$ $C_{\max} \uparrow 5\%$ $C_{\tau} \uparrow 7\%$	Cabotegravir breytti ekki plasmabéttni etínýlestradíóls og levónorgestrels að því marki að það hefði klínísku þýðingu. Ekki er þörf á að aðlagða skammta getnaðarvarnarlyfja til inntöku við notkun samhliða Vocabria.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Meðganga

Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um notkun cabotegravirs á meðgöngu. Áhrif Vocabria á meðgöngu eru ekki þekkt.

Cabotegravir var ekki vansköpunarvaldur þegar það var rannsakað hjá ungafullum rottum og kanínum, en útsetning hærri en meðferðarskammtur sýndi eitruverkanir á æxlun hjá dýrum (sjá kafla 5.3). Þýðing þess fyrir meðgöngu hjá konum er ekki þekkt.

Ekki er mælt með notkun Vocabria stungulyfs á meðgöngu nema hugsanlegur ávinningur meðferðar réttlæti hugsanlega áhættu fyrir fóstrið.

Cabotegravir hefur greinst í blóðrás í allt að 12 mánuði eða lengur eftir inndælingu (sjá kafla 4.4).

Brjóstagjöf

Með hliðsjón af gögnum úr dýrarannsóknnum er gert ráð fyrir að cabotegravir skiljist út í brjóstamjól, en það hefur ekki verið staðfest hjá mönnum. Cabotegravir gæti verið til staðar í brjóstamjól í allt að 12 mánuði eða lengur eftir síðustu cabotegravir inndælingu.

Mælt er með því að konur með HIV hafi börn sín ekki á brjósti til að forðast að bera HIV-smit áfram.

Frjósemi

Engar upplýsingar liggja fyrir um áhrif cabotegravirs á frjósemi hjá körlum eða konum. Dýrarannsóknir benda ekki til neinna áhrifa cabotegravirs á frjósemi karl- eða kvendýra (sjá kafla 5.3).

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Upplýsa skal sjúklinga um að greint hafi verið frá sundli, þreytu og svefnhöfga meðan á meðferð með Vocabria stungulyfi stendur. Hafa ætti í huga klínískt ástand sjúklings og mögulegar aukaverkanir af völdum Vocabria stungulyfs þegar hæfni sjúklings til aksturs eða notkunar véla er metin.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggi

Algengustu aukaverkanirnar sem tilkynnt var um í rannsóknnum á skömmtum sem gefnir voru einu sinni í mánuði voru viðbrögð á stungustað (allt að 84%), höfuðverkur (allt að 12%) og hiti⁵ (10%). Algengustu aukaverkanirnar sem tilkynnt var um í ATLAS-2M rannsókninni við skammta sem gefnir voru á tveggja mánaða fresti voru viðbrögð á stungustað (76%), höfuðverkur (7%) og hiti⁵ (7%). Tilkynnt hefur verið um alvarlegu húðviðbrögðin Stevens-Johnson heilkenni og húðþekjudrepslos í tengslum við meðferð með cabotegraviri (sjá kafla 4.4).

Tafla yfir aukaverkanir

Aukaverkanir cabotegravirs eða rilpivirins eru taldar upp í töflu 7, flokkaðar eftir líffærakerfum og tíðni. Tíðni er skilgreind á eftirfarandi hátt: Mjög algengar ($\geq 1/10$), algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$).

Tafla 7 Tafla yfir aukaverkanir¹

MedDRA flokkun eftir líffærum	Tíðniflokkun	Aukaverkanir við skammtaáætlunina Vocabria + rilpivirin
Ónæmiskerfi	Sjaldgæfar	Ofnæmi*
Geðræn vandamál	Algengar	Þunglyndi Kvíði Óeðlilegir draumar Svefnleysi
	Sjaldgæfar	Sjálfsvígstilraunir; sjálfsvígshugsanir (sérstaklega hjá sjúklingum með sögu um geðsjúkdóm)
Taugakerfi	Mjög algengar	Höfuðverkur
	Algengar	Sundl
	Sjaldgæfar	Svefnhöfgi Æða- og skreyjuviðbragð (viðbrögð við inndælingu)
Meltingarfæri	Algengar	Ógleði Uppköst

		Kviðverkur ² Vindgangur Niðurgangur
Lifur og gall	Sjaldgæfar	Eiturverkun á lifur
Húð og undirhúð	Algengar	Útbrot ³
	Sjaldgæfar	Ofsakláði* Ofsabjúgur*
	Koma örsjaldan fyrir	Stevens-Johnson heilkenni*, húðþekjudrepslos*
Stoðkerfi og bandvefur	Algengar	Vöðvaverkir
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Mjög algengar	Viðbrögð á stungustað (verkur ⁴ og óþægindi, hnúður, herslismyndun) Hiti ⁵
	Algengar	Viðbrögð á stungustað (bólga, roði, kláði, mar, hitatilfinning, margúll) Þreyta Þróttleysi Slappleiki
	Sjaldgæfar	Viðbrögð á stungustað (húðbeðsbólga, ígerð, tilfinningarleysi, blæðing, litabreyting)
Rannsóknaniðurstöður	Algengar	Þyngdaraukning
	Sjaldgæfar	Hækkuð gildi transamínasa Hækkuð gildi bílírúbíns í blóði

¹ Tíðni framkominna aukaverkana er byggð á öllum tilkynntum tilvikum og takmarkast ekki við þær sem rannsakandinn taldi að minnsta kosti líklegt að tengdust.

² Kviðverkur nær yfir eftirfarandi MedDRA-kjörheiti: kviðverkur, verkur í efri hluta kviðarhols.

³ Útbrot nær yfir eftirfarandi MedDRA-kjörheiti: útbrot, roðaútbrot, útbreidd útbrot, dröfnútbrot, dröfnuörðuútbrot, útbrot sem líkjast mislingum, örðuútbrot, kláðaútbrot.

⁴ Getur örsjaldan valdið tímabundinni truflun á göngulagi.

⁵ Hiti nær yfir eftirfarandi MedDRA-kjörheiti: hitatilfinning, hækkaður líkamshiti. Flestar tilkynningar um hita bárust innan viku frá inndælingu.

*Sjá kafla 4.4.

Heildaröryggi í viku 96 og viku 124 í FLAIR rannsókninni var í samræmi við það sem fram kom í viku 48, engar nýjar niðurstöður sem varða öryggi komu fram. Þegar farið var beint í notkun Vocabria og rilpivirin stungulyfs í framhaldsfasanum í FLAIR rannsókninni kom ekkert nýtt fram með tilliti til öryggis þótt innleiðingarfasanum með lyfi til inntöku væri sleppt (sjá kafla 5.1).

Lýsing á völdum aukaverkunar

Staðbundin viðbrögð á stungustað

Allt að 1% þátttakenda hættu meðferð með Vocabria ásamt rilpivirini vegna viðbragða á stungustað. Við mánaðarlega skammta tilkynntu allt að 84% þátttakenda um viðbrögð á stungustað; af 30.393 inndælingum var greint frá 6.815 tilvikum um viðbrögð á stungustað. Við skömmun á tveggja mánaða fresti tilkynntu 76% sjúklinga um viðbrögð á stungustað; af 8.470 inndælingum var greint frá 2.507 tilvikum um viðbrögð á stungustað.

Alvarleiki viðbragða var yfirleitt vægur (stig 1, 70% -75% þátttakenda) eða í meðallagi (stig 2, 27% - 36% þátttakenda). 3-4% þátttakenda fengu alvarleg viðbrögð á stungustað (stig 3). Viðbrögð á stungustað stóðu yfir í 3 daga að miðgildi. Hlutfall þátttakenda sem greindu frá viðbrögðum á stungustað lækkaði með tímanum.

Þyngdaraukning

Í viku 48 höfðu þátttakendur í rannsóknunum FLAIR og ATLAS sem fengu Vocabria ásamt rilpivirini þyngst um 1,5 kg að miðgildi, þátttakendur sem höfðu haldið áfram á núverandi retróveirumeðferð (current antiretroviral therapy (CAR)) höfðu þyngst um 1,0 kg að miðgildi (heildargreining). Í FLAIR rannsókninni var þyngdaraukning hjá hópnum sem fékk Vocabria ásamt rilpivirini 1,3 kg að miðgildi, og í ATLAS rannsókninni var þyngdaraukning hjá hópnum sem fékk Vocabria ásamt rilpivirini 1,8 kg að miðgildi, samanborið við 1,5 kg og 0,3 kg í hópnum sem fengu CAR, í sömu röð.

Í viku 48 var þyngdaraukning í ATLAS-2M 1,0 kg að miðgildi, bæði hjá hópnum sem fengu Vocabria auk rilpivirins einu sinni í mánuði og á tveggja mánaða fresti.

Breytingar á rannsóknaniðurstöðum

Lítil aukning á heildarbilirúbíni (án klínískrar gulu) kom fram við meðferð með Vocabria ásamt rilpivirini, en var ekki stigvaxandi. Þessar breytingar eru ekki taldar klínískt marktækar þar sem þær endurspeglar líklega samkeppni milli cabotegravirs og ótengds bilirúbíns um sameiginlega úthreinsunarleið (UGT1A1).

Hækkaðir transamínasar (ALAT/ASAT) komu fram hjá þátttakendum sem fengu Vocabria auk rilpivirins í klínískum rannsóknum. Þessar hækkanir mátti fyrst og fremst rekja til bráðrar veirulifrarbólgu. Nokkrir þátttakendur í meðferð til inntöku voru með hækkun á transamínasa sem rekja mátti til grunaðra lyfjatengdra eiturverkana á lifur; þessar breytingar gengu til baka þegar meðferð var hætt (sjá kafla 4.4).

Aukning lípasa kom fyrir í klínískum rannsóknum á Vocabria ásamt rilpivirini; aukning lípasa af stigi 3 og 4 kom oftast fyrir með Vocabria ásamt rilpivirini samanborið við yfirstandandi retróveirumeðferð (CAR). Aukningin var almennt einkennalaus og varð ekki til þess að meðferð með Vocabria ásamt rilpivirini væri hætt. Greint hefur verið frá einu dauðsfalli af völdum brisbólgu með 4. stigs lípasa aukningu og truflandi þáttum (m.a. sögu um brisbólgu) í rannsókn ATLAS-2M þar sem ekki var hægt að útiloka orsakasamband við inndælingarmeðferðina.

Börn

Samkvæmt upplýsingum úr greiningum í viku 16 (hópur 1C; n = 30) og viku 24 (hópur 2; n = 144) í MOCHA rannsókninni (IMPAACT 2017) kom ekkert nýtt fram sem varðar öryggi hjá unglíngum (a.m.k. 12 ára og sem vega 35 kg eða meira) samanborið við staðfest öryggi hjá fullorðnum.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmtnun

Engin sértæk meðferð er til við ofskömmtnun Vocabria. Við ofskömmtnun skal sjúklingur fá stuðningsmeðferð ásamt viðeigandi eftirliti eftir þörfum.

Vitað er að cabotegravir er mjög próteinbundið í plasma; þess vegna er ólíklegt að skilun gagnist við að fjarlægja lyfið úr líkamanum. Við meðhöndlun ofskömmtnunar Vocabria stungulyfs skal hafa langvarandi útsetningu fyrir lyfinu eftir inndælingu í huga.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Veirulyf til altækra notkunar, integrasahemill, ATC-flokkur: J05AJ04.

Verkunarháttur

Cabotegravir hamlar HIV-integrasa með því að bindast virku seti integrasans og blokka flutning við samþættingu strengja DNA retróveirunnar, sem er HIV-eftirmyndunarlotunni nauðsynlegt.

Lyfhrif

Veiruhamlandi virkni í frumurækt

Cabotegravir sýndi veiruhamlandi virkni gegn rannsóknarstofustofnum af HIV-1 villigerð þar sem meðalstyrkur cabotegravirs sem nauðsynlegur var til að draga úr veirueftirmyndun um 50 prósent (EC_{50}) var 0,22 nM í hnattkjarnafrumum úr blóði (PBMC), 0,74 nM í 293T-frumum og 0,57 nM í MT-4 frumum. Cabotegravir sýndi fram á veiruhamlandi verkun í frumurækt gegn 24 klínískum stofnum HIV-1 (þremur í hverri M-grein A, B, C, D, E, F og G og þremur í O-flokki) með EC_{50} gildi á bilinu 0,02 nM til 1,06 nM fyrir HIV-1. Cabotegravir EC_{50} gildi gegn þremur klínískum HIV-2 stofnum voru á bilinu 0,10 nM til 0,14 nM. Engin gögn liggja fyrir um sjúklinga með HIV-2.

Veiruhamlandi verkun ásamt öðrum lyfjum

Engin lyf með eðlislæga virkni gegn HIV mótverkuðu retróveiruvirkni cabotegravirs (*in vitro* mat var gert með rilpivirini, lamivúdíni, tenofoviri og emtrícítabíni).

Ónæmi in vitro

Einangraðir stofnar frá villigerð HIV-1 og virkni gegn ónæmum stofnum: Veirur með >10-falda aukningu á EC_{50} fyrir cabotegravir sáust ekki við 112 daga ræktun (passage) stofns IIIB. Eftirfarandi stökkbreytingar integrasa komu fram eftir ræktun villigerðar HIV-1 (með T124A fjölbreytni) þegar cabotegravir var til staðar: Q146L (á bilinu 1,3-4,6-faldrar breytingar (FC)), S153Y (á bilinu 2,8-8,4-faldrar breytingar (FC)) og I162M (2,8-föld breyting (FC)). Eins og fram hefur komið hér að ofan er uppgötvun á T124A val á minnihlutaafbrigði sem þegar var til og hefur ekki mismunandi næmi fyrir cabotegraviri. Engar amínósýrubreytingar á integrasasvæðinu völdust þegar ræktun villigerðar HIV-1 NL-432 fór fram í návist 6,4 nM af cabotegraviri til og með dags 56.

Meðal hinna margbreytilegu stökkbrigða kom mesta margfeldi breytingar (FC) fram hjá stökkbrigðum sem innihéldu Q148K eða Q148R. E138K/Q148H leiddi til 0,92-faldrar minnkunar á næmi fyrir cabotegraviri en E138K/Q148R leiddi til 12-faldrar minnkunar á næmi og E138K/Q148K leiddi til 81-faldrar minnkunar á næmi fyrir cabotegraviri. G140C/Q148R og G140S/Q148R leiddu til 22- og 12-faldrar minnkunar á næmi fyrir cabotegraviri, í sömu röð. Þrátt fyrir að N155H breytti ekki næmi fyrir cabotegraviri leiddi N155H/Q148R til 61-faldrar minnkunar á næmi fyrir cabotegraviri. Önnur margbreytileg stökkbrigði sem leiddu til margfeldi breytinga (FC, fold change) á bilinu 5 til 10, eru: T66K/L74M (FC=6,3), G140S/Q148K (FC=5,6), G140S/Q148H (FC=6,1) og E92Q/N155H (FC=5,3).

Ónæmi in vivo

Fjöldi þátttakenda sem uppfylltu viðmið um staðfestan veirufræðilegan meðferðarrest (Confirmed Virologic Failure (CVF)) var lítill í samanteknum niðurstöðum FLAIR og ATLAS rannsókna. Í samantektargreiningunni voru 7 tilvik CVF fyrir cabotegravir ásamt rilpivirini (7/591, 1,2%) og 7 tilvik CVF fyrir núverandi retróveirumeðferð (7/591, 1,2%). CVF tilvikin þrjú fyrir cabotegravir ásamt rilpivirini í FLAIR þar sem gögn lágu fyrir um ónæmi voru með undirtegund A1. Að auki kom fram í meðferðinni breytingin Q148R sem tengist ónæmi gegn integrasahemli í tveimur af CVF tilvikunum þremur en í einu af tilvikunum þremur var um G140R að ræða með skert svipgerðarnæmi fyrir cabotegraviri. Öll CVF tilvikin þrjú báru eina breytingu sem tengdist ónæmi fyrir rilpivirini: K101E, E138E/A/K/T eða E138K, og tvö af tilvikunum þremur sýndu skert svipgerðarnæmi fyrir rilpivirini. CVF tilvikin þrjú í ATLAS voru af undirtegund A, A1 og AG. Eitt af CVF tilvikunum þremur bar breytinguna N155H sem tengist ónæmi gegn integrasahemlum þegar meðferðarresturinn varð með skertu svipgerðarnæmi fyrir cabotegraviri. Við meðferðarrest báru öll CVF tilvikin þrjú eina breytingu sem tengdist ónæmi fyrir rilpivirini: E138A, E138E/K eða E138K, og sýndu skert svipgerðarnæmi fyrir rilpivirini. Í tveimur af þessum þremur CVF tilvikum komu breytingarnar sem tengdust ónæmi fyrir rilpivirini við meðferðarrest einnig fram við upphafsgildi í HIV-1 DNA í

hnattkjarnafrumum úr blóði. Í sjöunda CVF tilvikinu (FLAIR) fékk viðkomandi einstaklingur aldrei stungulyfið.

Breytingarnar sem tengdust ónæmi gegn langvirku cabotegravir stungulyfi, sem komu fram í sameinuðum ATLAS og FLAIR rannsóknum, voru G140R (n=1), Q148R (n=2) og N155H (n=1).

Í ATLAS-2M rannsókninni uppfylltu 10 þátttakendur CVF viðmið til loka 48. viku: 8 þátttakendur (1,5%) í hópnum sem fékk lyfið á tveggja mánaða fresti og 2 þátttakendur (0,4%) í hópnum sem fékk lyfið einu sinni í mánuði. Átta þátttakendur uppfylltu CVF viðmið við eða fyrir viku 24.

Í hópnum sem fékk lyfið á tveggja mánaða fresti voru 5 þátttakendur með stökkbreytingar sem tengjast ónæmi gegn rilpivirini, Y181Y/C + H221H/Y, Y188Y/F/H/L, Y188L, E138A eða E138E/A í upphafi og einn þátttakandi var með stökkbreytingu sem tengist ónæmi gegn cabotegraviri, G140G/R (til viðbótar við ofangreinda stökkbreytingu sem tengist ónæmi gegn rilpivirini Y188Y/F/H/L). Á tímupunkti gruns um veirubrest (SVF, suspected virologic failure timepoint) í hópnum sem fékk lyfið á tveggja mánaða fresti voru 6 þátttakendur með stökkbreytingar sem tengjast ónæmi gegn rilpivirini, þar af voru 2 þátttakendur með K101E sem hafði bæst við og einn þátttakandi með E138E/K sem hafði bæst við frá upphafi að SVF-tímupunkti. Margfeldi breytingar (FC) fyrir rilpivirinn var yfir líffræðilegum viðmiðum hjá 7 þátttakendum og var á bilinu 2,4 til 15. 5 af 6 þátttakendum með breytingu sem tengdist ónæmi fyrir rilpivirni voru einnig með breytingar sem tengjast ónæmi gegn integrasahemli (INSTI), N155H (n=2); Q148R; Q148Q/R+N155N/H (n=2). INSTI breyting, L74I, sáust hjá 4 af 7 þátttakendum. Integrasa-arfgerðar- og svipgerðargreining mistókst hjá einum þátttakanda og svipgerð cabotegravirs var ekki tiltæk hjá öðrum þátttakanda. Margfeldi breytinga (FC) fyrir þátttakendur sem fengu lyfið á tveggja mánaða fresti voru á bilinu 0,6 til 9,1 fyrir cabotegravir, 0,8 til 2,2 fyrir dolutegravir og 0,8 til 1,7 fyrir bictegravir.

Í hópnum sem fékk lyfið einu sinni í mánuði var hvorugur þátttakandinn í upphafi með breytingu sem tengist ónæmi gegn rilpivirini eða INSTI. Einn þátttakandi var með NNRTI breytinguna, G190Q, ásamt NNRTI fjölbreytni, V189I. Á SVF-tímupunktinum var einn þátttakandi með stökkbreytingar sem tengjast ónæmi gegn rilpivirini sem komu fram við meðferð, K101E + M230L og hinn þátttakandinn viðhélt G190Q + V189I NNRTI breytingunum ásamt V179V/I. Báðir þátttakendur sýndu skert svipgerðarnæmi fyrir rilpivirini. Báðir þátttakendur voru einnig með stökkbreytingar sem tengjast ónæmi gegn INSTI, annað hvort Q148R + E138E/K eða N155N/H við SVF og einn þátttakandi var með skert næmi fyrir cabotegraviri. Hvorugur þátttakandinn var með INSTI breytinguna, L74I. Margfeldi breytinga (FC) fyrir þátttakendurna sem fengu lyfið einu sinni í mánuði var 1,8 og 4,6 fyrir cabotegravir, 1,0 og 1,4 fyrir dolutegravir, og 1,1 og 1,5 fyrir bictegravir.

Verkun og öryggi

Fullorðnir

Verkun cabotegravirs ásamt rilpivirini hefur verið metin í tveimur III. stigs slembiröðuðum, fjölsetra, opnum rannsóknum með samanburði við virkt lyf og samhliða hópum til að sýna að verkun sé ekki lakari; FLAIR (rannsókn 201584) og ATLAS (rannsókn 201585). Frumgreiningin var gerð eftir að allir þátttakendur höfðu lokið heimsókn í viku 48 eða hætt snemma í rannsókninni.

Veirufraðilega bældir sjúklingar (sem höfðu áður fengið meðferð með dolutegraviri í 20 vikur)
Í FLAIR fengu 629 HIV-1 smitaðir einstaklingar sem ekki höfðu áður fengið retróveirumeðferð meðferð sem innihélt dolutegravir, sem er INSTI í 20 vikur (annaðhvort dolutegravir/abacavir/lamivúdín eða dolutegravir ásamt 2 öðrum núkleósíðbakritahemlum ef þátttakendur voru HLA-B*5701 jákvæðir). Þátttakendum sem voru veirufraðilega bældir (HIV-1 RNA <50 eintök í hverjum ml, n=566) var síðan slembiraðað (1:1) til að fá annaðhvort cabotegravir ásamt rilpivirini eða vera áfram á núverandi retróveirumeðferð (CAR). Þátttakendur sem var slembiraðað til að fá cabotegravir ásamt rilpivirini hófu meðferð með innleiðingarskammti til inntöku þar sem gefin var ein 30 mg cabotegravir tafla ásamt einni 25 mg rilpivirin töflu á sólarhring í að minnsta kosti 4 vikur og í kjölfar þess meðferð með cabotegraviri stungulyfi (mánuður 1: 600 mg stungulyf, mánuður 2 og áfram: 400 mg stungulyf), ásamt rilpivirin stungulyfi (mánuður 1: 900 mg

stungulyf, mánuður 2 og áfram: 600 mg stungulyf) í hverjum mánuði í 44 vikur til viðbótar. Þessi rannsókn var framlengd í 96 vikur.

Veirufræðilega bældir sjúklingar (stöðugir á fyrri retróveirumeðferð í að minnsta kosti 6 mánuði)

Í ATLAS var 616 þátttakendum með HIV-1 sýkingu sem áður höfðu fengið retróveirumeðferð og voru veirufræðilega bældir (í að minnsta kosti 6 mánuði) (HIV-1 RNA <50 eintök í hverjum ml) slembiraðað (1:1) til að fá annaðhvort cabotegravir ásamt rilpivirini eða vera áfram á retróveirumeðferð (CAR). Þátttakendur sem var slembiraðað til að fá cabotegravir ásamt rilpivirini hófu meðferð með innleiðingarskammti til inntöku þar sem gefin var ein 30 mg cabotegravir tafla ásamt einni 25 mg rilpivirin töflu á sólarhring í að minnsta kosti 4 vikur og í kjölfar þess meðferð með cabotegravir stungulyfi (mánuður 1: 600 mg stungulyf, mánuður 2 og áfram: 400 mg stungulyf), ásamt rilpivirin stungulyfi (mánuður 1: 900 mg stungulyf, mánuður 2 og áfram: 600 mg stungulyf) í hverjum mánuði í 44 vikur til viðbótar. Í ATLAS fengu 50%, 17% og 33% af þátttakendum NNRTI, próteasahemil eða integrasahemil (í sömu röð) sem þriðja meðferðarlyf í upphafi fyrir slembiröðun, og þetta var svipað milli meðferðarhópa.

Samantekin gögn

Við samantektargreiningu hópsins sem fékk cabotegravir ásamt rilpivirini voru upphafsgildi sem hér segir: miðgildi aldurs sjúklinga 38 ár, 27% voru konur, 27% voru ekki af hvíta kynþættinum, 1% voru ≥65 ára og 7% voru með CD4+ frumufjöldi undir 350 frumur/mm³; þessi atriði voru svipuð milli meðferðarhópa.

Aðalendapunktur beggja rannsóknanna var hlutfall þátttakenda með HIV-1 RNA í plasma ≥50 eintök/ml í viku 48 (yfirlitsreiknirit (snapshot) fyrir ITT-E þýðið).

Í samantektargreiningu á lykilrannsóknunum tveimur var cabotegravir ásamt rilpivirini ekki síðra en CAR þegar horft er á hlutfall þátttakenda með HIV-1 RNA í plasma ≥50 eintök/ml (1,9% og 1,7% í sömu röð) í viku 48. Leiðréttur meðferðarmunur milli cabotegravirs ásamt rilpivirini og CAR (0,2; 95% CI: -1,4; 1,7) fyrir heildargreininguna uppfyllti viðmið um að vera ekki síðra (efri mörk 95% CI undir 4%).

Aðalendapunktur og aðrar niðurstöður í viku 48, þ.m.t. niðurstöður samkvæmt lykilþáttum í upphafi fyrir FLAIR og ATLAS koma fram í töflum 8 og 9.

Tafla 8 Veirufræðilegar niðurstöður eftir slembaða meðferð í FLAIR og ATLAS í viku 48 (yfirlitsgreining (snapshot))

	FLAIR		ATLAS		Samantekin gögn	
	Cabotegravir + RPV N=283	CAR N=283	Cabotegravir + RPV N=308	CAR N=308	Cabotegravir +RPV N=591	CAR N=591
HIV-1 RNA ≥ 50 eintök/ml† (%)	6 (2,1)	7 (2,5)	5 (1,6)	3 (1,0)	11 (1,9)	10 (1,7)
Meðferðarmunur % (95% CI)*	-0,4 (-2,8; 2,1)		0,7 (-1,2; 2,5)		0,2 (-1,4; 1,7)	
HIV-1 RNA <50 eintök/ml (%)	265 (93,6)	264 (93,3)	285 (92,5)	294 (95,5)	550 (93,1)	558 (94,4)
Meðferðarmunur % (95% CI)*	0,4 (-3,7; 4,5)		-3,0 (-6,7; 0,7)		-1,4 (-4,1; 1,4)	
Engar veirufræðilegar upplýsingar í viku 48 (%)	12 (4,2)	12 (4,2)	18 (5,8)	11 (3,6)	30 (5,1)	23 (3,9)
Ástæður						
Rannsókn/notkun rannsóknarlyfs hætt vegna aukaverkunar eða dauðsfalls (%)	8 (2,8)	2 (0,7)	11 (3,6)	5 (1,6)	19 (3,2)	7 (1,2)
Rannsókn/notkun rannsóknarlyfs hætt af öðrum ástæðum (%)	4 (1,4)	10 (3,5)	7 (2,3)	6 (1,9)	11 (1,9)	16 (2,7)
Vantar upplýsingar á þessum tímapunkti, þó enn í rannsókninni (%)	0	0	0	0	0	0

* Aðlagð fyrir lagskiptingu í upphafi.

† Tekur einnig til þátttakenda sem hættu vegna skorts á verkun, hættu án þess að vera veirufræðilega bældir.

N = fjöldi þátttakenda í hverjum meðferðarhópi, CI = öryggisbil, CAR = núverandi retróveirumeðferð.

Tafla 9 Hlutfall þátttakenda með HIV-1 RNA í plasma ≥ 50 eintök/ml í viku 48 eftir lykilþáttum í upphafi (niðurstöður yfirlitsgreiningar (snapshot))

Upphafsgildi		Samantekin gögn frá FLAIR og ATLAS	
		Cabotegravir+RPV N=591 n/N (%)	CAR N=591 n/N (%)
CD4+ í upphafi (frumur/mm³)	<350	0/42	2/54 (3,7)
	≥ 350 til <500	5/120 (4,2)	0/117
	≥ 500	6/429 (1,4)	8 / 420 (1,9)
Kyn	Karl	6/429 (1,4)	9/423 (2,1)
	Kona	5/162 (3,1)	1/168 (0,6)
Kynþáttur	Hvít	9/430 (2,1)	7/408 (1,7)
	Svartir/Bandaríkjamenn af afrískum uppruna	2/109 (1,8)	3/133 (2,3)
	Asískir/aðrir	0/52	0/48
BMI	<30 kg/m ²	6/491 (1,2)	8/488 (1,6)
	≥ 30 kg/m ²	5/100 (5,0)	2/103 (1,9)
Aldur (ár)	<50	9/492 (1,8)	8/466 (1,7)
	≥ 50	2/99 (2,0)	2/125 (1,6)

Veirulyf í upphafi við slembiröðun	PI	1/51 (2,0)	0/54
	INI	6/385 (1,6)	9/382 (2,4)
	NNRTI	4/155 (2,6)	1/155 (0,6)

BMI = líkamsþyngdarstuðull

PI = próteasahemill

INI = integrasahemill

NNRTI = bakritahemill sem ekki er núkleósíði

Í FLAIR og ATLAS rannsóknunum var meðferðarmunur eftir grunnþáttum í upphafi (fjöldi CD4+, kyn, kynþáttur, BMI, aldur, flokkur þriðja meðferðarlyfs í upphafi) sambærilegur.

Vika 96 í FLAIR

Við 96 vikur í FLAIR rannsókninni voru niðurstöðurnar í samræmi við niðurstöðurnar í viku 48. Hlutfall þátttakenda með HIV-1 RNA í plasma ≥ 50 eintök/ml í hópnum sem fékk cabotegravir ásamt rilpivirini (n=283) og í hópnum sem fékk CAR (n=283) var 3,2% og 3,2% í sömu röð (leiðréttur meðferðarmunur milli cabotegravirs ásamt rilpivirini og CAR [0,0; 95% CI: -2.9; 2.9]). Hlutfall þátttakenda með HIV-1 RNA í plasma ≥ 50 eintök/ml í hópnum sem fékk cabotegravir ásamt rilpivirini og í hópnum sem fékk CAR var 87% og 89% í sömu röð (leiðréttur meðferðarmunur milli cabotegravirs ásamt rilpivirini og CAR [-2,8; 95% CI: -8.2; 2.5]).

Vika 124 í FLAIR Beint í notkun stungulyfs samanborið við innleiðingu með lyfi til inntöku.

Í FLAIR rannsókninni var öryggi og verkun metið í viku 124 hjá sjúklingum sem valdir voru til að skipta (í viku 100) úr abacavir/dolutegravir/lamivudin í cabotegravir ásamt rilpivirini í framhaldsfasanum. Þátttakendum var gefinn kostur á að skipta með eða án innleiðingarfasa með lyfi til inntöku og þannig fékkst hópur sem fékk innleiðingu með lyfi til inntöku (OLI) (n=121) og hópur sem fór beint í notkun stungulyfs (DTI) (n=111).

Í viku 124 var hlutfall þátttakenda með HIV-1 RNA ≥ 50 eintök/ml 0,8% í hópnum sem fékk innleiðingu með lyfi til inntöku og 0,9% í hópnum sem fór beint í notkun stungulyfs. Hlutfall veirubælingar (HIV-1 RNA < 50 eintök/ml) var svipað í OLI (93,4%) og DTI (99,1%) hópnum.

Skammtur á tveggja mánaða fresti

Veirufræðilega bældir sjúklingar (stöðugir á fyrri retróveirumeðferð í að minnsta kosti 6 mánuði)

Verkun og öryggi cabotegravir stungulyfs sem gefið er á tveggja mánaða fresti hefur verið metið í einni III. stigs (IIIb) slembaðri, fjölsetra, opinna rannsókn með samhliða hópum til að sýna að verkun sé ekki lakari, ATLAS-2M (207966). Frumgreiningin var gerð eftir að allir þátttakendur höfðu lokið heimsókn í viku 48 eða hætt snemma í rannsókninni.

Í ATLAS-2M var 1.045 HIV-1 smituðum þátttakendum sem höfðu áður fengið retróveirumeðferð og voru veirufræðilega bældir slembiraðað (1:1) til að fá cabotegravir stungulyf ásamt rilpivirin stungulyfi annaðhvort á tveggja mánaða fresti eða mánaðarlega. Þátttakendur sem voru upphaflega á meðferð sem ekki var cabotegravir/rilpivirin hófu meðferð með innleiðingarskammti til inntöku þar sem gefin var ein 30 mg cabotegravir tafla ásamt einni 25 mg rilpivirin töflu á sólarhring í að minnsta kosti 4 vikur. Þátttakendum sem var slembiraðað til að fá cabotegravir stungulyf einu sinni í mánuði (mánuður 1: 600 mg stungulyf, mánuður 2 og áfram: 400 mg stungulyf), ásamt rilpivirin stungulyfi (mánuður 1: 900 mg stungulyf, mánuður 2 og áfram: 600 mg stungulyf) fengu meðferð í 44 vikur til viðbótar. Þátttakendum sem var slembiraðað til að fá cabotegravir stungulyf á tveggja mánaða fresti (600 mg stungulyf í mánuði 1, 2, 4 og á 2 mánaða fresti eftir það) og rilpivirin stungulyf (900 mg stungulyf í mánuði 1, 2, 4 og á 2 mánaða fresti eftir það) fengu meðferð í 44 vikur til viðbótar. Fyrir slembiröðun fengu 63% þátttakenda cabotegravir ásamt rilpivirini í 0 vikur, 13% þátttakenda í 1 til 24 vikur og 24% þátttakenda í >24 vikur.

Upphafsgildi voru sem hér segir: miðgildi aldurs sjúklinga 42 ár, 27% voru konur, 27% voru ekki af hvíta kynþættinum, 4% voru ≥ 65 ára og 6% voru með CD4+ frumufjölda undir 350 frumur/mm³; þessi atriði voru svipuð milli meðferðarhópa.

Aðalendapunktur ATLAS-2M rannsóknarinnar var hlutfall þátttakenda með HIV-1 RNA í plasma ≥ 50 eintök/ml í viku 48 (yfirlitsreiknirit (snapshot) fyrir ITT-E þýðið).

Í ATLAS-2M rannsókninni var cabotegravir ásamt rilpivirini sem gefið var á tveggja mánaða fresti ekki síðra en cabotegravir og rilpivirini sem gefið var mánaðarlega þegar horft er á hlutfall þátttakenda sem höfðu HIV-1 RNA í plasma ≥ 50 eintök/ml (1,7% og 1,0% í sömu röð) í viku 48. Leiðréttur meðferðarmunur milli cabotegravirs ásamt rilpivirini sem gefið var á tveggja mánaða fresti og mánaðarlega (0,8; 95% CI: -0,6; 2,2) uppfyllti viðmið um að vera ekki síðra (efri mörk 95% CI undir 4%).

Tafla 10 Veirufræðilegar niðurstöður eftir slembaða meðferð í ATLAS-2M í viku 48 (yfirlitsgreining (snapshot))

	Skömmun á tveggja mánaða fresti	Skömmun einu sinni í mánuði
	N=522 (%)	N=523 (%)
HIV-1 RNA ≥ 50 eintök/ml[†] (%)	9 (1,7)	5 (1,0)
Meðferðarmunur % (95% CI)*	0,8 (-0,6; 2,2)	
HIV-1 RNA <50 eintök/ml (%)	492 (94,3)	489 (93,5)
Meðferðarmunur % (95% CI)*	0,8 (-2,1; 3,7)	
Engar veirufræðilegar upplýsingar í viku 48	21 (4,0)	29 (5,5)
Ástæður:		
Hætti í rannsókn vegna aukaverkunar eða dauðsfalls (%)	9 (1,7)	13 (2,5)
Hætti í rannsókn af öðrum ástæðum (%)	12 (2,3)	16 (3,1)
Vantar upplýsingar á þessum tímapunkti, þó enn í rannsókninni (%)	0	0

* Aðlagð fyrir lagskiptingu í upphafi.

[†] Tekur einnig til þátttakenda sem hættu vegna skorts á verkun, hættu án þess að vera veirufræðilega bældir.

N = fjöldi þátttakenda í hverjum meðferðarhópi, CI = öryggisbil, CAR = núverandi retróveirumeðferð.

Tafla 11 Hlutfall þátttakenda með HIV-1 RNA í plasma ≥ 50 eintök/ml í viku 48 eftir lykilkþáttum í upphafi (niðurstöður yfirlitsgreiningar (snapshot)).

Upphafsgildi		Fjöldi HIV-1 RNA ≥ 50 eintök/ml/Fjöldi metinna (%)	
		Skömmun á tveggja mánaða fresti	Skömmun einu sinni í mánuði
CD4+ frumutalning í upphafi (frumur/mm ³)	<350	1/ 35 (2,9)	1/ 27 (3,7)
	350 til <500	1/ 96 (1,0)	0/ 89
	≥ 500	7/391 (1,8)	4/407 (1,0)
Kyn	Karl	4/385 (1,0)	5/380 (1,3)
	Kona	5/137 (3,5)	0/143
Kynþáttur	Hvítur	5/370 (1,4)	5/393 (1,3)

Upphafsgildi	Fjöldi HIV-1 RNA ≥ 50 eintök/ml/Fjöldi metinna (%)	
	Skömmtun á tveggja mánaða fresti	Skömmtun einu sinni í mánuði
Ekki hvítur	4/152 (2,6)	0/130
Svartir/Bandaríkjamenn af afrískum uppruna	4/101 (4,0)	0/90
Ekki svartir/Bandaríkjamenn af Afrískum upprunar	5/421 (1,2)	5/421 (1,2)
BMI	<30 kg/m ²	3/409 (0,7)
	≥ 30 kg/m ²	3/425 (0,7)
Aldur (ár)	<35	6/113 (5,3)
	35 til <50	2/98 (2,0)
	≥ 50	4/137 (2,9)
	3/242 (1,2)	1/145 (0,7)
	2/143 (1,4)	2/239 (0,8)
Fyrri útsetning fyrir CAB/RPV	Engin	5/327 (1,5)
	1-24 vikur	5/327 (1,5)
	>24 vikur	3/69 (4,3)
	1/126 (0,8)	0/68
		0/128

BMI = líkamsþyngdarstuðull

Í ATLAS-2M rannsókninni var mismunur milli meðferða við aðalendapunkt með hliðsjón af grunneiginleikum þátttakenda (CD4+ eitiflumna fjöldi, kyn, kynþáttur, BMI, aldur og fyrri útsetning fyrir cabotegravir/rilpivirini) ekki klínískt marktækur.

Verkunarniðurstöður í viku 96 eru í samræmi við niðurstöður fyrir aðalendapunkt í viku 48. Cabotegravir stungulyf ásamt rilpivirini stungulyfi gefið á tveggja mánaða fresti er ekki síðra en cabotegravir og rilpivirini gefið mánaðarlega. Hlutfall þátttakenda með HIV-1 RNA í plasma ≥ 50 eintök/ml í viku 96 í hópnum sem fékk cabotegravir ásamt rilpivirini á tveggja mánaða fresti (n=522) var 2,1% og hjá hópnum sem fékk cabotegravir ásamt rilpivirini mánaðarlega (n=523) var 1,1% (leiðréttur meðferðarmunur milli cabotegravirs ásamt rilpivirini á tveggja mánaða fresti og mánaðarlega [1,0; 95% CI: -0,6; 2,5]). Hlutfall þátttakenda með HIV-1 RNA í plasma <50 eintök/ml í viku 96 í hópnum sem fékk cabotegravir ásamt rilpivirini á tveggja mánaða fresti var 91% og hjá hópnum sem fékk cabotegravir ásamt rilpivirini mánaðarlega var 90,2% (leiðréttur meðferðarmunur milli cabotegravirs ásamt rilpivirini á tveggja mánaða fresti og mánaðarlega [0,8; 95% CI: -2,8; 4,3]).

Verkunarniðurstöður í viku 152 eru í samræmi við niðurstöður fyrir aðalendapunkt í viku 48 og í viku 96. Cabotegravir stungulyf ásamt rilpivirini stungulyfi gefið á 2 mánaða fresti er ekki síðra en cabotegravir og rilpivirini gefið mánaðarlega. Í greiningu á meðferðarþýðinu var hlutfall þátttakenda með HIV-1 RNA í plasma ≥ 50 eintök/ml í viku 152 í hópnum sem fékk cabotegravir ásamt rilpivirini á tveggja mánaða fresti (n=522) 2,7% og cabotegravir ásamt rilpivirini mánaðarlega (n=523) var 1% (leiðréttur meðferðarmunur milli cabotegravirs ásamt rilpivirini á tveggja mánaða fresti og mánaðarlega [1,7; 95% CI: 0,1; 3,3]). Í greiningu á meðferðarþýðinu var hlutfall þátttakenda með HIV-1 RNA í plasma <50 eintök/ml í viku 152 í hópnum sem fékk cabotegravir ásamt rilpivirini á tveggja mánaða fresti 87% og cabotegravir ásamt rilpivirini mánaðarlega var 86% (leiðréttur meðferðarmunur milli cabotegravirs ásamt rilpivirini á tveggja mánaða fresti og mánaðarlega [1,5; 95% CI: -2,6; 5,6]).

Eftirágreiningar

Í fjölbreytugreiningum á sameinuðum 3. stigs rannsóknum (ATLAS á 96 vikna tímabili, FLAIR á 124 vikna tímabili og ATLAS-2M á 152 vikna tímabili) voru áhrif mismunandi þátta á hættu á CVF skoðuð. Gerð var greining á upphafsgildum veirufræðilegra einkenna og einkennum þátttakenda í upphafi og á skammtaáætlun. Fjölbreytugreiningin fól í sér upphafsgildi og náði yfir áætlaða plasmaþéttni lyfja eftir upphafspunkt höfðu á staðfestum veirufræðilegum bresti (CVF) með aðhvarfslíkani með vali á breytum. Eftir alls 4.291 manna var óleiðrétt tíðni tilvika CVF 0,54 á hver 100 manna; tilkynnt var um 23 CVF (1,4% af 1.651 einstaklingi í þessum rannsóknum).

Greining á upphafspáttum sýndi að stökkbreytingar sem tengjast ónámi fyrir rilpivirini (nýgengihlutfall (IRR) = 21,65; $p < 0,0001$), HIV-1 undirtegund A6/A1 (IRR = 12,87, $p < 0,0001$) og líkamsþyngdarstuðull (nýgengihlutfall (IRR)=1,09 á hverja 1 einingar hækkun, $p = 0,04$; IRR=3,97 af ≥ 30 kg/m², $p = 0,01$) var tengt CVF. Aðrar breytur, þar á meðal lyfjagjöf á mánaðarfresti eða á tveggja mánaða fresti, kvenkyn eða CAB/INSTI stökkbreytingar sem tengjast höfðu engin marktæk tengsl við CVF Samsetning að minnsta kosti tveggja af eftirfarandi lykilgrunnþáttum tengd aukinni hættu á CVF: stökkbreytingar sem tengjast ónámi fyrir rilpivirini, HIV-1 undirflokkur A6/A1 eða BMI ≥ 30 kg/m² (sjá töflu 12).

Tafla 12 Veirufræðulegar niðurstöður eftir því hvort eftirfarandi lykilþættir voru til staðar í upphafi: Rilpivirinónámi vegna stökkbreytinga, undirflokkur A6/A1¹ og BMI ≥ 30 kg/m²

Upphafspættir (fjöldi)	Veirufræðilegur árangur (%) ²	Staðfestur veirufræðilegur brestur (CVF) (%) 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
SAMTALS (95% öryggisbil)	1.231/1.431 (86/0) 84,1%, 87,8%)	23/1.431 (1,6) ⁶ (1,0%, 2,4%)

¹Flokkun HIV-1 undirflokka A1 eða A6 er byggð á „HIV-Sequence“ gagnasafninu frá stjórn Los Alamos National Library (júní 2020)

²Með hliðsjón af „FDA snapshot algorithm“ fyrir RNA < 50 einstök/ml í viku 48 fyrir ATLAS, í viku 124 fyrir FLAIR, í viku 152 fyrir ATLAS-2M.

³Skilgreint sem tvær mælingar í röð sem sýna HIV RNA ≥ 200 eintök/ml.

⁴Jákvætt forspárgildi (PPV) $< 2\%$; Neikvætt forspárgildi (NPV) 98,5%; námi 34,8%; sértæki 71,9%

⁵PPV 19,3%; NPV 99,1%; námi 47,8%; sértæki 96,7%

⁶Greiningarmengi með öllum þekktum (non-missing) skýribreytum fyrir upphafsgildi (hjá alls 1.651 einstaklingi)

Hjá sjúklingum með minnst tvo af þessum áhættuþáttum var hlutfall þeirra sem voru með CVF hærri en hjá sjúklingum með engan eða einn áhættuþátt, CVF kom fram hjá 6/24 sjúklingum [25,0%, 95%CI (9,8%; 46,7%)] sem fengu lyfjagjöf á tveggja mánaða fresti og 5/33 sjúklingum [15,2%, 95%CI (5,1%; 31,9%)] sem fengu lyfjagjöf einu sinni í mánuði.

Millimeðferð með lyfi til inntöku ásamt annarri retróveirumeðferð

Í afturskyggnri greiningu á samanteknum upplýsingum úr 3 klínískum rannsóknum (FLAIR, ATLAS-2M og LATTE-2/rannsókn 200056) voru 29 þátttakendur sem fengu millimeðferð með lyfi til inntöku í að miðgildi 59 daga (25. og 75. hundraðsmark 53-135) ásamt retróveirumeðferð annarri en með cabotegraviri ásamt rilpivirini (önnur millimeðferð með lyfi til inntöku) meðan á meðferð með cabotegraviri ásamt langverkandi rilpivirini með inndælingu í vöðva stóð. Miðgildi aldurs þátttakenda var 32 ár, 14% voru konur, 31% voru ekki af hvítum kynþætti, 97% fengu meðferð með integrasahemli til inntöku sem aðra millimeðferð og 41% fengu bakritahemil sem ekki er núkleósíð til inntöku sem hluta af annarri milliferð (m.a. rilpivirin í 11/12 tilvikum) og 62% fengu núkleósíð bakritahemil. Þrír þátttakendur hættu þátttöku meðan á millimeðferð með lyfi til inntöku stóð eða stuttu eftir hana vegna ástæðna sem ekki tengdust öryggi. Meirihluti ($\geq 96\%$) þátttakenda viðhélt veirubælingu (HIV-1 RNA í plasma < 50 eintök/ml). Meðan á millimeðferð með öðru lyfi til inntöku

stóð og á tímabilinu í kjölfar millimeðferðar með öðru lyfi til inntöku (allt að tvær inndælingar með cabotegraviri ásamt rilpivirini) kom ekkert tilvik CVF (HIV-1 RNA í plasma ≥ 200 eintök/ml) fram.

Börn

Öryggi, þol og lyfjahvörf langverkandi cabotegravirs til inndælingar ásamt langverkandi rilpivirini til inndælingar var metið hjá unglingum í yfirstandandi I./II. stigs fjölsetra, opinni rannsókn án samanburðar MOCHA (IMPAACT 2017).

Í hópi 2 í rannsókninni hættu 144 veirufræðilega bældir unglingar í CART forrannsókninni og fengu cabotegravir 30 mg töflu og rilpivirin 25 mg töflu einu sinni á dag í minnst 4 vikur og síðan cabotegravir inndælingu í vöðva á 2 mánaða fresti (mánuð 1 og 2: 600 mg, og síðan 600 mg á 2 mánaða fresti) og rilpivirin með inndælingu í vöðva (mánuð 1 og 2: 900 mg, og síðan 900 mg á 2 mánaða fresti).

Við upphaf var miðgildi aldurs hjá þátttakendum 15,0 ár, miðgildi þyngdar var 48,5 kg (á bilinu: 35,2; 100,9), miðgildi BMI var 19,5 kg/m² (á bilinu: 16,0; 34,3), 51,4% voru konur, 98,6% voru ekki hvítir og 4 þátttakendur voru með CD4+ frumufjölda undir 350 frumum í mm³.

Undirmarkmið var veiruhamlandi virkni sem var metin hjá 139 af þeim 144 þátttakendum (96,5%) (yfirlitsreiknirit (snapshot)) sem voru áfram veirufræðilega bældir (HIV-1 RNA gildi í plasma < 50 eintök/ml) í viku 24.

Lyfjastofnun Evrópu hefur frestað kröfu um að lagðar séu fram niðurstöður úr rannsóknum á cabotegravir filmuhúðuðum töflum og langverkandi forðadreifu, stungulyfi hjá einum eða fleiri undirhópum barna við meðferð HIV-1 sýkingar. Sjá kafla 4.2 fyrir upplýsingar um notkun hjá börnum.

5.2 Lyfjahvörf

Fullorðnir

Lyfjahvörf cabotegravirs eru svipuð hjá heilbrigðum einstaklingum og HIV-smituðum. Breytileiki lyfjahvarfa cabotegravirs er meðalmikill eða mikill. Hjá HIV-smituðum einstaklingum sem tóku þátt í III. stigs rannsóknum var hlutfall „milli-einstaklinga“ frávíksstuðuls (CVb%) fyrir C_{tau} á bilinu 39 til 48%. Meiri „milli-einstaklinga“ breytileiki, á bilinu 41% til 89% kom fram við gjöf á stökum skammti af langverkandi cabotegravir stungulyfi.

Tafla 13 Lyfjahvarfabreytur eftir inntöku cabotegravirs einu sinni á sólarhring, og eftir upphafsinnndælingu, mánaðarlega gjöf og framhaldsgjöf á tveggja mánaða fresti þar sem lyfið er gefið í vöðva hjá fullorðnum þátttakendum

Skömmtunarfasi	Skammtaáætlun	Margfeldismeðaltal (5.; 95. hundraðshlutamark) ^a		
		AUC _(0-tau) ^b (míkróg•klst./ml)	C _{max} (míkróg/ml)	C _{tau} (míkróg/ml)
Innleiðing með lyfi til inntöku ^c	30 mg einu sinni á sólarhring	145 (93,5; 224)	8,0 (5,3; 11,9)	4,6 (2,8; 7,5)
Upphafsinndæling ^d	600 mg i.m. upphafsskammtur	1.591 (714; 3,245)	8,0 (5,3; 11,9)	1,5 (0,6; 2,9)
Inndæling einu sinni í mánuði ^e	400 mg i.m. einu sinni í mánuði	2.415 (1.494; 3,645)	4,2 (2,5; 6,5)	2,8 (1,7; 4,6)
Inndæling á tveggja mánaða fresti ^e	600 mg i.m. á tveggja mánaða fresti	3.764 (2.431; 5.857)	4,0 (2,3; 6,8)	1,6 (0,8; 3,0)

^a Gildi lyfjahvarfabreyta voru byggð á einstaklingsbundnu eftirámati á þýðislíkani á lyfjahvörfum hjá sjúklingum í FLAIR og ATLAS (lyfjagjöf einu sinni í mánuði) og í ATLAS-2M (lyfjagjöf á tveggja mánaða fresti).

^b tau er tímalengd milli skammta: 24 klst. fyrir inntöku; 1 mánuður fyrir mánaðarlega inndælingu og 2 mánuðir fyrir inndælingu forðadreifu í vöðva á tveggja mánaða fresti.

^c Lyfjahvarfabreytur fyrir innleiðingu á lyfi til inntöku miða við jafnvægi (steady-state).

^d Gildi C_{max} við fyrsta skammt stungulyfs endurspeglar fyrst og fremst gildi í kjölfar skammta til inntöku því fyrsti skammtur stungulyfsins var gefinn sama dag og síðasti skammtur til inntöku; þó endurspeglar $AUC_{(0-\tau)}$ and C_{τ} gildi fyrsta skammt stungulyfsins. Við gjöf án OLI (DTI n=110) var margfeldismeðaltal (5., 95. hundraðshlutamark) CAB C_{max} (1 viku eftir fyrstu inndælingu) var 1,89 µg/ml (0,438; 5,69) og CAB C_{τ} var 1,43 µg/ml (0,403; 3,90).

^e Lyfjahvarfabreytur fyrir stungulyf sem gefin voru mánaðarlega og á tveggja mánaða fresti sýna gögn úr viku 48.

Frásög

Lyfjahvörf cabotegravir stungulyfs takmarkast af frásogshraða (flip-flop kinetics) af völdum hægs frásogs frá þjövöðva í blóðrás, sem veldur viðvarandi plasmaþéttni. Eftir stakan skammt í vöðva er hægt að greina plasmaþéttni cabotegravirs á fyrsta degi sem hækkar smám saman þar til hámarksþéttni í plasma er náð, með miðgildi T_{max} sem er 7 dagar. Cabotegravir hefur greinst í plasma í allt að 52 vikur eða lengur eftir staka inndælingu. Jafnvægi er náð eftir 44 vikur.

Útsetning fyrir cabotegraviri í plasma eykst í hlutfalli við skammta eða aðeins minna en það eftir stakar og endurteknar inndælingar í vöðva með skömmtum á bilinu 100 til 800 mg.

Dreifing

Samkvæmt *in vitro* gögnum er próteinbinding cabotegravirs í plasma hjá mönnum mikil (>99%). Í kjölfar gjafar taflna var meðaltal dreifingarrúmmáls (V_z/F) í plasma 12,3 l. Hjá mönnum var mat á V_c/F cabotegravirs í plasma 5,27 l og V_p/F var 2,43 l. Þetta mat á rúmmáli, ásamt því að aðgengi er talið vera mikið, bendir til þess að cabotegravir dreifist að einhverju leyti í utanfrumuvökva.

Cabotegravir er til staðar í kynfærum kvenna og karla. Í kjölfar stakrar 400 mg inndælingar í vöðva var hlutfall milli vefja í leghálsi og leggöngum annars vegar og í plasma hins vegar að miðgildi á bilinu 0,16 til 0,28, og hlutfall milli vefja í endaparmi annars vegar og í plasma hins vegar var að miðgildi $\leq 0,08$, fjórum, átta og tólf vikum eftir skömmun.

Cabotegravir er til staðar í heila-mænuvökva. Hjá HIV-smituðum einstaklingum (n=16) sem fengu meðferð með cabotegravir stungulyfi ásamt rilpivirin stungulyfi var miðgildi hlutfalls cabotegravirs milli heila- og mænuvökva annars vegar og plasma hinsvegar 0,003 (bil: 0,002 til 0,004) einni viku eftir gjöf langverkandi cabotegravir stungulyfs (á 4 vikna fresti eða 8 vikna fresti) við jafnvægi. Í samræmi við meðferðarþéttni cabotegravirs í heila- og mænuvökva var HIV-1 RNA í heila- og mænuvökva (n=16) <50 eintök/ml hjá 100% þátttakenda og <2 eintök/ml hjá 15/16 þátttakendum (94%). Á sama tímapunkti var HIV-1 RNA í plasma (n=18) <50 eintök/ml hjá 100% þátttakenda og <2 eintök/ml hjá 12/18 þátttakendum (66,7%).

Cabotegravir var ekki hvarfefni OATP1B1, OATP2B1, OATP1B3 eða OCT1 *in vitro*.

Umbrot

Cabotegravir umbrotnar aðallega fyrir tilstilli UGT1A1 og að litlu leyti UGT1A9. Cabotegravir er ríkjandi efnasamband í blóðrás og stendur fyrir >90% af heildarmagni geislakols í plasma. Eftir inntöku hjá mönnum fer brotthvarf cabotegravirs aðallega fram með efnaskiptum, brotthvarf óbreytts cabotegravirs um nýru er lítið (<1% af skammtinum). Fjórutíu og sjö prósent af heildarskammti til inntöku er skilinn út sem óbreytt cabotegravir í hægðum. Ekki er vitað hvort þetta tengist að öllu leyti eða hluta lyfi sem ekki hefur frásogast eða útskilnaði glúkúróníðsamtengingar með galli, sem getur umbrotnað frekar og myndað upphaflega lyfið í þörmum. Cabotegravir var til staðar í gallsýnum frá skeifugörn. Glúkúróníð-umbrotsefnið var einnig til staðar í sumum, en ekki öllum, gallsýnum frá skeifugörn. Tuttugu og sjö prósent af heildarskammti til inntöku skiljast út í þvagi, aðallega sem glúkúróníð-umbrotsefnið (75% af geislavirkum skammti í þvagi, 20% af heildarskammti).

Cabotegravir er ekki klínískt marktækur hemill á eftirfarandi ensím og flutningsprótein: CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4, UGT1A1, UGT1A3, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9, UGT2B4, UGT2B7, UGT2B15 og UGT2B17, P-gp, BCRP, BSEP, OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3, MATE 1, MATE 2-K, MRP2 eða MRP4.

Brotthvarf

Meðaltal sýnilegs lokahelmingunartíma cabotegravirs takmarkast af frásogshraða og er talið vera 5,6 til 11,5 vikur eftir inndælingu staks skammts í vöðva. Markvert lengri sýnilegur helmingunartími en eftir inntöku endurspeglar brotthvarf frá stungustað í almennu blóðrásina. Sýnilegt CL/F var 0,151 l/klst.

Línulegt/ólínulegt samband

Útsetning fyrir cabotegraviri í plasma eykst í hlutfalli við skammta eða aðeins minna en það eftir stakar og endurteknar inndælingar í vöðva með skömmtum á bilinu 100 til 800 mg.

Fjölbreytni

Í safngreiningu á rannsóknum á heilbrigðum þátttakendum og HIV-smituðum þátttakendum voru HIV-smitaðir þátttakendur með UGT1A1 arfgerðir sem leiða til lélegra umbrota cabotegravirs með 1,2-falda meðalhækkun á AUC, C_{max} og C_{tau} cabotegravirs við jafnvægi í kjölfar langverkandi gjafar stungulyfs samanborið við þátttakendur með arfgerðir sem tengjast eðlilegum umbrotum með UGT1A1. Þessi munur er ekki talinn klínískt marktækur. Ekki er þörf á skammtaaðlögun hjá þátttakendum með UGT1A1 fjölbreytni.

Sérstakir sjúklingahópar

Kyn

Lyfjahvarfagreiningar á þýði leiddu ekki í ljós klínískt marktæk áhrif kyns á útsetningu fyrir cabotegraviri og því er ekki þörf á skammtaaðlögun á grundvelli kyns.

Kynþáttur

Lyfjahvarfagreiningar á þýði leiddu ekki í ljós klínískt marktæk áhrif kynþáttar á útsetningu fyrir cabotegraviri og því er ekki þörf á skammtaaðlögun á grundvelli kynþáttar.

Líkamsþyngdarstuðull (BMI)

Lyfjahvarfagreiningar á þýði leiddu ekki í ljós klínískt marktæk áhrif BMI á útsetningu fyrir cabotegraviri og því er ekki þörf á skammtaaðlögun á grundvelli BMI.

Aldraðir

Lyfjahvarfagreiningar cabotegravirs á þýði leiddu ekki í ljós klínískt marktæk áhrif aldurs á útsetningu fyrir cabotegraviri. Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um lyfjahvörf cabotegravirs hjá einstaklingum >65 ára.

Skert nýrnastarfsemi

Ekki kom fram klínískt mikilvægur munur á lyfjahvörfum milli einstaklinga með verulega skerta nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun ≥ 15 til <30 ml/mín. sem voru ekki í skilun) og heilbrigðra einstaklinga. Ekki er þörf á skammtaaðlögun hjá sjúklingum með vægt skerta, meðalskerta eða alvarlega skerta nýrnastarfsemi (ekki í skilun). Cabotegravir hefur ekki verið rannsakað hjá sjúklingum í skilun.

Skert lifrastarfsemi

Ekki kom fram klínískt mikilvægur munur á lyfjahvörfum milli einstaklinga með miðlungsmikla skerðingu á lifrastarfsemi og heilbrigðra einstaklinga. Ekki þarf að aðlagja skammta hjá sjúklingum með væga til miðlungsmikla skerðingu á lifrastarfsemi (Child-Pugh flokkur A eða B). Áhrif

alvarlegrar skerðingar á lifrarstarfsemi (Child-Pugh flokkur C) á lyfjahvörf cabotegravirs hafa ekki verið rannsökuð.

Börn

Lyfjahvarfahermun á þýði sýndi ekki fram á klínískan mun á útsetningu hjá þátttakendum á unglingsaldri (a.m.k. 12 ára og sem vega 35 kg eða meira) og HIV-1 sýktum og ósýktum fullorðnum þátttakendum í þróunaráætlun fyrir cabotegravir, þess vegna er ekki þörf á skammtaaðlögun hjá unglingum sem vega ≥ 35 kg.

Tafla 14 Lyfjahvarfabreytur eftir inntöku cabotegravirs einu sinni á sólarhring, og eftir upphafsinnndælingu, mánaðarlega gjöf og framhaldsgjöf á tveggja mánaða fresti þar sem lyfið er gefið í vöðva unglinga sem tóku þátt á aldrinum 12 ára og yngri en 18 ára (≥ 35 kg)

Skömmtunarfasi	Skammtaáætlun	Margfeldismeðaltal (5.; 95. hundraðshlutamark) ^a		
		AUC _(0-tau) ^b (míkróg • klst./ml)	C _{max} (míkróg/ml)	C _{tau} (míkróg/ml)
Innleiðing með lyfi til inntöku ^c	30 mg einu sinni á sólarhring	203 (136; 320)	11 (7,4; 16,6)	6,4 (4,2; 10,5)
Upphafsinnndæling ^d	600 mg i.m. upphafsskammtur	2.085 (1.056; 4.259)	11 (7,4; 16,6)	1,9 (0,80; 3,7)
Inndæling einu sinni í mánuði ^e	400 mg i.m. einu sinni í mánuði	3.416 (2.303; 5.109)	5,7 (3,8; 8,9)	4,2 (2,7; 6,5)
Inndæling á tveggja mánaða fresti ^e	600 mg i.m. á tveggja mánaða fresti	5.184 (3.511; 7.677)	5,1 (3,1; 8,2)	2,5 (1,3; 4,2)

^a Gildi lyfjahvarfabreyta voru byggð á einstaklingsbundnu eftirámati á þýðislíkani á lyfjahvörfum bæði hjá HIV-1 sýktum unglingum (n = 147) sem vógu 35,2-98,5 kg og HIV-1 ósýktum unglingum (n = 62) sem vógu 39,9–167 kg.

^b tau er tímalengd milli skammta: 24 klst. fyrir inntöku; 1 mánuður fyrir upphafsinnndælingu og mánaðarlega inndælingu í vöðva og 2 mánuðir fyrir inndælingu forðadreifu í vöðva á tveggja mánaða fresti.

^c Lyfjahvarfabreytur fyrir innleiðingu á lyfi til inntöku miða við jafnvægi.

^d Gildi C_{max} við fyrsta skammt stungulyfs endurspeglar fyrst og fremst gildi í kjölfar skammta til inntöku því fyrsti skammtur stungulyfsins var gefinn sama dag og síðasti skammtur til inntöku; þó endurspeglar AUC_(0-tau) og C_{tau} gildi fyrsta skammt stungulyfsins.

^e Lyfjahvarfabreytur miða við jafnvægi.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Krabbameinsvaldandi og stökkbreytandi áhrif

Cabotegravir hafði hvorki stökkbreytandi né litningasundrandi áhrif í *in vitro* prófum á bakteríum og ræktuðum spendýrafrumum og örkjarnaprófum hjá nagdýrum *in vivo*. Cabotegravir var ekki krabbameinsvaldandi í langtímarannsóknum hjá músum og rottum.

Rannsóknir á eiturverkunum á æxlun

Engin áhrif komu fram á frjósemi hjá karl- eða kvenrottum sem fengu allt að 1.000 mg/kg/dag cabotegravir til inntöku (>20-föld útsetning hjá mönnum við ráðlagðan hámarksskammt).

Í rannsóknum á þroska fósturvísis og fósturs voru engin skaðleg áhrif á þroska eftir gjöf cabotegravirs til inntöku hjá ungafullum kaninum, allt að skammtinum 2.000 mg/kg/dag sem hafði eiturhrif á móður (0,66-föld útsetning hjá mönnum við ráðlagðan hámarksskammt) eða ungafullum rottum við skammta allt að 1.000 mg/kg/dag (>30-föld útsetning hjá mönnum við ráðlagðan hámarksskammt). Hjá rottum

komu fram breytingar á vexti fósturs (minnkuð líkamsþyngd) við 1.000 mg/kg/dag. Rannsóknir á ungafullum rottum sýndu að cabotegravir fer yfir fylgju og getur fundist í fósturvef.

Í rannsóknum á rottum fyrir og eftir got olli cabotegravir í endurteknum skömmtum seinkun á goti og aukningu á fjölda andvana unga í goti og dauða nýgotinna unga við 1.000 mg/kg/dag (>30-föld útsetning hjá mönnum við ráðlagðan hámarksskammt). Við lægri skammt, 5 mg/kg/dag (u.þ.b. 10-föld útsetning hjá mönnum við ráðlagðan hámarksskammt) tengdist cabotegravir ekki seinkun gots eða dauða nýgotinna unga. Í rannsóknum á kaninum og rottum hafði keisaraskurður engin áhrif á lifun. Með hliðsjón af útsetningarhlutfalli er þýðing þessa fyrir menn óþekkt.

Eiturverkanir eftir endurtekna skammta

Áhrif daglegrar meðferðar í langan tíma með stórum skömmtum af cabotegraviri hafa verið metin í rannsóknum á eiturverkunum eftir endurtekna skammta til inntöku hjá rottum (26 vikur) og öpum (39 vikur). Engar lyfjatengdar aukaverkanir komu fram hjá rottum sem fengu cabotegravir til inntöku í skömmtum allt að 1.000 mg/kg/dag eða öpum sem fengu allt að 500 mg/kg/dag

Í 14 daga og 28 daga rannsókn á eiturverkunum hjá öpum komu fram áhrif í meltingarvegi (þyngdartap, uppköst, lausar/vatnskenndar hægðir og miðlungsmikil til alvarleg ofþornun) og um var að ræða afleiðingar af staðbundinni lyfjagjöf en ekki almennar eiturverkanir.

Í 3 mánaða rannsókn á rottum komu engar aukaverkanir fram og engin ný eiturrhif á marklíffæri (við útsetningu > 30-föld útsetning hjá mönnum við ráðlagða hámarksskammtinn 400 mg með inndælingu í vöðva (i.m.)) þegar cabotegravir var gefið með inndælingu undir húð (s.c.) einu sinni í mánuði (allt að 100 mg/kg/skammt); i.m. einu sinni í mánuði (allt að 75 mg/kg/skammt) eða s.c. einu sinni í viku (100 mg/kg/skammt).

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Mannitól (E421)
Polysorbat 20 (E432)
Makrógól (E1521)
Vatn fyrir stungulyf

6.2 Ósamrýmanleiki

Ekki má blanda þessu lyfi saman við önnur lyf, því rannsóknir á samrýmanleika hafa ekki verið gerðar.

6.3 Geymslupól

Óopnað hettuglas
3 ár

Geymslupól á dreifu í sprautu

Sýnt hefur verið fram á efna- og eðlisfræðilegan stöðugleika í 2 klst. við 25°C eftir að notkun lyfsins hefst.

Þegar dreifan hefur verið dregin upp í sprautuna skal frá örverufræðilegu sjónarmiði nota lyfið tafarlaust. Ef það er ekki notað tafarlaust eru geymslutími við notkun og ástand fyrir notkun á ábyrgð notandans.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Óopnað hettuglas

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.
Má ekki frjósa.

Dreifa í sprautu

Geymsluskilyrði eftir að umbúðir hafa verið rofnar, sjá kafla 6.3.

6.5 Gerð íláts og innihald, sérstakur búnaður til notkunar lyfsins eða lyfjagjafar

400 mg (2 ml hettuglas)

Brúnt 2 ml hettuglas úr gleri af tegund I, með brómóbútýlgúmmítappa og grárri álhettu með dökkgráum plastflipa.

Hver pakkning inniheldur: 1 hettuglas (400 mg), 1 kvarðaða sprautu (sæfð einnota sprauta með rúmmálsmerkingum fyrir hverja 0,2 ml), 1 millistykki fyrir hettuglas og 1 nál (0,65 mm, 38 mm, [23G, 1½"]).

600 mg (3 ml hettuglas)

Brúnt 3 ml hettuglas úr gleri af tegund I, með brómóbútýlgúmmítappa og grárri álhettu með appelsínugulum plastflipa.

Hver pakkning inniheldur: 1 hettuglas (600 mg), 1 kvarðaða sprautu (sæfð einnota sprauta með rúmmálsmerkingum fyrir hverja 0,2 ml), 1 millistykki fyrir hettuglas og 1 nál (0,65 mm, 38 mm, [23G, 1½"]).

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

Ítarlegar notkunarleiðbeiningar fyrir Vocabria stungulyf eru í fylgiseðlinum (sjá notkunarleiðbeiningar)

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/20/1481/002

EU/1/20/1481/003

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 17. desember 2020

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <https://www.ema.europa.eu>.

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu. Í kafla 4.8 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

1. HEITI LYFS

Vocabria 30 mg filmuhúðaðar töflur

2. INNIHALDSLÝSING

Hver tafla inniheldur cabotegravir natríum sem samsvarar 30 mg af cabotegraviri.

Hjálparefni með þekkta verkun

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 155 mg af laktósa (sem einhýdrat).

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Filmuhúðuð tafla (tafla).

Hvítar sporöskjulaga filmuhúðaðar töflur (um það bil 8,0 mm x 14,3 mm), merktar „SV CTV“ á annarri hliðinni.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Vocabria töflur, samhliða rilpivirin töflum, eru ætlaðar til skammtímameðferðar við sýkingu af völdum HIV-veiru 1 (Human Immunodeficiency Virus type 1, HIV-1) hjá fullorðnum og unglíngum (a.m.k. 12 ára og sem vega minnst 35 kg) veirufræðilega bældum (HIV-1 RNA < 50 eintök/ml) sem eru á stöðugri retróveirumeðferð án þess að sýna eða hafa sýnt merki um veirufræðilegt ónæmi fyrir lyfjum í flokki bakritahemla sem ekki eru núkleósíð (NNRTI) og integrasahemla (INI), og þar sem meðferð með slíkum lyfjum hefur ekki brugðist (sjá kafla 4.2, 4.4 og 5.1) fyrir:

- innleiðingarmeðferð með lyfi til inntöku til að meta þol fyrir cabotegravir og rilpivirin fyrir gjöf langverkandi Vocabria stungulyfs ásamt langverkandi rilpivirin stungulyfi.
- meðferð til inntöku fyrir fullorðna og unglínga þar sem vitað er að fyrirfram áætlaðir skammtar cabotegravir stungulyfs ásamt rilpivirin stungulyfi muni falla niður.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Vocabria skal ávísað af læknum sem hafa reynslu af meðferð HIV-sýkinga.

Vocabria töflur eru ætlaðar til skammtíma meðferðar á HIV samhliða rilpivirin töflum, því skal hafa lyfjaupplýsingar rilpivirin tafla til hliðsjónar hvað varðar ráðlagða skammta.

Áður en gjöf Vocabria er hafin skulu heilbrigðisstarfsmenn velja vandlega sjúklinga sem samþykkja nauðsynlega mánaðarlega inndælingaráætlun eða á 2 mánaða fresti og veita þeim ráðleggingar um mikilvægi þess að mæta í áætlaðar lyfjagjafir til að viðhalda veirubælingu og draga úr hættu á veirufjölgu og hugsanlegri þróun ónæmis sem komið getur fram ef skammtar falla niður (sjá kafla 4.4).

Heilbrigðisstarfsmaður og sjúklingur geta ákveðið að nota Vocabria töflur sem innleiðingu áður en inndæling með cabotegraviri er hafin til þess að meta þol fyrir cabotegraviri (sjá töflu 1) eða farið beint í inndælingu með cabotegraviri (sjá SmPC fyrir cabotegravir stungulyf).

Skammtar

Fullorðnir og unglingar (a.m.k. 12 ára og sem vega minnst 35 kg)

Innleiðing með lyfi til inntöku

Við innleiðingu með inntöku skal taka Vocabria töflur ásamt rilpivirin töflum í u.þ.b. einn mánuð (að minnsta kosti 28 daga) til að meta þol fyrir cabotegraviri og rilpivirini (sjá kafla 4.4). Taka skal eina Vocabria 30 mg töflu með einni 25 mg töflu af rilpivirini, einu sinni á dag.

Tafla 1 Ráðlögð skammtaáætlun

	INNLEIÐING MEÐ LYFI TIL INNTÖKU
Lyf	Á fyrsta mánuði
Vocabria	30 mg einu sinni á sólarhring
Rilpivirin	25 mg einu sinni á sólarhring

Skammtar til inntöku þegar skammtar cabotegravir stungulyfs falla niður

Ef sjúklingur gerir ráð fyrir að missa af áætlaðri inndælingu þannig að nemi meira en 7 dögum má nota meðferð til inntöku (ein 30 mg Vocabria tafla og ein 25 mg rilpivirin tafla einu sinni á sólarhring) í staðinn fyrir allt að 2 mánaðarlegar inndælingar í röð sem falla niður eða í staðinn fyrir eina inndælingu sem gefin er á tveggja mánaða fresti. Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um millimeðferð með lyfi til inntöku ásamt annarri retróveirumeðferð sem er að fullu bælandi (aðallega integrasahemlum), sjá kafla 5.1. Fyrir meðferðir til inntöku sem eru lengri en tveir mánuðir, er mælt með að nota aðra meðferð til inntöku.

Taka skal fyrsta skammtinn til inntöku einum mánuði (+/- 7 dagar) eftir síðustu inndælingu cabotegravirs og rilpivirins hjá sjúklingum sem fá inndælingu mánaðarlega. Hjá sjúklingum sem fá inndælingu annan hvern mánuð skal taka fyrsta skammtinn til inntöku tveimur mánuðum (+/- 7 dagar) eftir síðustu inndælingu cabotegravirs og rilpivirins. Halda skal áfram með inndælingu þann dag sem inntöku er lokið.

Skammtar sem falla niður

Ef sjúklingur missir úr skammt af Vocabria töflum, skal hann taka skammtinn sem gleymdist eins fljótt og hægt er, að því tilskildu að ekki séu innan við 12 klst. þar til taka skal næsta skammt. Ef innan við 12 klst. eru fram að næsta skammti skal sjúklingurinn ekki taka skammtinn sem gleymdist heldur einfaldlega halda áfram venjulegri skammtaáætlun.

Ef sjúklingur kastar upp innan 4 klst. frá því hann tekur Vocabria töflu á hann að taka aðra Vocabria töflu. Ef sjúklingur kastar upp meira en 4 klst. frá því hann tók Vocabria töflu þarf hann ekki að taka annan skammt af Vocabria fyrr en kemur að næsta skammti samkvæmt venjulegri áætlun.

Aldraðir

Ekki þarf að aðlaga skammta hjá öldruðum sjúklingum. Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um notkun cabotegravirs hjá sjúklingum 65 ára og eldri (sjá kafla 5.2).

Skert nýrnastarfsemi

Ekki er þörf á skammtaáðlögun hjá sjúklingum með vægt vægt skerta (kreatínínúthreinsun ≥ 60 til < 90 ml/mín.), meðalskerta (kreatínínúthreinsun ≥ 30 til < 60 ml/mín.) eða alvarlega skerta nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun ≥ 15 til < 30 ml/mín, ekki í skilun [sjá kafla 5.2]). Cabotegravir hefur ekki verið rannsakað hjá sjúklingum með lokastigs nýrnasjúkdóm sem eru í skilun. Ekki er talið

að skilun breyti útsetningu fyrir cabotegraviri þar sem próteinbinding cabotegravirs er yfir 99%. Nota skal cabotegravir með aðgát ef það er gefið sjúklingi í skilun.

Skert lifrarstarfsemi

Ekki er þörf á skammtaaðlögun hjá sjúklingum með væga eða miðlungsmikla skerðingu á lifrarstarfsemi (Child-Pugh flokkur A eða B). Cabotegravir hefur ekki verið rannsakað hjá sjúklingum með verulega skerta lifrarstarfsemi (Child-Pugh flokkur C, [sjá kafla 5.2]).

Nota skal cabotegravir með aðgát ef það er gefið sjúklingi með verulega skerta lifrarstarfsemi.

Börn

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun Vocabria hjá börnum yngri en 12 ára og unglingum sem vega minna en 35 kg. Engar upplýsingar liggja fyrir.

Lyfjagjöf

Til inntöku.

Taka má Vocabria töflur með eða án fæðu. Þegar Vocabria töflur eru teknar á sama tíma og rilpivirin töflur skal taka Vocabria töflur með máltíð.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

Samhliða notkun með rífampisíni, rífapentíni, karbamasepíni, oxkarbasepíni, fenýtóíni eða fenóbarbítali (sjá kafla 4.5).

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Upphafsbættir sem tengjast veirufræðilegum bresti

Áður en meðferðin er hafin, skal taka með í reikninginn að fjölbreytugreiningar benda til að þegar saman fara minnst tveir eftirfarandi bættir í upphafi meðferðar geti það aukið hættu á veirufræðilegum bresti: skráðar stökkbreytingar tengdar rilpivirin ónæmi, HIV-1 undirtegund A6/A1 eða líkamsþyngdarstuðull (BMI) ≥ 30 kg/m². Fyrirliggjandi upplýsingar benda til að veirufræðilegur brestur komi oftast fyrir þegar þessir sjúklingar fá lyfjagjöf á tveggja mánaða fresti miðað við mánaðarlega. Hjá sjúklingum með óljósa eða gloppótta meðferðarsögu þar sem ekki hefur verið gerð ónæmisgreining fyrir meðferð, skal gæta varúðar ef sjúklingur er með BMI ≥ 30 kg/m² eða HIV-1 undirtegund A6/A1 (sjá kafla 5.1).

Alvarleg húðviðbrögð

Örsjaldan hefur verið tilkynnt um alvarlegu húðviðbrögðin Stevens-Johnson heilkenni og húðþekjudrepslos, sem geta verið lífshættuleg eða banvæn, í tengslum við cabotegravir meðferð.

Þegar lyfinu er ávísað á að upplýsa sjúklinga um teikn og einkenni og fylgjast náið með húðviðbrögðum. Ef fram koma teikn og einkenni sem benda til þessara viðbragða á að hætta tafarlaust notkun cabotegravirs og íhuga aðra meðferð (eins og við á). Ef sjúklingurinn fær alvarleg húðviðbrögð eins og Stevens-Johnson heilkenni eða húðþekjudrepslos við notkun cabotegravirs, má aldrei aftur hefja meðferð með cabotegraviri hjá sjúklingnum.

Ofnæmisviðbrögð

Tilkynnt hefur verið um ofnæmisviðbrögð í tengslum við integrasahemla m.a. cabotegravir. Þessi viðbrögð lýstu sér með útbrotum, almennum sjúkdómseinkennum og stundum starfstruflun í líffærum, þ.m.t. lifrarskaða. Ef fram koma teikn eða einkenni ofnæmis (þ.m.t., en ekki einskorðað við, alvarleg útbrot eða útbrot með hita, almennan lasleika, þreytu, vöðva- eða liðverki, blöðrur, sár í munni,

tárubólgu, bjúg í andliti, lifrabólgu, eósínfíklafjöld eða ofnæmisbjúg) skal hætta tafarlaust notkun Vocabria og annarra lyfja sem grunur leikur á að valdi viðbrögðunum. Fylgjast skal með klínísku ástandi, þ.m.t. lifraramínótransferösum, og hefja viðeigandi meðferð (sjá kafla 4.2, 4.8 og 5.1).

Eiturverkun á lifur

Greint hefur verið frá eiturverkun á lifur hjá takmörkuðum fjölda sjúklinga sem fengu Vocabria með eða án þekkts fyrirbyggjandi lifrarsjúkdóms (sjá kafla 4.8). Cabotegravir var gefið til inntöku sem innleiðing í klínískum rannsóknum til að hjálpa til við að greina sjúklinga sem gætu verið í hættu á eiturverkunum á lifur.

Eftirlit með lifrarprófum er ráðlagt og hætta skal meðferð með Vocabria ef grunur leikur á eiturverkun á lifur.

Samhliða sýking lifrabólguveiru B/lifrabólguveiru C

Sjúklingar með samhliða sýkingu með lifrabólgu B voru útilokaðir frá rannsóknum á Vocabria. Ekki er mælt með því að hefja meðferð með Vocabria hjá sjúklingum með samhliða sýkingu með lifrabólgu B. Læknum ber að skoða leiðbeiningar sem nú eru í gildi varðandi meðferð við HIV hjá sjúklingum sem einnig eru sýktir af lifrabólgu B veiru.

Takmörkuð gögn liggja fyrir um sjúklinga með samhliða sýkingu með lifrabólgu C. Ráðlagt er að fylgjast með lifrarstarfsemi hjá sjúklingum með samhliða sýkingu með lifrabólgu C.

Milliverkanir við önnur lyf

Gæta skal varúðar þegar Vocabria töflum er ávísað með lyfjum sem geta dregið úr útsetningu fyrir lyfinu (sjá kafla 4.5).

Ef tekin eru inn sýrubindandi lyf sem innihalda fjölgildar katjónir skal taka þau að minnsta kosti 2 klst. fyrir eða 4 klst. eftir að Vocabria töflur hafa verið teknar (sjá kafla 4.5).

Ónæmisendurvirkjunarheilkenni (immune reactivation syndrome)

Hjá HIV-sýktum sjúklingum með alvarlegan ónæmisbrest við upphaf samsettrar retróveirumeðferðar (combination antiretroviral therapy (CART)) getur komið fram bólgusvörun við einkennalausum tækifærissýklum eða leifum þeirra og valdið alvarlegu sjúkdómsástandi eða versnun einkenna. Að jafnaði hefur slíkrar svörunar orðið vart á fyrstu vikum eða mánuðum eftir að CART hefst. Dæmin sem um ræðir eru sjónubólga vegna cytómegalóveiru, útbreiddar og/eða afmarkaðar sýkingar af völdum mýkóbaktería og lungnabólga af völdum *Pneumocystis jirovecii*. Meta skal öll bólgueinkenni og hefja meðferð þegar þörf krefur. Einnig hefur verið greint frá því að sjálfsofnæmissjúkdómar (svo sem Graves- sjúkdómur og sjálfsnæmislifrabólga) hafi komið fram við ónæmisendurvirkjun. Tíminn sem tilgreindur hefur verið þar til þeir koma fram er samt breytilegri og getur verið margir mánuðir frá því að meðferð er hafin.

Tækifærissýkingar

Upplýsa skal sjúklinga um að Vocabria eða önnur retróveirulyf lækna ekki HIV-sýkingu og að þeir geta eftir sem áður fengið tækifærissýkingar og aðra fylgikvilla HIV-sýkingar. Sjúklingar skulu því vera áfram undir nánu klínísku eftirliti sérfræðinga með reynslu af meðferð þessara HIV-tengdu sjúkdóma.

Sjúklingar með arfgengt galaktósaóþol, algjöran laktasaskort eða glúkósa-galaktósa vanfrásog, sem er mjög sjaldgæft, skulu ekki nota lyfið.

Hjálparefni

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverri töflu, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Vocabria töflur, samhliða rilpivirin töflum, eru ætlaðar til meðferðar á HIV-1, því skal hafa lyfjaupplýsingar rilpivirin taflna til hliðsjónar hvað varðar tengdar milliverkanir.

Áhrif annarra lyfja á lyfjahvörf cabotegravirs

Cabotegravir umbrotnar aðallega fyrir tilstilli UGT 1A1 og að minna leyti fyrir tilstilli UGT1A9. Talið er að lyf sem eru öflugir virkjar UGT1A1 eða UGT1A9 lækki plasmabéttni cabotegravirs sem leiðir til skertrar verkunar (sjá kafla 4.3 og töflu 2 hér að neðan). Hjá einstaklingum með lítil umbrot UGT1A1, sem felur í sér hámarks klíniska hömlun á UGT1A1, jukust meðalgildi AUC, C_{max} og C_{tau} fyrir cabotegravir til inntöku allt að 1,5-falt. Áhrif UGT1A1 hemils geta verið aðeins meira áberandi, þó ef öryggismörk cabotegravirs eru höfð í huga er ekki búist við því að aukningin skipti máli klínískt. Því eru engar ráðleggingar um að breyta skömmtum Vocabria þegar öflugir UGT1A1 hemlar eru til staðar (t.d. atazanavir, erlotinib, sorafenib).

Cabotegravir er hvarfefni P-glýkópróteins (P-gp) og BCRP. Þó er ekki gert ráð fyrir breytingu á frásogi þegar lyfið er gefið samhliða annað hvort P-gp eða BCRP hemlum, vegna hins mikla gegndræpis þess.

Áhrif cabotegravirs á lyfjahvörf annarra lyfja

In vivo hafði cabotegravir ekki áhrif á mídazólám, sem er CYP450 3A4 prófefni. *In vitro* virkjaði cabotegravir ekki CYP1A2, CYP2B6 eða CYP3A4.

In vitro hamlaði cabotegravir lífrænum anjóna ferjupróteinunum (OAT) 1 ($IC_{50} = 0,81 \mu M$) og OAT3 ($IC_{50} = 0,41 \mu M$). Því er ráðlagt að gæta varúðar við samhliða skömmtun með hvarfefnum OAT1/3 sem hafa þröngan lækningalegan stuðul (t.d. metótrexat).

Með hliðsjón af milliverkunum, bæði *in vitro* og klínískt er ekki búist við að cabotegravir breyti styrk annarra retróveirulyfja, þ.m.t. próteasahemla, nukleósíð bakritahemla, bakritahemla sem ekki eru nukleósíð, integrasahemla, inngangshemla eða íbalízúmabs.

Gögn um lyfjamilliverkanir sem sýnd eru í töflu 2 eru fengin úr rannsóknum með cabotegraviri til inntöku (aukning er sýnd sem „↑“, skerðing sem „↓“, engin breyting sem „↔“, flatarmál undir þéttnitímaferli sem „AUC“, hámarksþéttni sem „ C_{max} “, þéttni í lok skammtatímabíla sem „ C_{τ} “).

Tafla 2 Lyfjamilliverkanir

Lyf eftir meðferðarflokki	Milliverkun Breyting á margfeldismeðaltali (%)	Ráðleggingar varðandi samhliða notkun
<i>HIV-1 veirulyf</i>		
Bakritahemill sem ekki er nukleósíð: Etravirin	Cabotegravir ↔ AUC ↑ 1% C_{max} ↑ 4% C_{τ} ↔ 0%	Etravirin breytti ekki plasmabéttni cabotegravirs marktækt. Ekki er þörf á skammtaaðlögun fyrir Vocabria töflur.
Bakritahemill sem ekki er nukleósíð: Rilpivirin	Cabotegravir ↔ AUC ↑ 12% C_{max} ↑ 5% C_{τ} ↑ 14% Rilpivirin ↔ AUC ↓ 1% C_{max} ↓ 4% C_{τ} ↓ 8%	Rilpivirin breytti ekki plasmabéttni cabotegravirs marktækt. Ekki er þörf á skammtaaðlögun fyrir Vocabria töflur þegar þær eru gefnar samhliða rilpivirini.

<i>Krampaleysandi lyf</i>		
Karbamazepín Oxkarbazepín Fenýtóín Fenóbarbital	Cabotegravir ↓	Efnaskiptaörvar geta lækkað plasmabéttni cabotegravirs verulega. Samhliðanotkun er frábending (sjá kafla 4.3).
<i>Sýrubindandi lyf</i>		
Sýrubindandi lyf (t.d. magnesíum, ál eða kalsíum)	Cabotegravir ↓	Samhliða gjöf sýrubindandi lyfja kann að minnka frásog cabotegravirs til inntöku og hefur ekki verið rannsökuð. Ráðlagt er að sýrubindandi lyf sem innihalda fjölgildar katjónir séu gefin að minnsta kosti 2 klst. fyrir eða 4 klst. eftir að Vocabria töflur hafa verið teknar (sjá kafla 4.4).
<i>Lyf við mycobakteríum</i>		
Rífampisín	Cabotegravir ↓ AUC ↓ 59% C _{max} ↓ 6%	Rífampisín lækkaði plasmabéttni cabotegravirs verulega sem er líklegt til draga verulega úr meðferðaráhrifum. Skammtaráðleggingar vegna samhliða gjafar Vocabria og rífampisíns hafa ekki verið settar fram og samhliðanotkun Vocabria og rífampisíns er frábending (sjá kafla 4.3).
Rífapentín	Cabotegravir ↓	Rífapentín getur lækkað plasmabéttni cabotegravirs verulega. Samhliðanotkun er frábending (sjá kafla 4.3).
Rífabútín.	Cabotegravir ↓ AUC ↓ 21% C _{max} ↓ 17% C _τ ↓ 8%	Rífabútín breytti ekki plasmabéttni cabotegravirs marktækt. Ekki er þörf á skammtaaðlögun. Áður en meðferð með cabotegraviri til inntöku er hafin skal lesa lyfjaupplýsingar cabotegravirs stungulyfs hvað varðar samhliða notkun með rífabútíni.
<i>Getnaðarvarnarlyf til inntöku</i>		
Etínýlestradíól (EE) og levónorgestrel (LNG)	EE ↔ AUC ↑ 2% C _{max} ↓ 8% C _τ ↔ 0% LNG ↔ AUC ↑ 12% C _{max} ↑ 5% C _τ ↑ 7%	Cabotegravir breytti ekki plasmabéttni etínýlestradíóls og levónorgestrels að því marki að það hefði klínísku þýðingu. Ekki er þörf á að aðlaga skammta getnaðarvarnarlyfja til inntöku við notkun samhliða Vocabria töflum.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Meðganga

Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um notkun cabotegravirs á meðgöngu. Áhrif Vocabria á meðgöngu eru ekki þekkt.

Cabotegravir var ekki vansköpunarvaldur þegar það var rannsakað hjá ungafullum rottum og kaninum, en útsetning hærrí en meðferðarskammtur sýndi eiturvefkanir á æxlun hjá dýrum (sjá kafla 5.3). Þýðing þess fyrir meðgöngu hjá konum er ekki þekkt.

Ekki er mælt með notkun Vocabria taflna á meðgöngu nema hugsanlegur ávinningur meðferðar réttlæti hugsanlega áhættu fyrir fóstrið.

Brjóstagjöf

Með hliðsjón af gögnum úr dýrarannsóknnum er gert ráð fyrir að cabotegravir skiljist út í brjóstamjól, en það hefur ekki verið staðfest hjá mönnum.

Mælt er með því að konur með HIV hafi börn sín ekki á brjósti til að forðast að bera HIV-smit áfram.

Frjósemi

Engar upplýsingar liggja fyrir um áhrif cabotegravirs á frjósemi hjá körlum eða konum. Dýrarannsóknir benda ekki til neinna áhrifa cabotegravirs á frjósemi karl- eða kvendýra (sjá kafla 5.3).

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Upplýsa skal sjúklinga um að greint hafi verið frá sundli, þreytu og svefnhöfga meðan á meðferð með Vocabria stendur. Hafa ætti í huga klínískt ástand sjúklings og mögulegar aukaverkanir af völdum Vocabria þegar hæfni sjúklings til aksturs eða notkunar véla er metin.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggi

Algengustu aukaverkanirnar sem tilkynnt var um í rannsóknnum á skömmtum sem gefnir voru einu sinni í mánuði voru höfuðverkur (allt að 12%) og hiti⁴ (10%).

Algengustu aukaverkanirnar sem tilkynnt var um í ATLAS-2M rannsókninni við skammta sem gefnir voru á tveggja mánaða fresti og rannsakandi mat orsakatengdar voru höfuðverkur (7%) og hiti⁴ (7%). Tilkynnt hefur verið um alvarlegu húðviðbrögðin Stevens-Johnson heilkenni og húðþekjudrepslos í tengslum við meðferð með cabotegraviri (sjá kafla 4.4).

Tafla yfir aukaverkanir

Aukaverkanir cabotegravirs og rilpivirins eru taldar upp í töflu 3, flokkaðar eftir líffærakerfum og tíðni. Tíðni er skilgreind á eftirfarandi hátt: Mjög algengar ($\geq 1/10$), algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$).

Tafla 3 Tafla yfir aukaverkanir¹

MedDRA flokkun eftir líffærum	Tíðniflokkun	Aukaverkanir við skammtaáætlunina Vocabria + rilpivirin
Ónæmiskerfi	Sjaldgæfar	Ofnæmi*
Geðræn vandamál	Algengar	Þunglyndi Kvíði Óeðlilegir draumar Svefnleysi
	Sjaldgæfar	Sjálfsvígstilraunir; sjálfsvígshugsanir (sérstaklega hjá sjúklingum með sögu um geðsjúkdóm)
Taugakerfi	Mjög algengar	Höfuðverkur
	Algengar	Sundl
	Sjaldgæfar	Svefnhöfgi

Meltingarfæri	Algengar	Ógleði Uppköst Kviðverkur ² Vindgangur Niðurgangur
Lifur og gall	Sjaldgæfar	Eiturverkun á lifur
Húð og undirhúð	Algengar	Útbrot ³
	Sjaldgæfar	Ofsakláði* Ofsabjúgur*
	Koma örsjaldan fyrir	Stevens-Johnson heilkenni*, húðþekjudrepslos*
Stoðkerfi og bandvefur	Algengar	Vöðvaverkir
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Mjög algengar	Hiti ⁴
	Algengar	Þreyta Þróttleysi Lasleiki
Rannsóknaniðurstöður	Algengar	Þyngdaraukning
	Sjaldgæfar	Hækkuð gildi transamínasa Hækkuð gildi bílírúbíns í blóði

¹ Tíðni framkominna aukaverkana er byggð á öllum tilkynntum tilvikum og takmarkast ekki við þær sem rannsakandinn taldi að minnsta kosti líklegt að tengdust.

² Kviðverkur nær yfir eftirfarandi MedDRA-kjörheiti: verkur í efri hluta kviðarholis.

³ Útbrot nær yfir eftirfarandi MedDRA-kjörheiti: útbrot, roðaútbrot, útbreidd útbrot, dröfnútbrot, dröfnuörðuútbrot, útbrot sem líkast mislingum, örðuútbrot, kláðaútbrot.

⁴ Hiti nær yfir eftirfarandi MedDRA-kjörheiti: hitatilfinning, hækkaður líkamshiti.

*Sjá kafla 4.4.

Heildaröryggi í viku 96 og viku 124 í FLAIR rannsókninni var í samræmi við það sem fram kom í viku 48, engar nýjar niðurstöður sem varða öryggi komu fram. Þegar farið var beint í notkun Vocabria og rilpivirini stungulyfs í framhaldsfasanum í FLAIR rannsókninni kom ekkert nýtt fram með tilliti til öryggis þótt innleiðingarfasanum með lyfi til inntöku væri sleppt (sjá kafla 5.1).

Lýsing á völdum aukaverkunum

Þyngdaraukning

Í viku 48 höfðu þátttakendur í rannsóknunum FLAIR og ATLAS sem fengu Vocabria ásamt rilpivirini þyngst um 1,5 kg að miðgildi, þátttakendur sem höfðu haldið áfram á núverandi retróveirumeðferð (current antiretroviral therapy (CAR)) höfðu þyngst um 1,0 kg að miðgildi (heildargreining). Í FLAIR rannsókninni var þyngdaraukning hjá hópnum sem fékk Vocabria ásamt rilpivirini 1,3 kg að miðgildi, og í ATLAS rannsókninni var þyngdaraukning hjá hópnum sem fékk Vocabria ásamt rilpivirini 1,8kg að miðgildi, samanborið við 1,5 kg og 0,3 kg í hópnum sem fengu CAR, í sömu röð.

Í viku 48 var þyngdaraukning í ATLAS-2M 1,0 kg að miðgildi, bæði hjá hópnum sem fengu Vocabria ásamt rilpivirini einu sinni í mánuði og á tveggja mánaða fresti.

Breytingar á rannsóknaniðurstöðum

Lítil aukning á heildarbilrúbíni (án klínískrar gulu) kom fram við meðferð með Vocabria ásamt rilpivirini, en var ekki stigvaxandi. Þessar breytingar eru ekki taldar klínískt marktækar þar sem þær

endurspepla líklega samkeppni milli cabotegravirs og ótengds bilirúbíns um sameiginlega úthreinsunarleið (UGT1A1).

Hækkaðir transamínasar (ALAT/ASAT) komu fram hjá þátttakendum sem fengu Vocabria auk rilpivirins í klínískum rannsóknum. Þessar hækkunar mátti fyrst og fremst rekja til bráðrar veirulifrarbólgu. Nokkrir einstaklingar í meðferð til inntöku voru með hækkun á transamínasa sem rekja mátti til grunaðra lyfjatengdra eiturverkana á lifur; þessar breytingar gengu til baka þegar meðferð var hætt (sjá kafla 4.4).

Aukning lípasa kom fyrir í klínískum rannsóknum á Vocabria ásamt rilpivirini; aukning lípasa af stigi 3 og 4 kom oftast fyrir með Vocabria ásamt rilpivirini samanborið við yfirstandandi retróveirumeðferð (CAR). Aukningin var almennt einkennalaus og varð ekki til þess að meðferð með Vocabria ásamt rilpivirini væri hætt. Greint hefur verið frá einu dauðsfalli af völdum brisbólgu með 4. stigs lípasa aukningu og truflandi þáttum (m.a. sögu um brisbólgu) í rannsókn ATLAS-2M þar sem ekki var hægt að útiloka orsakasamband við inndælingarmeðferðina.

Börn

Samkvæmt upplýsingum úr greiningum í viku 16 (hópur 1C; n = 30) og viku 24 (hópur 2; n = 144) í MOCHA rannsókninni (IMPAACT 2017) kom ekkert nýtt fram sem varðar öryggi hjá unglingum (a.m.k. 12 ára og sem vega 35 kg eða meira) samanborið við staðfest öryggi hjá fullorðnum.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmtnun

Engin sértæk meðferð er til við ofskömmtnun Vocabria. Við ofskömmtnun skal sjúklingur fá stuðningsmeðferð ásamt viðeigandi eftirliti eftir þörfum.

Vitað er að cabotegravir er mjög próteinbundið í plasma; þess vegna er ólíklegt að skilun gagnist við að fjarlægja lyfið úr líkamanum.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Veirulyf til altækrar notkunar, integrasahemill, ATC-flokkur: J05AJ04.

Verkunarháttur

Cabotegravir hamlar HIV-integrasa með því að bindast virku seti integrasans og blokkar flutning við samþættingu strengja DNA retróveirunnar, sem er HIV-eftirmyndunarlotunni nauðsynlegt.

Lyfhrif

Veiruhamlandi virkni í frumurækt

Cabotegravir sýndi veiruhamlandi virkni gegn rannsóknarstofustofnum af HIV-1 villigerð þar sem meðalstyrkur cabotegravirs sem nauðsynlegur var til að draga úr veirueftirmyndun um 50 prósent (EC_{50}) var 0,22 nM í hnattkjarnafrumum úr blóði (PBMC), 0,74 nM í 293T-frumum og 0,57 nM í MT-4 frumum. Cabotegravir sýndi fram á veiruhamlandi verkun í frumurækt gegn 24 klínískum stofnum HIV-1 (þremur í hverri M-grein A, B, C, D, E, F og G og þremur í O-flokki) með EC_{50} gildi á bilinu

0,02 nM til 1,06 nM fyrir HIV-1. Cabotegravir EC₅₀ gildi gegn þremur klínískum HIV-2 stofnum voru á bilinu 0,10 nM til 0,14 nM. Engin gögn liggja fyrir um sjúklinga með HIV-2.

Veiruhamlandi verkun ásamt öðrum veiruhamlandi lyfjum

Engin lyf með eðlislæga virkni gegn HIV mótverkuðu retróveiruvirkni cabotegravirs (*in vitro* mat var gert með rilpivirini, lamivúdíni, tenofoviri og emtrícítabíni).

Ónæmi in vitro

Einangraðir stofnar frá villigerð HIV-1 og virkni gegn ónæmum stofnum: Veirur með >10-falda aukningu á EC₅₀ fyrir cabotegravir sáust ekki við 112 daga ræktun (passage) stofns IIIB. Eftirfarandi stökkbreytingar integrasa komu fram eftir ræktun villigerðar HIV-1 (með T124A fjölbreytni) þegar cabotegravir var til staðar: Q146L (á bilinu 1,3-4,6-faldrar breytingar (FC)), S153Y (á bilinu 2,8-8,4-faldrar breytingar (FC)) og I162M (2,8-föld breyting (FC)). Eins og fram hefur komið hér að ofan er uppgötvun á T124A val á minnihlutaafbrigði sem þegar var til og hefur ekki mismunandi næmi fyrir cabotegraviri. Engar amínósýrubreytingar á integrasasvæðinu völdust þegar ræktun villigerðar HIV-1 NL-432 fór fram í návist 6,4 nM af cabotegraviri til og með dags 56.

Meðal hinna margbreytilegu stökkbrigða kom mesta margfeldi breytingar (FC) fram hjá stökkbrigðum sem innihéldu Q148K eða Q148R. E138K/Q148H leiddi til 0,92-faldrar minnkunar á næmi fyrir cabotegraviri en E138K/Q148R leiddi til 12-faldrar minnkunar á næmi og E138K/Q148K leiddi til 81-faldrar minnkunar á næmi fyrir cabotegraviri. G140C/Q148R og G140S/Q148R leiddu til 22- og 12-faldrar minnkunar á næmi fyrir cabotegraviri, í sömu röð. Þrátt fyrir að N155H breytti ekki næmi fyrir cabotegraviri leiddi N155H/Q148R til 61-faldrar minnkunar á næmi fyrir cabotegraviri. Önnur margbreytileg stökkbrigði sem leiddu til margfeldi breytinga (FC, fold change) á bilinu 5 til 10, eru: T66K/L74M (FC=6,3), G140S/Q148K (FC=5,6), G140S/Q148H (FC=6,1) og E92Q/N155H (FC=5,3).

Ónæmi in vivo

Fjöldi þátttakenda sem uppfylltu viðmið um staðfestan veirufraðilegan meðferðarrest (Confirmed Virologic Failure (CVF)) var lítill í samanteknum niðurstöðum FLAIR og ATLAS rannsóknanna. Í samantektargreiningunni voru 7 tilvik CVF fyrir cabotegravir ásamt rilpivirini (7/591, 1,2%) og 7 tilvik CVF fyrir núverandi retróveirumeðferð (7/591, 1,2%). CVF tilvikin þrjú fyrir cabotegravir ásamt rilpivirini í FLAIR þar sem gögn lágu fyrir um ónæmi voru með undirtegund A1. Að auki kom fram í meðferðinni breytingin Q148R sem tengist ónæmi gegn integrasahemli í tveimur af CVF tilvikunum þremur en í einu af tilvikunum þremur var um G140R að ræða með skert svipgerðarnæmi fyrir cabotegraviri. Öll CVF tilvikin þrjú báru eina breytingu sem tengdist ónæmi fyrir rilpivirini: K101E, E138E/A/K/T eða E138K, og tvö af tilvikunum þremur sýndu skert svipgerðarnæmi fyrir rilpivirini. CVF tilvikin þrjú í ATLAS voru af undirtegund A, A1 og AG. Eitt af CVF tilvikunum þremur bar breytinguna N155H sem tengist ónæmi gegn integrasahemlum þegar meðferðarresturinn varð með skertu svipgerðarnæmi fyrir cabotegraviri. Við meðferðarrest báru öll CVF tilvikin þrjú eina breytingu sem tengdist ónæmi fyrir rilpivirini: E138A, E138E/K eða E138K, og sýndu skert svipgerðarnæmi fyrir rilpivirini. Í tveimur af þessum þremur CVF tilvikum komu breytingarnar sem tengdust ónæmi fyrir rilpivirini við meðferðarrest einnig fram við upphafsgildi í HIV-1 DNA í hnattkjarnafrumum úr blóði. Í sjöunda CVF tilvikinu (FLAIR) fékk viðkomandi einstaklingur aldrei stungulyfið.

Breytingarnar sem tengdust ónæmi gegn langvirku cabotegravir stungulyfi, sem komu fram í sameinuðum ATLAS og FLAIR rannsóknum, voru G140R (n=1), Q148R (n=2) og N155H (n=1).

Í ATLAS-2M rannsókninni uppfylltu 10 þátttakendur CVF viðmið til loka 48. viku: 8 þátttakendur (1,5%) í hópnum sem fékk lyfið á tveggja mánaða fresti og 2 þátttakendur (0,4%) í hópnum sem fékk lyfið einu sinni í mánuði. Átta þátttakendur uppfylltu CVF viðmið við eða fyrir viku 24.

Í hópnum sem fékk lyfið á tveggja mánaða fresti voru 5 þátttakendur með stökkbreytingar sem tengjast ónæmi gegn rilpivirini, Y181Y/C + H221H/Y, Y188Y/F/H/L, Y188L, E138A eða E138E/A í upphafi og einn þátttakandi var með stökkbreytingu sem tengist ónæmi gegn cabotegraviri, G140G/R (til viðbótar við ofangreinda stökkbreytingu sem tengist ónæmi gegn rilpivirini Y188Y/F/H/L). Á

tímapunkti gruns um veirubrest (SVF, suspected virologic failure timepoint) í hópnum sem fékk lyfið á tveggja mánaða fresti voru 6 þátttakendur með stökkbreytingar sem tengjast ónæmi gegn rilpivirini, þar af voru 2 þátttakendur með K101E sem hafði bæst við og einn þátttakandi með E138E/K sem hafði bæst við frá upphafi að SVF-tímapunkti. Margfeldi breytingar (FC) fyrir rilpivirinn var yfir líffræðilegum viðmiðum hjá 7 þátttakendum og var á bilinu 2,4 til 15. 5 af 6 þátttakendum með breytingu sem tengdist ónæmi fyrir rilpivirni voru einnig með breytingar sem tengjast ónæmi gegn INSTI, N155H (n=2); Q148R; Q148Q/R+N155N/H (n=2). INSTI breyting, L74I, sáust hjá 4 af 7 þátttakendum. Integrasa-arfgerðar- og svipgerðargreining mistókst hjá einum þátttakanda og svipgerð cabotegravirs var ekki tiltæk hjá öðrum þátttakanda. Margfeldi breytinga (FC) fyrir þátttakendur sem fengu lyfið á tveggja mánaða fresti voru á bilinu 0,6 til 9,1 fyrir cabotegravir, 0,8 til 2,2 fyrir dolutegravir og 0,8 til 1,7 fyrir bictegravir.

Í hópnum sem fékk lyfið einu sinni í mánuði var hvorugur þátttakandinn í upphafi með breytingu sem tengist ónæmi gegn rilpivirni eða INSTI. Einn þátttakandi var með NNRTI breytinguna, G190Q, ásamt NNRTI fjölbreytni, V189I. Á SVF-tímapunktinum var einn þátttakandi með stökkbreytingar sem tengjast ónæmi gegn rilpivirni sem komu fram við meðferð, K101E + M230L og hinn þátttakandinn viðhélt G190Q + V189I NNRTI breytingunum ásamt V179V/I. Báðir þátttakendur sýndu skert svipgerðarnæmi fyrir rilpivirni. Báðir þátttakendur voru einnig með stökkbreytingar sem tengjast ónæmi gegn integrasahemli (INSTI), annað hvort Q148R + E138E/K eða N155N/H við SVF og einn þátttakandi var með skert næmi fyrir cabotegraviri. Hvorugur þátttakandinn var með INSTI breytinguna, L74I. Margfeldi breytinga (FC) fyrir þátttakendurna sem fengu lyfið einu sinni í mánuði var 1,8 og 4,6 fyrir cabotegravir, 1,0 og 1,4 fyrir dolutegravir, og 1,1 og 1,5 fyrir bictegravir.

Verkun og öryggi

Fullorðnir

Verkun cabotegravirs ásamt rilpivirni hefur verið metin í tveimur III. stigs slembiröðuðum, fjölsetra, opnum rannsóknum með samanburði við virkt lyf og samhliða hópum til að sýna að verkun sé ekki lakari; FLAIR (rannsókn 201584) og ATLAS (rannsókn 201585). Frumgreiningin var gerð eftir að allir þátttakendur höfðu lokið heimsókn í viku 48 eða hætt snemma í rannsókninni.

Veirufræðilega bældir sjúklingar (sem höfðu áður fengið meðferð með dolutegraviri í 20 vikur)
Í FLAIR fengu 629 HIV-1 smitaðir einstaklingar sem ekki höfðu áður fengið retróveirumeðferð meðferð sem innihélt dolutegravir, sem er integrasahemill (INSTI) í 20 vikur (annaðhvort dolutegravir/abacavir/lamivúdín eða dolutegravir ásamt 2 öðrum nukleósíðbakritahemlum ef þátttakendur voru HLA-B*5701 jákvæðir). Þátttakendum sem voru veirufræðilega bældir (HIV-1 RNA <50 eintök í hverjum ml, n=566) var síðan slembiraðað (1:1) til að fá annaðhvort cabotegravir ásamt rilpivirni eða vera áfram á núverandi retróveirumeðferð (CAR). Þátttakendur sem var slembiraðað til að fá cabotegravir ásamt rilpivirni hófu meðferð með innleiðingarskammti til inntöku þar sem gefin var ein 30 mg cabotegravir tafla ásamt einni 25 mg rilpivirin töflu á sólarhring í að minnsta kosti 4 vikur og í kjölfar þess meðferð með cabotegraviri stungulyfi (mánuður 1: 600 mg stungulyf, mánuður 2 og áfram: 400 mg stungulyf), ásamt rilpivirin stungulyfi (mánuður 1: 900 mg stungulyf, mánuður 2 og áfram: 600 mg stungulyf) í hverjum mánuði í 44 vikur til viðbótar. Þessi rannsókn var framlengd í 96 vikur.

Veirufræðilega bældir sjúklingar (stöðugir á fyrri retróveirumeðferð í að minnsta kosti 6 mánuði)
Í ATLAS var 616 þátttakendum með HIV-1 sýkingu sem áður höfðu fengið retróveirumeðferð og voru veirufræðilega bældir (í að minnsta kosti 6 mánuði) (HIV-1 RNA <50 eintök í hverjum ml) slembiraðað (1:1) til að fá annaðhvort cabotegravir ásamt rilpivirni eða vera áfram á retróveirumeðferð (CAR). Þátttakendur sem var slembiraðað til að fá cabotegravir ásamt rilpivirni hófu meðferð með innleiðingarskammti til inntöku þar sem gefin var ein 30 mg cabotegravir tafla ásamt einni 25 mg rilpivirin töflu á sólarhring í að minnsta kosti 4 vikur og í kjölfar þess meðferð með cabotegraviri stungulyfi (mánuður 1: 600 mg stungulyf, mánuður 2 og áfram: 400 mg stungulyf), ásamt rilpivirin stungulyfi (mánuður 1: 900 mg stungulyf, mánuður 2 og áfram: 600 mg stungulyf) í hverjum mánuði í 44 vikur til viðbótar. Í ATLAS fengu 50%, 17% og 33% af þátttakendum NNRTI,

próteasahemil eða integrasahemil (í sömu röð) sem þriðja meðferðarlyf í upphafi fyrir slembiröðun, og þetta var svipað milli meðferðarhópa.

Samantekin gögn

Við samantektargreiningu hópsins sem fékk cabotegravir ásamt rilpivirini voru upphafsgildi sem hér segir: miðgildi aldurs sjúklinga 38 ár, 27% voru konur, 27% voru ekki af hvíta kynþættinum, 1% voru ≥65 ára og 7% voru með CD4+ frumufjölda undir 350 frumur/mm³; þessi atriði voru svipuð milli meðferðarhópa.

Aðalendapunktur beggja rannsókna var hlutfall þátttakenda með HIV-1 RNA í plasma ≥50 eintök/ml í viku 48 (yfirlitsreiknirit (snapshot) fyrir ITT-E þýðið).

Í samantektargreiningu á lykilrannsóknunum tveimur var cabotegravir ásamt rilpivirini ekki síðra en CAR þegar horft er á hlutfall þátttakenda með HIV-1 RNA í plasma ≥50 eintök/ml (1,9% og 1,7% í sömu röð) í viku 48. Leiðréttur meðferðarmunur milli cabotegravirs ásamt rilpivirini og CAR (0,2; 95% CI: -1,4; 1,7) fyrir heildargreininguna uppfyllti viðmið um að vera ekki síðra (efri mörk 95% CI undir 4%).

Aðalendapunktur og aðrar niðurstöður í viku 48, þ.m.t. niðurstöður samkvæmt lykilþáttum í upphafi fyrir FLAIR og ATLAS eru sýndar í töflum 4 og 5.

Tafla 4 Veirufræðilegar niðurstöður eftir slembaða meðferð í FLAIR og ATLAS í viku 48 (yfirlitsgreining (snapshot))

	FLAIR		ATLAS		Samantekin gögn	
	Cabotegravir + RPV N=283	CAR N=283	Cabotegravir + RPV N=308	CAR N=308	Cabotegravir +RPV N=591	CAR N=591
HIV-1 RNA ≥50 eintök/ml† (%)	6 (2,1)	7 (2,5)	5 (1,6)	3 (1,0)	11 (1,9)	10 (1,7)
Meðferðarmunur % (95% CI)*	-0,4 (-2,8; 2,1)		0,7 (-1,2; 2,5)		0,2 (-1,4; 1,7)	
HIV-1 RNA <50 eintök/ml (%)	265 (93,6)	264 (93,3)	285 (92,5)	294 (95,5)	550 (93,1)	558 (94,4)
Meðferðarmunur % (95% CI)*	0,4 (-3,7; 4,5)		-3,0 (-6,7; 0,7)		-1,4 (-4,1; 1,4)	
Engar veirufræðilegar upplýsingar í viku 48 (%)	12 (4,2)	12 (4,2)	18 (5,8)	11 (3,6)	30 (5,1)	23 (3,9)
Ástæður						
Rannsókn/notkun rannsóknarlyfs hætt vegna aukaverkunar eða dauðsfalls (%)	8 (2,8)	2 (0,7)	11 (3,6)	5 (1,6)	19 (3,2)	7 (1,2)
Rannsókn/notkun rannsóknarlyfs hætt af öðrum ástæðum (%)	4 (1,4)	10 (3,5)	7 (2,3)	6 (1,9)	11 (1,9)	16 (2,7)
Vantar upplýsingar á þessum tímamarki, þó enn í rannsókninni (%)	0	0	0	0	0	0

* Aðlagð fyrir lagskiptingu í upphafi.

† Tekur einnig til þátttakenda sem hættu vegna skorts á verkun, hættu án þess að vera veirufræðilega bældir.

N = fjöldi þátttakenda í hverjum meðferðarhópi, CI = öryggisbil, CAR = núverandi retróveirumeðferð.

Tafla 5 Hlutfall þátttakenda með HIV-1 RNA í plasma ≥ 50 eintök/ml í viku 48 eftir lykilþáttum í upphafi (niðurstöður yfirlitsgreiningar (snapshot)).

Upphafsgildi		Samantekin gögn frá FLAIR og ATLAS	
		Cabotegravir +RPV N=591 n/N (%)	CAR N=591 n/N (%)
CD4+ í upphafi (frumur/mm³)	<350	0/42	2/54 (3,7)
	≥ 350 til <500	5/120 (4,2)	0/117
	≥ 500	6/429 (1,4)	8 / 420 (1,9)
Kyn	Karl	6/429 (1,4)	9/423 (2,1)
	Kona	5/162 (3,1)	1/168 (0,6)
Kynþáttur	Hvítur	9/430 (2,1)	7/408 (1,7)
	Svartir		
	Afríkubúar/Bandaríkjamenn af afrískum uppruna	2/109 (1,8)	3/133 (2,3)
	Asískir/aðrir	0/52	0/48
BMI	<30 kg/m ²	6/491 (1,2)	8/488 (1,6)
	≥ 30 kg/m ²	5/100 (5,0)	2/103 (1,9)
Aldur (ár)	< 50	9/492 (1,8)	8/466 (1,7)
	≥ 50	2/99 (2,0)	2/125 (1,6)
Veirulyf í upphafi við slembiröðun	PI	1/51 (2,0)	0/54
	INI	6/385 (1,6)	9/382 (2,4)
	NNRTI	4/155 (2,6)	1/155 (0,6)

BMI = líkamsþyngdarstuðull

PI = próteasahemill

INI = integrasahemill

NNRTI = bakritahemill sem ekki er nukleósíð

Í FLAIR og ATLAS rannsóknunum var meðferðarmunur eftir grunnþáttum í upphafi (fjöldi CD4+, kyn, kynþáttur, BMI, aldur, flokkur þriðja meðferðarlyfs í upphafi) sambærilegur.

Vika 96 í FLAIR

Við 96 vikur í FLAIR rannsókninni voru niðurstöðurnar í samræmi við niðurstöðurnar í viku 48. Hlutfall þátttakenda með HIV-1 RNA í plasma ≥ 50 eintök/ml í hópnum sem fékk cabotegravir ásamt rilpivirini (n=283) og í hópnum sem fékk CAR (n=283) var 3,2% og 3,2% í sömu röð (leiðréttur meðferðarmunur milli cabotegravirs ásamt rilpivirini og CAR [0,0; 95% CI: -2,9; 2,9]). Hlutfall þátttakenda með HIV-1 RNA í plasma ≥ 50 eintök/ml í hópnum sem fékk cabotegravir ásamt rilpivirini og í hópnum sem fékk CAR var 87% og 89% í sömu röð (leiðréttur meðferðarmunur milli cabotegravirs ásamt rilpivirini og CAR [-2,8; 95% CI: -8,2; 2,5]).

Vika 124 í FLAIR Beint í notkun stungulyfs samanbórið við innleiðingu með lyfi til inntöku.

Í FLAIR rannsókninni var öryggi og verkun metið í viku 124 hjá sjúklingum sem valdir voru til að skipta (í viku 100) úr abacavir/dolutegravir/lamivudin í cabotegravir ásamt rilpivirini í framhaldsfasanum. Þátttakendum var gefinn kostur á að skipta með eða án innleiðingarfasa með lyfi til inntöku og þannig fékkst hópur sem fékk innleiðingu með lyfi til inntöku (OLI) (n=121) og hópur sem fór beint í notkun stungulyfs (DTI) (n=111).

Í viku 124 var hlutfall þátttakenda með HIV-1 RNA ≥ 50 eintök/ml 0,8% í hópnum sem fékk innleiðingu með lyfi til inntöku og 0,9% í hópnum sem fór beint í notkun stungulyfs. Hlutfall veirubælingar (HIV-1 RNA <50 eintök/ml) var svipað í OLI (93,4%) og DTI (99,1%) hópnum.

Skammtur á tveggja mánaða fresti

Veirufræðilega bældir sjúklingar (stöðugir á fyrri retróveirumeðferð í að minnsta kosti 6 mánuði)

Verkun og öryggi cabotegravirs stungulyfs sem gefið er á tveggja mánaða fresti hefur verið metið í einni III. stigs (IIIb) slembaðri, fjölsetra, opinni rannsókn með samhliða hópum til að sýna að verkun sé ekki lakari, ATLAS-2M (207966). Frumgreiningin var gerð eftir að allir þátttakendur höfðu lokið heimsókn í viku 48 eða hætt snemma í rannsókninni.

Í ATLAS-2M var 1.045 HIV-1 smituðum þátttakendum sem höfðu áður fengið retróveirumeðferð og voru veirufræðilega bældir slembiraðað (1:1) til að fá cabotegravir stungulyf ásamt rilpivirin stungulyfi annaðhvort á tveggja mánaða fresti eða mánaðarlega. Þátttakendur sem voru upphaflega á meðferð sem ekki var cabotegravir/rilpivirin hófu meðferð með innleiðingarskammti til inntöku þar sem gefin var ein 30 mg cabotegravir tafla ásamt einni 25 mg rilpivirin töflu á sólarhring í að minnsta kosti 4 vikur. Þátttakendum sem var slembiraðað til að fá cabotegravir stungulyf einu sinni í mánuði (mánuður 1: 600 mg stungulyf, mánuður 2 og áfram: 400 mg stungulyf), ásamt rilpivirin stungulyfi (mánuður 1: 900 mg stungulyf, mánuður 2 og áfram: 600 mg stungulyf) fengu meðferð í 44 vikur til viðbótar. Þátttakendum sem var slembiraðað til að fá cabotegravir stungulyf á tveggja mánaða fresti (600 mg stungulyf í mánuði 1, 2, 4 og á 2 mánaða fresti eftir það) og rilpivirin stungulyf (900 mg stungulyf í mánuði 1, 2, 4 og á 2 mánaða fresti eftir það) fengu meðferð í 44 vikur til viðbótar. Fyrir slembiröðun fengu 63% þátttakenda cabotegravir ásamt rilpivirini í 0 vikur, 13% þátttakenda í 1 til 24 vikur og 24% þátttakenda í >24 vikur.

Upphafsgildi voru sem hér segir: miðgildi aldurs sjúklinga 42 ár, 27% voru konur, 27% voru ekki af hvíta kynþættinum, 4% voru ≥65 ára og 6% voru með CD4+ frumufjölda undir 350 frumur/mm³; þessi atriði voru svipuð milli meðferðarhópa.

Aðalendapunktur ATLAS-2M rannsóknarinnar var hlutfall þátttakenda með HIV-1 RNA í plasma ≥50 eintök/ml í viku 48 (yfirlitsreiknirit (snapshot) fyrir ITT-E pýðið).

Í ATLAS-2M rannsókninni var cabotegravir ásamt rilpivirini sem gefið var á tveggja mánaða fresti ekki síðra en cabotegravir og rilpivirin sem gefið var mánaðarlega þegar horft er á hlutfall þátttakenda sem höfðu HIV-1 RNA í plasma ≥50 eintök/ml (1,7% og 1,0% í sömu röð) í viku 48. Leiðréttur meðferðarmunur milli cabotegravirs ásamt rilpivirini sem gefið var á tveggja mánaða fresti og mánaðarlega (0,8; 95% CI: -0,6; 2,2) uppfyllti viðmið um að vera ekki síðra (efri mörk 95% CI undir 4%).

Tafla 6 Veirufræðilegar niðurstöður eftir slembaða meðferð í ATLAS-2M í viku 48 (yfirlitsgreining (snapshot))

	Skömmtnun á tveggja mánaða fresti	Skömmtnun einu sinni í mánuði
	N=522 (%)	N=523 (%)
HIV-1 RNA ≥ 50 eintök/ml[†] (%)	9 (1,7)	5 (1,0)
Meðferðarmunur % (95% CI)*	0,8 (-0,6; 2,2)	
HIV-1 RNA <50 eintök/ml (%)	492 (94,3)	489 (93,5)
Meðferðarmunur % (95% CI)*	0,8 (-2,1; 3,7)	
Engar veirufræðilegar upplýsingar í viku 48	21 (4,0)	29 (5,5)
Ástæður:		
Hætti í rannsókn vegna aukaverkunar eða dauðfalls (%)	9 (1,7)	13 (2,5)
Hætti í rannsókn af öðrum ástæðum (%)	12 (2,3)	16 (3,1)
Vantar upplýsingar á þessum tímapunkti, þó enn í rannsókninni (%)	0	0

* Aðlagð fyrir lagskiptingu í upphafi.

† Tekur einnig til þátttakenda sem hættu vegna skorts á verkun, hættu án þess að vera veirufræðilega bældir.

N = fjöldi þátttakenda í hverjum meðferðarhópi, CI = öryggisbil, CAR = núverandi retróveirumeðferð.

Tafla 7 Hlutfall þátttakenda með HIV-1 RNA í plasma ≥ 50 eintök/ml í viku 48 eftir lykilkþáttum í upphafi (niðurstöður yfirlitsgreiningar (snapshot)).

Upphafsgildi		Fjöldi HIV-1 RNA ≥ 50 eintök/ml/Fjöldi metinna (%)	
		Skömmtnun á tveggja mánaða fresti	Skömmtnun einu sinni í mánuði
CD4+ frumutalning í upphafi (frumur/mm ³)	<350	1/ 35 (2,9)	1/ 27 (3,7)
	350 til <500	1/ 96 (1,0)	0/ 89
	≥ 500	7/391 (1,8)	4/407 (1,0)
Kyn	Karl	4/385 (1,0)	5/380 (1,3)
	Kona	5/137 (3,5)	0/143
Kynþáttur	Hvítur	5/370 (1,4)	5/393 (1,3)
	Ekki hvítur	4/152 (2,6)	0/130
	Svartir/Bandaríkjamenn af afrískum uppruna	4/101 (4,0)	0/ 90
	Ekki svartir/Bandaríkjamenn af afrískum uppruna	5/421 (1,2)	5/421 (1,2)
BMI	<30 kg/m ²	3/409 (0,7)	3/425 (0,7)

Upphafsgildi		Fjöldi HIV-1 RNA ≥ 50 eintök/ml/Fjöldi metinna (%)	
		Skömmtun á tveggja mánaða fresti	Skömmtun einu sinni í mánuði
	$\geq 30 \text{ kg/m}^2$	6/113 (5,3)	2/98 (2,0)
Aldur (ár)	<35	4/137 (2,9)	1/145 (0,7)
	35 til <50	3/242 (1,2)	2/239 (0,8)
	≥ 50	2/143 (1,4)	2/139 (1,4)
Fyrri útsetning fyrir CAB/RPV	Engin	5/327 (1,5)	5/327 (1,5)
	1-24 vikur	3/69 (4,3)	0/68
	>24 vikur	1/126 (0,8)	0/128

BMI = líkamsþyngdarstuðull

Í ATLAS-2M rannsókninni var mismunur milli meðferða við aðalendapunkt með hliðsjón af grunneiginleikum þátttakenda (CD4+ eitifrumnafjöldi, kyn, kynþáttur, BMI, aldur og fyrri útsetning fyrir cabotegravir/rilpivirini) ekki klínískt marktækur.

Verkunarniðurstöður í viku 96 eru í samræmi við niðurstöður fyrir aðalendapunkt í viku 48. Cabotegravir stungulyf ásamt rilpivirini stungulyfi gefið á tveggja mánaða fresti er ekki síðra en cabotegravir og rilpivirini gefið mánaðarlega. Hlutfall þátttakenda með HIV-1 RNA í plasma ≥ 50 eintök/ml í viku 96 í hópnum sem fékk cabotegravir ásamt rilpivirini á tveggja mánaða fresti ($n=522$) var 2,1% og hjá hópnum sem fékk cabotegravir ásamt rilpivirini mánaðarlega ($n=523$) var 1,1% (leiðréttur meðferðarmunur milli cabotegravirs ásamt rilpivirini á tveggja mánaða fresti og mánaðarlega [1,0; 95% CI: -0,6; 2,5]). Hlutfall þátttakenda með HIV-1 RNA í plasma <50 eintök/ml í viku 96 í hópnum sem fékk cabotegravir ásamt rilpivirini á tveggja mánaða fresti var 91% og hjá hópnum sem fékk cabotegravir ásamt rilpivirini mánaðarlega var 90,2% (leiðréttur meðferðarmunur milli cabotegravirs ásamt rilpivirini á tveggja mánaða fresti og mánaðarlega [0,8; 95% CI: -2,8; 4,3]).

Verkunarniðurstöður í viku 152 eru í samræmi við niðurstöður fyrir aðalendapunkt í viku 48 og í viku 96. Cabotegravir stungulyf ásamt rilpivirini stungulyfi gefið á 2 mánaða fresti er ekki síðra en cabotegravir og rilpivirini gefið mánaðarlega. Í greiningu á meðferðarþýðinu var hlutfall þátttakenda með HIV-1 RNA í plasma ≥ 50 eintök/ml í viku 152 í hópnum sem fékk cabotegravir ásamt rilpivirini á tveggja mánaða fresti ($n=522$) 2,7% og cabotegravir ásamt rilpivirini mánaðarlega ($n=523$) var 1% (leiðréttur meðferðarmunur milli cabotegravirs ásamt rilpivirini á tveggja mánaða fresti og mánaðarlega [1,7; 95% CI: 0,1; 3,3]). Í greiningu á meðferðarþýðinu var hlutfall þátttakenda með HIV-1 RNA í plasma <50 eintök/ml í viku 152 í hópnum sem fékk cabotegravir ásamt rilpivirini á tveggja mánaða fresti 87% og cabotegravir ásamt rilpivirini mánaðarlega var 86% (leiðréttur meðferðarmunur milli cabotegravirs ásamt rilpivirini á tveggja mánaða fresti og mánaðarlega [1,5; 95% CI: -2,6; 5,6]).

Eftirágreiningar

Í fjölbreytugreiningum á sameinuðum 3. stigs rannsóknum (ATLAS á 96 vikna tímabili, FLAIR á 124 vikna tímabili og ATLAS-2M á 152 vikna tímabili) voru áhrif mismunandi þátta á hættu á CVF skoðuð. Gerð var greining á upphafsgildum veirufræðilegra einkenna og einkennum þátttakenda í upphafi og á skammtaáætlun. Fjölbreytugreining fól í sér upphafsgildi og náði yfir áætla plasmabéttni lyfja eftir upphafspunkt á staðfestum veirufræðilegum bresti (CVF) með aðhvarfslíkani með vali á breytum. Eftir alls 4.291 manna var óleiðrétt tíðni tilvika CVF 0,54 á hver 100 manna; tilkynnt var um 23 CVF (1,4% af 1.651 einstaklingi í þessum rannsóknum).

Greining á upphafspáttum sýndi að stökkbreytingar sem tengjast ónæmi fyrir rilpivirini (nýgengihlutfall (IRR) = 21,65; $p < 0,0001$), HIV-1 undirtegund A6/A1 (IRR = 12,87, $p < 0,0001$) og líkamsþyngdarstuðull (nýgengihlutfall (IRR)=1,09 á hverja 1 einingar hækkun, $p = 0,04$; IRR=3,97 af ≥ 30 kg/m², $p = 0,01$) var tengt CVF. Aðrar breytur, þar á meðal lyfjagjöf á mánaðarfresti eða á tveggja mánaða fresti, kvenkyn eða CAB/INSTI stökkbreytingar sem tengjast ónæmi höfðu engin marktæk tengsl við CVF Samsetning að minnsta kosti tveggja af eftirfarandi lykilgrunnþáttum tengd aukinni hættu á CVF: stökkbreytingar sem tengjast ónæmi fyrir rilpivirini, HIV-1 undirflokkur A6/A1 eða BMI ≥ 30 kg/m² (sjá töflu 8).

Tafla 8 Veirufræðilegar niðurstöður eftir því hvort eftirfarandi lykilþættir voru til staðar í upphafi: Rilpivirínónæmi vegna stökkbreytinga, undirflokkur A6/A1¹ og BMI ≥ 30 kg/m²

Upphafspættir (fjöldi)	Veirufræðilegur árangur (%) ²	Staðfestur veirufræðilegur brestur (CVF) (%) 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
SAMTALS (95% öryggisbil)	1.231/1.431 (86/0) 84,1%, 87,8%)	23/1.431 (1,6) ⁶ (1,0%, 2,4%)

¹ Flokkun HIV-1 undirflokka A1 eða A6 er byggð á „HIV-Sequence“ gagnasafninu frá stjórn Los Alamos National Library (júní 2020)

² Með hliðsjón af „FDA snapshot algorithm“ fyrir RNA < 50 einstök/ml. í viku 48 fyrir ATLAS, í viku 124 fyrir FLAIR, í viku 152 fyrir ATLAS-2M.

³ Skilgreint sem tvær mælingar í röð sem sýna HIV RNA ≥ 200 einstök/ml.

⁴ Jákvætt forspárgildi (PPV) $< 2\%$; Neikvætt forspárgildi (NPV) 98,5%; næmi 34,8%; sértæki 71,9%

⁵ PPV 19,3%; NPV 99,1%; næmi 47,8%; sértæki 96,7%

⁶ Greiningarmengi með öllum þekktum (non-missing) skýribreytum fyrir upphafsgildi (hjá alls 1.651 einstaklingi)

Hjá sjúklingum með minnst tvo af þessum áhættuþáttum var hlutfall þeirra sem voru með CVF hærra en hjá sjúklingum með engan eða einn áhættuþátt, CVF kom fram hjá 6/24 sjúklingum [25,0%, 95%CI (9,8%; 46,7%)] sem fengu lyfjagjöf á tveggja mánaða fresti og 5/33 sjúklingum [15,2%, 95%CI (5,1%; 31,9%)] sem fengu lyfjagjöf einu sinni í mánuði.

Millimeðferð með lyfi til inntöku ásamt annarri retróveirumeðferð

Í afturskyggnri greiningu á samanteknum upplýsingum úr 3 klínískum rannsóknum (FLAIR, ATLAS-2M og LATTE-2/rannsókn 200056) voru 29 þátttakendur sem fengu millimeðferð með lyfi til inntöku í að miðgildi 59 daga (25. og 75. hundraðsmark 53-135) ásamt retróveirumeðferð annarri en með cabotegraviri ásamt rilpivirini (önnur millimeðferð með lyfi til inntöku) meðan á meðferð með cabotegraviri ásamt langverkandi rilpivirini með inndælingu í vöðva stóð. Miðgildi aldurs þátttakenda var 32 ár, 14% voru konur, 31% voru ekki af hvítum kynþætti, 97% fengu meðferð með integrasahemli til inntöku sem aðra millimeðferð og 41% fengu bakritahemil sem ekki er núkleósíð til inntöku sem hluta af annarri milliferð (m.a. rilpivirin í 11/12 tilvikum) og 62% fengu núkleósíð bakritahemil. Þrír þátttakendur hættu þátttöku meðan á millimeðferð með lyfi til inntöku stóð eða stuttu eftir hana vegna ástæðna sem ekki tengdust öryggi. Meirihluti ($\geq 96\%$) þátttakenda viðhélt veirubælingu (HIV-1 RNA í plasma < 50 einstök/ml). Meðan á millimeðferð með öðru lyfi til inntöku stóð og á tímabilinu í kjölfar millimeðferðar með öðru lyfi til inntöku (allt að tvær inndælingar með cabotegraviri ásamt rilpivirini) kom ekkert tilvik CVF (HIV-1 RNA í plasma ≥ 200 einstök/ml) fram.

Börn

Öryggi, þol og lyfjahvörf langverkandi cabotegravirs til inndælingar ásamt langverkandi rilpivirini til inndælingar var metið hjá unglingum í yfirstandandi I./II. stigs fjölsetra, opinni rannsókn án samanburðar MOCHA (IMPAACT 2017).

Í hópi 2 í rannsókninni hættu 144 veirufræðilega bældir unglingar í CART forrannsókninni og fengu cabotegravir 30 mg töflu og rilpivirin 25 mg töflu einu sinni á dag í minnst 4 vikur og síðan cabotegravir inndælingu í vöðva á 2 mánaða fresti (mánuð 1 og 2: 600 mg, og síðan 600 mg á 2 mánaða fresti) og rilpivirin með inndælingu í vöðva (mánuð 1 og 2: 900 mg, og síðan 900 mg á 2 mánaða fresti).

Við upphaf var miðgildi aldurs hjá þátttakendum 15,0 ár, miðgildi þyngdar var 48,5 kg (á bilinu: 35,2; 100,9), miðgildi BMI var 19,5 kg/m² (á bilinu: 16,0; 34,3), 51,4% voru konur, 98,6% voru ekki hvítir og 4 þátttakendur voru með CD4+ frumufjölda undir 350 frumum í mm³.

Undirmarkmið var veiruhamlandi virkni sem var metin hjá 139 af þeim 144 þátttakendum (96,5%) (yfirlitsreiknirit (snapshot)) sem voru áfram veirufræðilega bældir (HIV-1 RNA gildi í plasma <50 eintök/ml) í viku 24.

Lyfjastofnun Evrópu hefur frestað kröfu um að lagðar séu fram niðurstöður úr rannsóknum á cabotegravir filmuhúðuðum töflum og langverkandi forðadreifu, stungulyfi hjá einum eða fleiri undirhópum barna við meðferð HIV-1 sýkingar. Sjá kafla 4.2 um notkun hjá börnum.

5.2 Lyfjahvörf

Fullorðnir

Lyfjahvörf cabotegravirs eru svipuð hjá heilbrigðum einstaklingum og HIV-smituðum. Breytileiki lyfjahvarfa cabotegravirs er í meðallagi mikill. Í I. stigs rannsóknum á heilbrigðum einstaklingum var hlutfall „milli-einstaklinga“ fráviksstuðuls (CVb%) fyrir AUC, C_{max} og C_{tau} á bilinu 26 til 34% í rannsóknum hjá heilbrigðum þátttakendum og á bilinu 28 til 56% í rannsóknum hjá HIV-1 smituðum þátttakendum. Breytileiki hjá hverjum einstaklingi (CVw%) er minni en breytileiki á milli einstaklinga.

Tafla 9 Lyfjahvarfabreytur eftir inntöku cabotegravirs einu sinni á sólarhring hjá fullorðnum þátttakendum

Skömmtunarfasi	Skammtaáætlun	Margfeldismeðaltal (5.; 95. hundraðshlutamark) ^a		
		AUC _(0-tau) ^b (míkróg•klst./ml)	C _{max} (míkróg/ml)	C _{tau} (míkróg/ml)
Innleiðing með lyfi til inntöku ^c	30 mg einu sinni á sólarhring	145 (93,5; 224)	8,0 (5,3; 11,9)	4,6 (2,8; 7,5)

^a Lyfjahvarfabreytur byggðar á samanteknu einstaklingsbundnu eftirámati úr FLAIR og ATLAS rannsóknum úr þýðislíkani á lyfjahvörfum cabotegravirs (n=581)

^b tau er tímalengd milli skammta: 24 klst. fyrir inntöku.

^c Lyfjahvarfabreytur fyrir innleiðingu með lyfi til inntöku miða við jafnvægi (steady state).

Frásog

Cabotegravir frásogast hratt eftir inntöku, T_{max} er að miðgildi við 3 klst. eftir inntöku þegar um töflur er að ræða. Jafnvægi (steady-state) lyfjahvarfa er náð eftir 7 daga þegar lyfið er tekið einu sinni á sólarhring.

Cabotegravir má taka með eða án matar. Fæða eykur frásog cabotegravirs. Aðgengi cabotegravirs er óháð innihaldi máltíðar: fituríkar máltíðir hækkuðu AUC fyrir cabotegravir_(0-∞) um 14% og C_{max} jókst um 14% samanborið við þegar lyfið er tekið á fastandi maga. Þessi aukning hefur ekki klínísku þýðingu.

Nýting cabotegravirs hefur ekki verið ákvörðuð.

Dreifing

Samkvæmt *in vitro* gögnum er próteinbinding cabotegravirs í plasma hjá mönnum mikil (>99%). Í kjölfar gjafar taflna var meðaltal dreifingarrúmmáls (V_z/F) í plasma 12,3 l. Hjá mönnum var mat á V_c/F cabotegravirs í plasma 5,27 l og V_p/F var 2,43 l. Þetta mat á rúmmáli, ásamt því að aðgengi er talið vera mikið, bendir til þess að cabotegravir dreifist að einhverju leyti í utanfrumuvökva.

Cabotegravir er til staðar í kynfærum kvenna og karla. Í kjölfar stakrar 400 mg inndælingar í vöðva var hlutfall milli vefja í leghálsi og leggöngum annars vegar og í plasma hins vegar að miðgildi á bilinu 0,16 til 0,28, og hlutfall milli vefja í endaparmi annars vegar og í plasma hins vegar var að miðgildi $\leq 0,08$, fjórum, átta og tólf vikum eftir skömmtun.

Cabotegravir er til staðar í heila-mænuvökva. Hjá HIV-smituðum einstaklingum ($n=16$) sem fengu meðferð með cabotegravir stungulyfi ásamt rilpivirin stungulyfi var miðgildi hlutfalls cabotegravirs milli heila- og mænuvökva annars vegar og plasma hinsvegar 0,003 (bil: 0,002 til 0,004) einni viku eftir gjöf langverkandi cabotegravir stungulyfs (á 4 vikna fresti eða 8 vikna fresti) við jafnvægi. Í samræmi við meðferðarþéttni cabotegravirs í heila- og mænuvökva var HIV-1 RNA í heila- og mænuvökva ($n=16$) <50 eintök/ml hjá 100% þátttakenda og <2 eintök/ml hjá 15/16 þátttakendum (94%). Á sama tímapunkti var HIV-1 RNA í plasma ($n=18$) <50 eintök/ml hjá 100% þátttakenda og <2 eintök/ml hjá 12/18 þátttakendum (66,7%).

Cabotegravir var ekki hvarfefni OATP1B1, OATP2B1, OATP1B3 eða OCT1 *in vitro*.

Umbrot

Cabotegravir umbrotar aðallega fyrir tilstilli UGT1A1 og að litlu leyti UGT1A9. Cabotegravir er ríkjandi efnasamband í blóðrás og stendur fyrir >90% af heildarmagni geislakols í plasma. Eftir inntöku hjá mönnum fer brotthvarf cabotegravirs aðallega fram með efnaskiptum, brotthvarf óbreytts cabotegravirs um nýru er lítið (<1% af skammtinum). Fjórutíu og sjö prósent af heildarskammti til inntöku er skilinn út sem óbreytt cabotegravir í hægðum. Ekki er vitað hvort þetta tengist að öllu leyti eða hluta lyfi sem ekki hefur frásogast eða útskilnaði glúkúróníðsamtengingar með galli, sem getur umbrotnað frekar og myndað upphaflega lyfið í þörmum. Cabotegravir var til staðar í gallsýnum frá skeifugörm. Glúkúróníð-umbrotsefnið var einnig til staðar í sumum, en ekki öllum, gallsýnum frá skeifugörm. Tuttugu og sjö prósent af heildarskammti til inntöku skiljast út í þvagi, aðallega sem glúkúróníð-umbrotsefnið (75% af geislavirkum skammti í þvagi, 20% af heildarskammti).

Cabotegravir er ekki klínískt marktækur hemill á eftirfarandi ensím og flutningsprótein: CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4, UGT1A1, UGT1A3, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9, UGT2B4, UGT2B7, UGT2B15 og UGT2B17, P-gp, BCRP, BSEP, OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3, MATE 1, MATE 2-K, MRP2 eða MRP4.

Brotthvarf

Meðaltal lokahelmingunartíma brotthvarfs cabotegravirs er 41 klst. og úthreinsun (CL/F) er 0,21 l/klst.

Fjölbreytni

Í safngreiningu á rannsóknum á heilbrigðum þátttakendum og HIV-smituðum þátttakendum voru þátttakendur með UGT1A1 arfgerðir sem leiða til lélegra umbrota cabotegravirs með 1,3-falda til 1,5-falda meðalhækkun á AUC, C_{max} og C_{tau} cabotegravirs við jafnvægi samanborið við þátttakendur með arfgerðir sem tengjast eðlilegum umbrotum með UGT1A1. Þessi munur er ekki talinn klínískt marktækur. Ekki er þörf á skammtaöðlun hjá þátttakendum með UGT1A1 fjölbreytni.

Sérstakir sjúklingahópar

Kyn

Lyfjahvarfagreiningar á þýði leiddu ekki í ljós klínískt marktæk áhrif kyns á útsetningu fyrir cabotegraviri og því er ekki þörf á skammtaöðlun á grundvelli kyns.

Kynþáttur

Lyfjahvarfagreiningar á þýði leiddu ekki í ljós klínískt marktæk áhrif kynþáttar á útsetningu fyrir cabotegraviri og því er ekki þörf á skammtaaðlögun á grundvelli kynþáttar.

Líkamsþyngdarstuðull (BMI)

Lyfjahvarfagreiningar á þýði leiddu ekki í ljós klínískt marktæk áhrif BMI á útsetningu fyrir cabotegraviri og því er ekki þörf á skammtaaðlögun á grundvelli BMI.

Aldraðir

Lyfjahvarfagreiningar cabotegravirs á þýði leiddu ekki í ljós klínískt marktæk áhrif aldurs á útsetningu fyrir cabotegraviri. Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um lyfjahvörf cabotegravirs hjá einstaklingum >65 ára.

Skert nýrnastarfsemi

Ekki kom fram klínískt mikilvægur munur á lyfjahvörfum milli einstaklinga með verulega skerta nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun ≥ 15 til <30 ml/mín. sem voru ekki í skilun) og heilbrigðra einstaklinga. Ekki er þörf á skammtaaðlögun hjá sjúklingum með vægt skerta, meðalskerta eða alvarlega skerta nýrnastarfsemi (ekki í skilun). Cabotegravir hefur ekki verið rannsakað hjá sjúklingum í skilun.

Skert lifrastarfsemi

Ekki kom fram klínískt mikilvægur munur á lyfjahvörfum milli einstaklinga með miðlungsmikla skerðingu á lifrastarfsemi og heilbrigðra einstaklinga. Ekki þarf að aðlagja skammta hjá sjúklingum með væga til miðlungsmikla skerðingu á lifrastarfsemi (Child-Pugh flokkur A eða B). Áhrif alvarlegrar skerðingar á lifrastarfsemi (Child-Pugh flokkur C) á lyfjahvörf cabotegravirs hafa ekki verið rannsökuð.

Börn

Lyfjahvarfaherminun á þýði sýndi ekki fram á klínískan mun á útsetningu hjá þátttakendum á unglingaldri (a.m.k. 12 ára og sem vega 35 kg eða meira) og HIV-1 sýktum og ósýktum fullorðnum þátttakendum í þróunaráætlun fyrir cabotegravir, þess vegna er ekki þörf á skammtaaðlögun hjá unglingum sem vega ≥ 35 kg.

Tafla 10 Lyfjahvarfabreytur eftir inntöku cabotegravirs einu sinni á sólarhring, hjá unglingum sem tóku þátt á aldrinum 12 ára og yngri en 18 ára (≥ 35 kg)

Skömmtunarfasi	Skammtaáætlun	Margfeldismeðaltal (5.; 95. hundraðshlutamark) ^a		
		AUC _(0-tau) ^b (míkróg•klst./ml)	C _{max} (míkróg/ml)	C _{tau} (míkróg /ml)
Innleiðing með lyfi til inntöku ^c	30 mg einu sinni á sólarhring	203 (136; 320)	11 (7,4; 16,6)	6,4 (4,2; 10,5)

^a Gildi lyfjahvarfabreyta voru byggð á einstaklingsbundnu eftirámati á þýðislíkani á lyfjahvörfum bæði hjá HIV-1 sýktum unglingum (n = 147) sem vógu 35,2-98,5 kg og HIV-1 ósýktum unglingum (n = 62) sem vógu 39,9–167 kg.

^b tau er tímalengd milli skammta: 24 klst. fyrir inntöku;

^c Lyfjahvarfabreytur fyrir innleiðingu á lyfi til inntöku miða við jafnvægi.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Krabbameinsvaldandi og stökkbreytandi áhrif

Cabotegravir hafði hvorki stökkbreytandi né litningasundrandi áhrif í *in vitro* prófum á bakteríum og ræktuðum spendýrafrumum og örkjarnaprófum hjá nagdýrum *in vivo*. Cabotegravir var ekki krabbameinsvaldandi í langtímarannsóknum hjá músunum og rottum.

Rannsóknir á eiturverkunum á æxlun

Engin áhrif komu fram á frjósemi hjá karl- eða kvenrottum sem fengu allt að 1.000 mg/kg/dag cabotegravir til inntöku (>20-föld útsetning hjá mönnum við ráðlagðan hámarksskammt).

Í rannsóknum á þroska fósturvísis og fósturs voru engin skaðleg áhrif á þroska eftir gjöf cabotegravirs til inntöku hjá ungafullum kaninum, allt að skammtinum 2.000 mg/kg/dag sem hafði eiturhrif á móður (0,66-föld útsetning hjá mönnum við ráðlagðan hámarksskammt) eða ungafullum rottum við skammta allt að 1.000 mg/kg/dag (>30-föld útsetning hjá mönnum við ráðlagðan hámarksskammt). Hjá rottum komu fram breytingar á vexti fósturs (minnkuð líkamsþyngd) við 1.000 mg/kg/dag. Rannsóknir á ungafullum rottum sýndu að cabotegravir fer yfir fylgju og getur fundist í fósturvef.

Í rannsóknum á rottum fyrir og eftir got olli cabotegravir í endurteknum skömmtum seinkun á goti og aukningu á fjölda andvana unga í goti og dauða nýgotinna unga við 1.000 mg/kg/dag (>30-föld útsetning hjá mönnum við ráðlagðan hámarksskammt). Við lægri skammt, 5 mg/kg/dag (u.þ.b. 10-föld útsetning hjá mönnum við ráðlagðan hámarksskammt) tengdist cabotegravir ekki seinkun gots eða dauða nýgotinna unga. Í rannsóknum á kaninum og rottum hafði keisaraskurður engin áhrif á lifun. Með hliðsjón af útsetningarhlutfalli er þýðing þessa fyrir menn óþekkt.

Eiturverkanir eftir endurtekna skammta

Áhrif daglegrar meðferðar í langan tíma með stórum skömmtum af cabotegraviri hafa verið metin í rannsóknum á eiturverkunum eftir endurtekna skammta til inntöku hjá rottum (26 vikur) og öpum (39 vikur). Engar lyfjatengdar aukaverkanir komu fram hjá rottum sem fengu cabotegravir til inntöku í skömmtum allt að 1.000 mg/kg/dag eða öpum sem fengu allt að 500 mg/kg/dag.

Í 14 daga og 28 daga rannsókn á eiturverkunum hjá öpum komu fram áhrif í meltingarvegi (þyngdartap, uppköst, lausar/vatnskenndar hægðir og miðlungsmikil til alvarleg ofþornun) og um var að ræða afleiðingar af staðbundinni lyfjagjöf en ekki almennar eiturverkanir.

Í 3 mánaða rannsókn á rottum komu engar aukaverkanir fram og engin ný eiturhrif á marklíffæri (við útsetningu > 30-föld útsetning hjá mönnum við ráðlagða hámarksskammtinn 400 mg með inndælingu í vöðva (i.m.)) þegar cabotegravir var gefið með inndælingu undir húð (s.c.) einu sinni í mánuði (allt að 100 mg/kg/skammt); i.m. einu sinni í mánuði (allt að 75 mg/kg/skammt) eða s.c. einu sinni í viku (100 mg/kg/skammt).

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Töflukjarni

Laktósaeinhýdrat
Örkristallaður sellulósi (E460)
Hypromelloosi (E464)
Natríumsterkjuglýkólat
Magnesium sterat

Töfluhúð

Hypromelloosi (E464)
Títantvíoxíð (E171)
Makrógól (E1521)

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymslupól

5 ár

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

6.5 Gerð íláts og innihald

Hvít HDPE glös lokuð með barnaöryggisloki úr pólýprópýleni, með pólýetýlen hitainnsiglislagi. Hvert glas inniheldur 30 filmuhúðaðar töflur.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/20/1481/001

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 17. desember 2020

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <https://www.ema.europa.eu>.

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR
LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á,
AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI
OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

Stungulyf, forðadreifa

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

Filmuhúðaðar töflur

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

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem er ábyrgur fyrir lokasamþykkt viðkomandi lotu skal koma fram í prentuðum fylgiseðli.

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

• Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

Markaðsleyfishafi skal leggja fram fyrstu samantektina um öryggi lyfsins innan 6 mánaða frá útgáfu markaðsleyfis.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

• Áætlun um áhættustjórnun

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmarkun áhættu) næst.
- Viðbótaraðgerðir til að lágmarka áhættu

- **Skylda til aðgerða eftir útgáfu markaðsleyfis**

Markaðsleyfishafi skal ljúka eftirfarandi innan tilgreindra tímamarka:

Lýsing	Tímamörk
Markaðsleyfishafi mun framkvæma framskyggna ferilrannsókn (COMBINE-2 rannsókn) til að safna gögnum frá sjúklingum í þeim tilgangi að meta klínísku verkun, meðferðarhaldni, endingu og stöðvun eftir að langvirk cabotegravir og rilpivirin meðferðaráætlun hefur verið hafin. Í rannsókninni verður einnig fylgst með ónæmi og svörun við síðari retróveirumeðferðir hjá sjúklingum sem skiptu úr langvirkri cabotegravir og rilpivirin meðferð yfir í aðra meðferð. Markaðsleyfishafi mun skila inn bráðabirgðarannsóknarniðurstöðum árlega og lokaniðurstöðum rannsóknarinnar í september 2026.	September 2026
Markaðsleyfishafi mun framkvæma fimm ára áhorfsrannsókn á notkun lyfsins (drug utilisation study) í raunheimi. Þessi ferilrannsókn án íhlutunar mun hafa það að markmiði að skilja betur sjúklingaþýðið sem fær langvirka cabotegravir inndælingu og/eða meðferðir sem innihalda rilpivirin langvirka inndælingu í hefðbundnu klínísku verklagi. Rannsóknin mun meta notkunarmynstur, meðferðarhaldni og klínísku verkun eftir markaðssetningu fyrir þessar meðferðaráætlanir og fylgst verður með ónæmi meðal þeirra sem fá veirufræðilegan brest og gögn eru til um ónæmisprófanir. Markaðsleyfishafi mun skila inn bráðabirgðarannsóknarniðurstöðum árlega og lokaniðurstöðum áhorfsrannsóknarinnar á notkun lyfsins í september 2026.	September 2026

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEÐILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**ASKJA - 400 MG STUNGULYF****1. HEITI LYFS**

Vocabria 400 mg stungulyf, forðadreifa
cabotegravir

2. VIRK(T) EFNI

Hvert hettuglas inniheldur 400 mg cabotegravir.

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur einnig: mannítól, pólýsorbit 20, makrógól og vatn fyrir stungulyf.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stungulyf, forðadreifa

Innihald: 1 hettuglas

1 millistykki fyrir hettuglas

1 sprauta

1 inndælingarnál

2 ml

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Opnist hér

Til notkunar í vöðva

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Má ekki frjósa

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/20/1481/002

13. LOTUNÚMER

Lot:

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur.

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM**SPJALDI Á BAKHLIÐ 400 MG STUNGULYF****1. HEITI LYFS**

Vocabria 400 mg stungulyf, forðadreifa
cabotegravir

2. VIRK(T) EFNI**3. HJÁLPAREFNI****4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

2 ml

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið notkunarleiðbeiningarnar áður en Vocabria er undirbúið
Til notkunar í vöðva.

**6. SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ****7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ, EF MEÐ ÞARF****8. FYRNINGARDAGSETNING****9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI****10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA
ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á****11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA****12. MARKAÐSLEYFISNÚMER****13. LOTUNÚMER**

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI
--

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

MERKIMIÐI Á HETTUGLAS - 400 MG STUNGULYF

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Vocabria 400 mg stungulyf, forðadreifa
cabotegravir
i.m.

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

2 ml

6. ANNAD

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**ASKJA - 600 MG STUNGULYF****1. HEITI LYFS**

Vocabria 600 mg stungulyf, forðadreifa
cabotegravir

2. VIRK(T) EFNI

Hvert hettuglas inniheldur 600 mg cabotegravir.

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur einnig: mannítól, pólýsorbit 20, makrógól og vatn fyrir stungulyf.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stungulyf, forðadreifa

Innihald: 1 hettuglas

1 millistykki fyrir hettuglas

1 sprauta

1 inndælingarnál

3 ml

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Opnist hér

Til notkunar í vöðva

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Má ekki frjósa

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/20/1481/003

13. LOTUNÚMER

Lot:

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur.

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM**SPJALDI Á BAKHLIÐ 600 MG STUNGULYF****1. HEITI LYFS**

Vocabria 600 mg stungulyf, forðadreifa
cabotegravir

2. VIRK(T) EFNI**3. HJÁLPAREFNI****4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

3 ml

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið notkunarleiðbeiningarnar áður en Vocabria er undirbúið
Til notkunar í vöðva.

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ****7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF****8. FYRNINGARDAGSETNING****9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI****10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA
ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á****11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA****12. MARKAÐSLEYFISNÚMER****13. LOTUNÚMER**

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI
--

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

MERKIMIÐI Á HETTUGLAS - 600 MG STUNGULYF

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Vocabria 600 mg stungulyf, forðadreifa
cabotegravir
i.m.

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

3 ml

6. ANNAD

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**ASKJA - TÖFLUR****1. HEITI LYFS**

Vocabria 30 mg filmuhúðaðar töflur
cabotegravir

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 30 mg cabotegravir (sem natríum).

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur laktósaeinhýdrat (sjá fylgiseðil)

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

30 töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA
ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/20/1481/001

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

vocabria

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á þakkingunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM**MERKIMIÐA Á GLASI - TÖFLUR****1. HEITI LYFS**

Vocabria 30 mg filmuhúðaðar töflur
cabotegravir

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 30 mg cabotegravir (sem natríum).

3. HJÁLPAREFNI**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

30 töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA
ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á****11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

ViiV Healthcare BV

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/20/1481/001

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI
--

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

B. FYLGISEÐILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

Vocabria 400 mg stungulyf, forðadreifa cabotegravir

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Allir geta hjálpað til við þetta með því að tilkynna aukaverkanir sem koma fram. Aftast í kafla 4 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Látið lækinn eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Vocabria og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Vocabria
3. Hvernig Vocabria stungulyf er gefið
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Vocabria
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Vocabria og við hverju það er notað

Vocabria stungulyf inniheldur virka efnið cabotegravir. Cabotegravir tilheyrir flokki retróveirulyfja sem kallast *integrásahemlar (INI)*.

Vocabria stungulyf er notað til meðferðar á HIV (HIV-veiru) sýkingu hjá fullorðnum og unglingum (a.m.k. 12 ára og sem vega minnst 35 kg) sem eru einnig á meðferð með retróveirulyfi sem kallast *rilpivirin* og þegar stjórn hefur náðst á HIV-1 sýkingu.

Vocabria stungulyf er ekki lækning við HIV-sýkingu; það heldur niðri fjölda veira í líkamanum. Þetta hjálpar við að halda fjölda CD4 frumna í blóðinu stöðugum. CD4-frumur eru tegund hvítra blóðkorna sem gegna mikilvægu hlutverki við að verjast sýkingum.

Vocabria stungulyf er alltaf gefið ásamt öðru stungulyfi sem er retróveirulyf og kallast *rilpivirin stungulyf*. Sjá frekari upplýsingar um *rilpivirin* í fylgiseðli lyfsins.

2. Áður en byrjað er að nota Vocabria

Ekki má nota Vocabria stungulyf

- ef þú hefur einhvern tíma fengið alvarleg útbrot á húð, húðflögnun, blöðrur og/eða sár í munni.
- ef um er að ræða **ofnæmi** fyrir cabotegraviri eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).
- ef þú tekur eitthvert þessara lyfja þar sem að þau geta haft áhrif á virkni Vocabria:
 - **carbamazepin, oxcarbazepin, phenytoin, phenobarbital** (lyf við flogaveiki og til að koma í veg fyrir köst).
 - **rifampicin** eða **rifapentin** (lyf við ákveðnum bakteríusýkingum svo sem berklum).

➔ **Leitaðu ráða hjá læknum** ef þú heldur að þetta eigi við um þig.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Alvarleg húðviðbrögð:

Örsjaldan hefur verið greint frá alvarlegu húðviðbrögðunum Steven-Johnson heilkenni og húðþekjudrepslosi í tengslum við notkun Vocabria. Hætta á notkun Vocabria og leita tafarlaust til læknis ef einkenni sem tengjast þessum alvarlegu húðviðbrögðum koma fram.

➔ **Lestu upplýsingarnar** í kafla 4 í fylgiseðlinum („Hugsanlegar aukaverkanir“).

Ofnæmisviðbrögð

Vocabria inniheldur cabotegravir sem er integrasahemill. Integrasahamlar m.a. cabotegravir geta valdið alvarlegum ofnæmisviðbrögðum. Þú þarft að vita hver einkennin eru til að geta borið kennsl á þau á meðan á meðferð með Vocabria stendur.

➔ **Lestu upplýsingarnar** í kafla 4 í þessum fylgiseðli.

Lifrarsjúkdómar, þar á meðal lifrabólga B og/eða C

Segðu læknum frá því ef þú ert með eða hefur verið með lifrarsjúkdóm, þar á meðal lifrabólgu B og/eða C. Læknirinn gæti metið alvarleika lifrarsjúkdómsins áður en þú byrjar að nota Vocabria.

Vertu á varðbergi gagnvart mikilvægum einkennum

Sumir sem fá lyf við HIV-sýkingu fá aðra sjúkdóma sem geta verið alvarlegir.

Þú þarft að vita um mikilvæg einkenni til að geta borið kennsl á þau á meðan þú færð Vocabria. Þau eru m.a.:

- einkenni sýkinga
- einkenni lifraskemmda.

➔ **Lestu upplýsingarnar** í kafla 4 í þessum fylgiseðli („Hugsanlegar aukaverkanir“).

Ef þú færð einhver einkenni um sýkingu eða lifraskemmdir:

➔ **Leitaðu tafarlaust til læknis.** Ekki taka önnur lyf við sýkingunni án þess að leita ráða hjá læknum.

Reglulegar læknisheimsóknir eru mikilvægar

Það er mikilvægt að þú **mætir í tímann sem þú átt pantaðan** til að fá Vocabria stungulyfið, til að hafa stjórn á HIV-sýkingunni og koma í veg fyrir að sjúkdómurinn versni. Láttu læknum vita ef þú ert að hugsa um að hætta meðferð. Ef þú færð Vocabria stungulyfið of seint eða þú hættir að fá Vocabria, þarftu að taka inn önnur lyf til meðferðar við HIV-sýkingu og til að minnka hættu á því að veiran myndi ónæmi.

Vocabria stungulyf er forðalyf. Ef þú hættir meðferð getur lítið magn af cabotegraviri (virka efnið í Vocabria) setið eftir í líkamanum í allt að 12 mánuði eða lengur eftir síðustu inndælingu. Þetta litla magn af cabotegravir mun ekki verja þig gegn veirunni og veiran getur myndað ónæmi. Þú verður að byrja á annarri HIV-meðferð innan eins mánaðar frá síðustu Vocabria inndælingu ef þú fékkst mánaðarlegar inndælingar og innan tveggja mánaðar frá síðustu Vocabria inndælingu ef þú fékkst inndælingu annan hvern mánuð.

Börn og unglingar

Lyfið er ekki ætlað börnum yngri en 12 ára eða unglingum sem vega minna en 35 kg, þar sem það hefur ekki verið rannsakað hjá þessum sjúklingum.

Notkun annarra lyfja samhliða Vocabria stungulyfi

Látið læknum vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð, þetta á einnig við um önnur lyf sem keypt eru án lyfseðils.

Vocabria má ekki nota ásamt sumum öðrum lyfjum. (sjá „Ekki má nota Vocabria stungulyf“ fyrir í kafla 2).

Sum lyf geta haft áhrif á hvernig Vocabria virkar eða auka líkur á **aukaverkunum**. Vocabria getur einnig haft áhrif á hvernig sum önnur lyf virka.

Láttu lækinn vita ef þú tekur:

- **rifabutin** (við ákveðnum bakteríusýkingum eins og berklum).
- ➔ **Láttu lækinn eða lyfjafræðinginn vita** ef þú tekur þetta lyf. Læknirinn getur ákveðið að auka eftirlit.

Meðganga og brjóstagjöf

Við meðgöngu, brjóstagjöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð:

- ➔ **Leitaðu ráða hjá læknum** áður en þú færð Vocabria stungulyf

Meðganga

- **Ekki er mælt með Vocabria á meðgöngu.** Ef þörf er á getur læknirinn metið ávinning fyrir þig og áhættu fyrir barnið ef þú færð Vocabria stungulyf á meðgöngu. **Ráðfærðu þig við lækinn fyrst** ef þungun er fyrirhuguð
- Ef þú verður þunguð skaltu ekki hætta að mæta til að fá Vocabria stungulyfið án þess að ræða við lækinn.

Brjóstagjöf

Ekki er mælt með brjóstagjöf hjá konum með HIV þar sem HIV-smit getur borist til barnsins með brjóstamjólkinni.

Ekki er vitað hvort innihaldsefni Vocabria berast í brjóstamjólk. Hinsvegar er mögulegt að cabotegravir berist í brjóstamjólk í allt að 12 mánuði eða lengur eftir síðustu Vocabria inndælingu.

Ef þú ert með barn á brjósti eða íhugar brjóstagjöf átt þú að **ræða það við lækinn eins fljótt og auðið er.**

Akstur og notkun véla

Vocabria getur valdið sundli og öðrum aukaverkunum sem skerða árvekni þína.

- ➔ **Ekki aka eða nota vélar** nema vera viss um að þú finnir ekki fyrir þessum áhrifum.

3. Hvernig nota á Vocabria stungulyf

Þú færð Vocabria **sem inndælingu**, annaðhvort einu sinni í mánuði eða einu sinni á 2 mánaða fresti, ásamt öðru stungulyfi sem kallast rilpivirin. Læknirinn lætur þig hafa skömmtnaráætlun.

Hjúkrunarfræðingur eða læknir mun gefa þér Vocabria með inndælingu í rassvöðva (*stungulyf til notkunar í vöðva (i.m.)*).

- **Þegar þú byrjar á meðferð** með Vocabria getur þú og læknirinn ákveðið annaðhvort að hefja meðferð með cabotegravir töflum eða hefja meðferð strax með Vocabria stungulyfi: Ef þú ákveður að hefja meðferð með töflum gefur læknirinn þér fyrirmæli um:
 - að taka inn eina 30 mg Vocabria töflu og eina 25 mg rilpivirin töflu einu sinni á sólarhring í um það bil **einn mánuð**
 - eftir það, færðu **inndælingu mánaðarlega eða á 2 mánaða fresti.**

Þessi fyrsti mánuður með Vocabria og rilpivirin töflum er kallaður **innleiðingartímabil** með lyfi til inntöku. Það gerir lækni þínum kleift að meta hvort það sé við hæfi að hefja inndælingu.

Skömmtunaráætlun fyrir mánaðarlega skömmtun.

	Hvenær	
Hvaða lyf	Fyrsta inndæling	Önnur inndæling mánaðarlega
Vocabria	600 mg inndæling	400 mg inndæling mánaðarlega
Rilpivirin	900 mg inndæling	600 mg inndæling mánaðarlega

Skömmtunaráætlun fyrir skammt á 2 mánaða fresti.

Hvaða lyf	Hvenær	
	Einn mánuður á milli fyrstu og annarrar inndælingar	Þriðja inndæling á 2 mánaða fresti
Vocabria	600 mg inndæling	600 mg inndæling á 2 mánaða fresti
Rilpivirin	900 mg inndæling	900 mg inndæling á 2 mánaða fresti

Ef þú missir úr Vocabria inndælingu

➔ **Hafðu tafarlaust samband við lækni** til að panta nýjan tíma

Það er mikilvægt að þú mætir í tímann sem þú átt pantaðan til að fá inndælingu til að hafa stjórn á HIV-sýkingunni og koma í veg fyrir að sjúkdómurinn versni. Leitaðu ráða hjá læknum ef þú ert að hugsa um að hætta meðferð.

Ráðfærðu þig við lækni ef þú heldur að þú getir ekki fengið Vocabria inndælinguna á hefðbundnum tíma. Læknir getur mælt með því að þú fái Vocabria töflur eða aðra HIV-meðferð í staðinn, þar til þú getur fengið Vocabria inndælinguna.

Ef þér er gefinn of stór skammtur af Vocabria stungulyfi

Þar sem lækni eða hjúkrunarfræðingur gefur þér lyfið er ólíklegt að þú fái of stóran skammt. Talaðu við lækni eða hjúkrunarfræðinginn ef þú hefur áhyggjur.

Ekki hætta notkun Vocabria stungulyfs án þess að fá ráðleggingar frá læknum.

Haltu áfram meðferð með Vocabria stungulyf eins lengi og lækni mælir með því. Ekki hætta nema lækni ráðleggi það. Ef þú hættir verður lækni að hefja aðra HIV-meðferð innan eins mánaðar eftir síðustu Vocabria inndælinguna ef þú varst á mánaðarlegum skammti og innan tveggja mánaða frá síðustu Vocabria inndælingu ef þú fékkst inndælingu annan hvern mánuð, til að minnka líkurnar á því að veiran myndi ónæmi.

Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Hætta á notkun Vocabria og leita tafarlaust til læknis ef einhver eftirfarandi einkenna koma fram:

- Rauðleitir, skotskífulaga eða hringlaga flekkir, sem ekki eru upphleyptir, á bóknum, oft með blöðrumyndun í miðjunni, húðflögnun, sárur í munni, hálsi, nefi, kynfærum og augum. Hiti og flensulík einkenni (Stevens-Johnson heilkenni, húðþekjudrepslos) geta verið undanfari þessara alvarlegu húðútbrot. Þessi alvarlegu húðviðbrögð koma örsjaldan fyrir (geta komið fyrir hjá **allt að 1 af hverjum 10.000** einstaklingum).

Ofnæmisviðbrögð

Vocabria inniheldur cabotegravir sem er integrasahemill. Integrasahamlar m.a. cabotegravir geta valdið alvarlegum ofnæmisviðbrögðum.

Ef þú færð einhver af eftirfarandi einkennum:

- húðviðbrögð (útbrot, ofsakláði)
- háan hita
- orkuleysi (þreyta)
- bólgu, stundum í andliti eða munni (ofsabjúgur), sem veldur öndunarerfiðleikum
- vöðva- eða liðverki.

➔ **Leitaðu tafarlaust til læknis.** Læknirinn getur ákveðið að láta rannsaka lifur, nýru eða blóð og gæti sagt þér að hætta að nota Vocabria.

Mjög algengar aukaverkanir

Geta komið fyrir hjá **fleiri en 1 af hverjum 10** einstaklingum:

- höfuðverkur
- viðbrögð á stungustað. Í klínískum rannsóknum voru þau almennt væg til miðlungsmikil og fækkaði með tímanum. Meðal einkenna eru:
 - mjög algengar: verkur (sem í mjög sjaldgæfum tilfellum getur komið fram sem tímabundnir erfiðleikar við gang) og óþægindi, harður hnúður
 - algengar: roði, kláði, bólga, hiti, mar (sem getur falið í sér litabreytingar eða söfnun á blóði undir húðinni)
 - Sjaldgæfar: dofi, minniháttar blæðing, ígerð (myndun graftar) eða húðbeðsbólga (hiti, bólga eða roði).
- hiti, sem getur komið fram innan viku frá inndælingu.

Algengar aukaverkanir

Geta komið fyrir hjá **allt að 1 af hverjum 10** einstaklingum

- þunglyndi
- kvíði
- óeðlilegir draumar
- svefnerfiðleikar (*svefnleysi*)
- sundl
- ógleði
- uppköst
- magaverkur (*kviðverkur*)
- vindgangur (*uppbemba*)
- niðurgangur
- útbrot
- vöðvaverkir
- orkuleysi (*þreyta*)
- þróttleysi

- almenn vanlíðan
- þyngdaraukning.

Sjaldgæfar aukaverkanir

Geta komið fyrir hjá **allt að 1 af hverjum 100** einstaklingum:

- sjálfsvígstilraunir og sjálfsvígshugsanir (sérstaklega hjá sjúklingum með sögu um þunglyndi eða geðræn vandamál)
- ofnæmisviðbrögð
- ofsakláði
- bólga, stundum í andliti eða munni (ofsabjúgur), sem veldur öndunarerfiðleikum
- syfja (svefnhöfði)
- vægur svimi meðan á inndælingu stendur eða eftir. Þetta getur valdið yfirliði
- lifrarskemmd (einkenni geta verið gulnun húðar og hvítu augna, lystarleysi, kláði, eymsli í maga, ljósar hægðir eða óvenjulega dökkt þvag)
- breytingar á lifrarprófunum (aukning á *transamínösum* eða aukning á *gallrauða*).

Aðrar aukaverkanir sem geta komið frá í blóðprufum

- aukning lípasa (efni sem myndast í brisi).

Aðrar hugsanlegar aukaverkanir

Fólk á meðferð með Vocabria og rilpivirin við HIV geta fengið aðrar aukaverkanir.

Brisbólga

Ef þú færð verulegan verk í kvið (maga) getur verið að bólga í brisi valdi því.

➔ **Segðu læknum frá því**, sérstaklega ef verkurinn breiðist út og versnar.

Einkenni sýkingar og bólgu

Fólk með HIV-sýkingu á háu stigi (AIDS) eru með veikt ónæmiskerfi og eru því líklegri til að fá alvarlegar sýkingar (*tækifærissýkingar*). Þegar meðferð hefst verður ónæmiskerfið sterkara og þá byrjar líkaminn að berjast gegn sýkingum.

Einkenni sýkingar og bólgu geta þróast vegna:

- gamallar dulinnar sýkingar sem blossar upp þegar að líkaminn berst gegn þeim
- ónæmiskerfið ræðst á heilbrigðan líkamsvef (*sjálfsöfnæmi*).

Einkenni sjálfsöfnæmis geta komið fram mörgum mánuðum eftir að þú byrjar að taka lyf við HIV-sýkingunni.

Meðal einkenna eru:

- **vöðvamáttleysi** og/eða **vöðvaverkir**
- **liðverkir** eða **bólga**
- **slappleiki** sem byrjar í höndum og fótum og færir sig svo upp að miðju líkamans
- **hjartráttarónot** eða **skjálfti**
- **ofvirkni** (óvenjulega mikið eirðarleysi og hreyfing).

Ef þú færð einhver einkenni sýkingar:

➔ **Leitaðu tafarlaust til læknis** Ekki taka önnur lyf við sýkingunni án þess að leita ráða hjá læknum.

Tilkynning aukaverkana

Látið lækninn eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint **samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig**, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Vocabria

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á miðanum og öskjunni á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Ekki þarf að geyma lyfið við sérstök hitaskilyrði.

Má ekki frjósa.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Vocabria inniheldur

- Virka innihaldsefnið er cabotegravir.

Hvert 2 ml hettuglas inniheldur 400 mg af cabotegraviri.

Önnur innihaldsefni eru:

Mannitol (E421)

Polysorbat 20 (E432)

Makrógól (E1521)

Vatn fyrir stungulyf

Lýsing á útliti Vocabria og pakkningastærðir

Cabotegravir stungulyf, forðadreifa kemur í brúnu hettuglasi úr gleri með gúmmítappa. Pakkningin inniheldur einnig 1 sprautu, 1 millistykki fyrir hettuglas og 1 sprautunál.

Markaðsleyfishafi

ViiV Healthcare BV

Van Asch van Wijckstraat 55H

3811 LP Amersfoort

Holland

Framleiðandi

GlaxoSmithKline Manufacturing SpA

Strada Provinciale Asolana, 90

San Polo di Torrile

Parma, 43056

Ítalía

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

België/Belgique/Belgien

ViiV Healthcare srl/bv

Tél/Tel: + 32 (0) 10 85 65 00

Lietuva

ViiV Healthcare BV

Tel: + 370 80000334

България

ViiV Healthcare BV

Тел.: + 359 80018205

Luxembourg/Luxemburg

ViiV Healthcare srl/bv

Belgique/Belgien

Tél/Tel: + 32 (0) 10 85 65 00

Česká republika

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

Magyarország

ViiV Healthcare BV
Tel.: + 36 80088309

Danmark

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

Malta

ViiV Healthcare BV
Tel: + 356 80065004

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

ViiV Healthcare BV
Tel: + 372 8002640

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

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

Hrvatska

ViiV Healthcare BV
Tel: + 385 800787089

România

ViiV Healthcare BV
Tel: + 40 800672524

Ireland

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

Slovenija

ViiV Healthcare BV
Tel: + 386 80688869

Ísland

Vistor hf.
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

Latvija

ViiV Healthcare BV

Tel: + 371 80205045

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður {MM/ÁÁÁÁ}

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu: <https://www.ema.europa.eu>.

Eftirfarandi upplýsingar eru einungis ætlaðar heilbrigðisstarfsmönnum:

Notkunarleiðbeiningar fyrir Vocabria 2 ml stungulyf:

Yfirlit

Heill skammtur þarfnast tveggja stungulyfsskammta: **VOCABRIA og rilpivirin**

2 ml af cabotegraviri og 2 ml af rilpivirini.

Cabotegravir og rilpivirin eru dreifur sem ekki þarf að þynna eða blanda frekar. Undirbúningsskref beggja lyfja eru þau sömu. Fylgdu leiðbeiningunum vandlega við undirbúning stungulyfsins, dreifunnar til að koma í veg fyrir leka.

Cabotegravir og rilpivirin eru einungis til notkunar í vöðva. Bæði stungulyfin skal gefa í þjósvæði.

❗ Taktu eftir: Mælt er með kviðlægu þjósvæði (ventrogluteal site). **Ekki skiptir máli í hvaða röð lyfin eru gefin.**



Upplýsingar um geymslu

- Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

❗ Má ekki frjósa.

Pakkningin inniheldur:

- 1 hettuglas með cabotegraviri
- 1 millistykki fyrir hettuglas
- 1 sprautu
- 1 nál (0,65 mm, 38 mm [23G, 1,5"])

Taka skal mið af líkamsbyggingu sjúklings og velja nál af viðeigandi lengd samkvæmt læknisfræðilegu mati.

Hettuglas með cabotegraviri



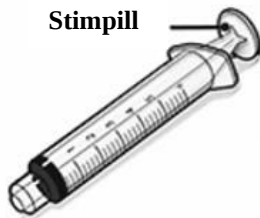
Lok á hettuglasi
(Gúmmítappi undir loki)

Millistykki fyrir hettuglas



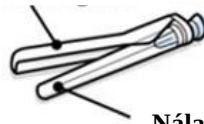
Sprauta

Stimpill



Sprautunál

Nálarhlíf



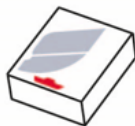
Nálarhetta

Þú munt einnig þurfa

- Hanska, ekki sæfða
- 2 sprittþurrkur
- 2 grisjupúða
- Nálabox við hæfi

Vertu viss um að hafa rilpivirin pakkinguna við höndina áður en þú byrjar.

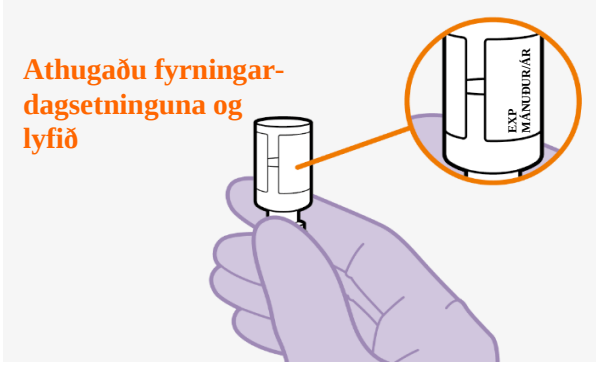
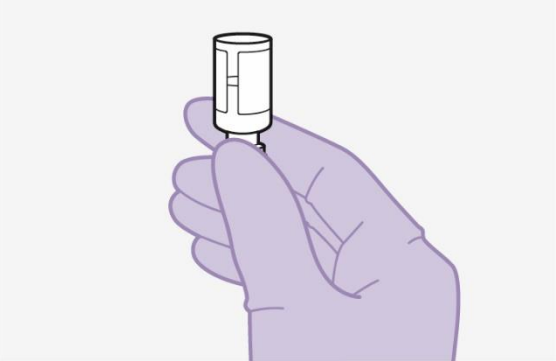
+ 1 pakking með rilpivirini 2 ml

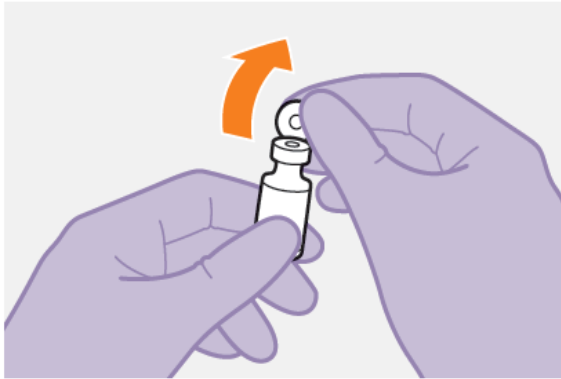
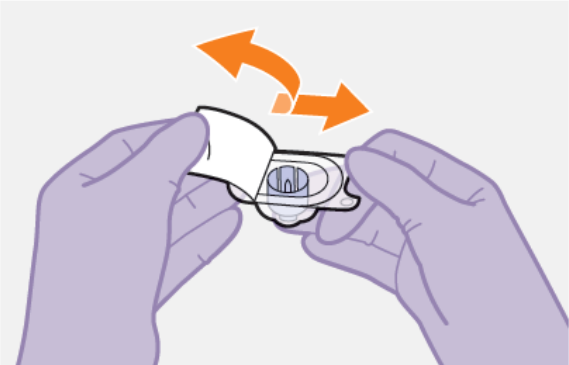
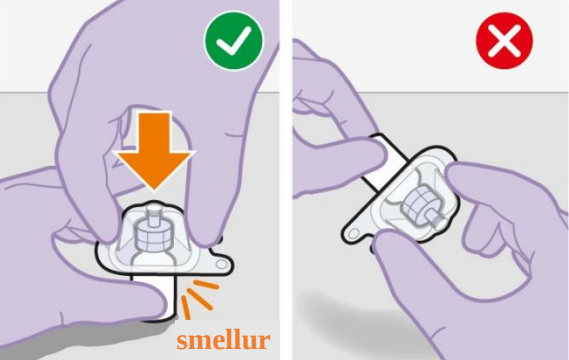


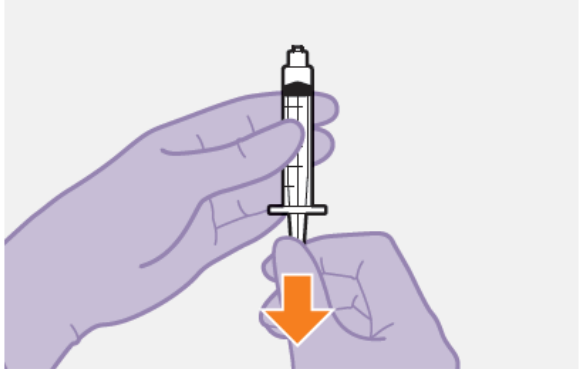
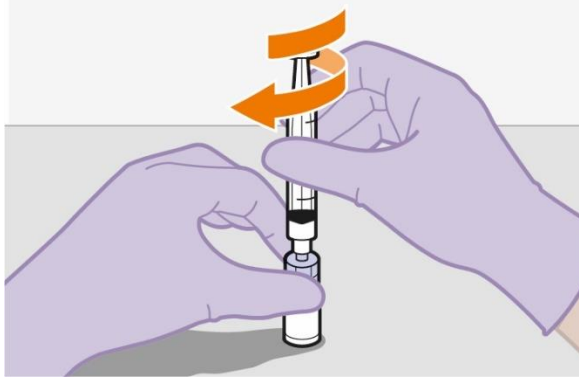
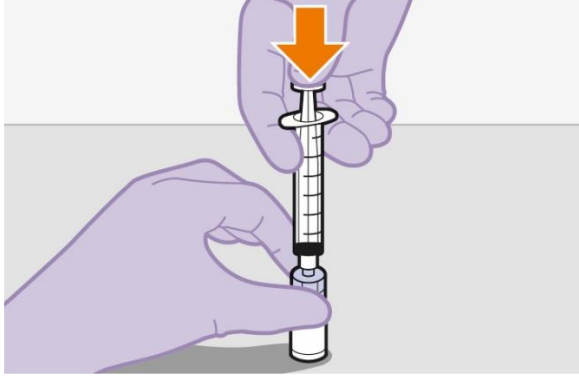
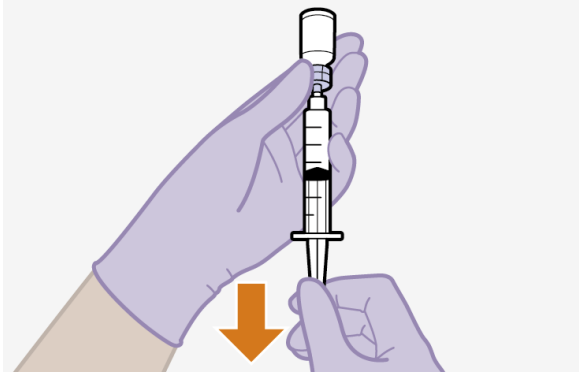
Undirbúningur

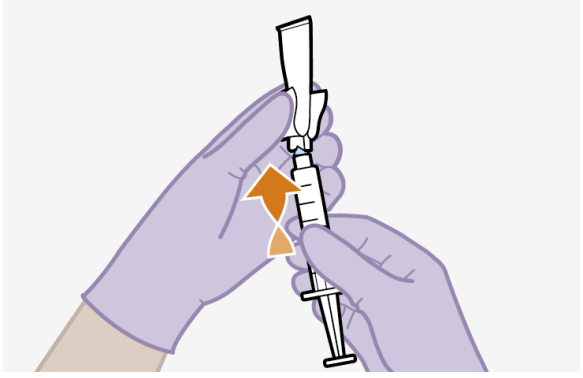
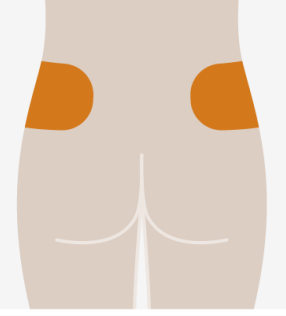
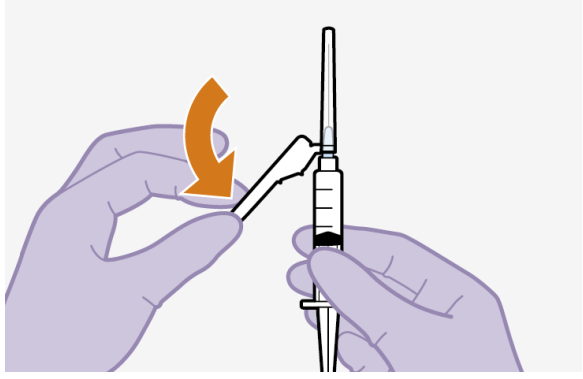
1. Skoðaðu hettuglasið

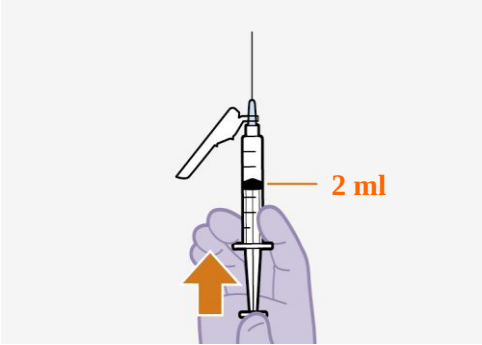
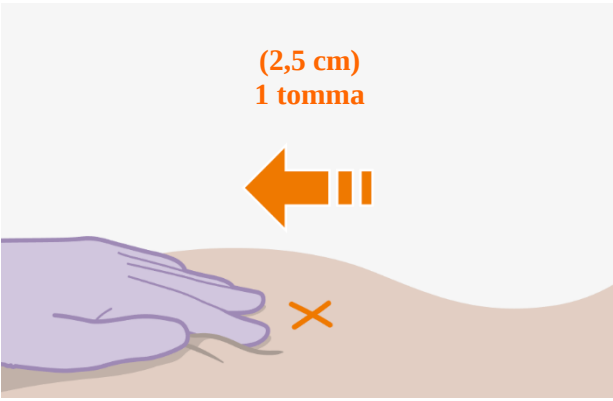
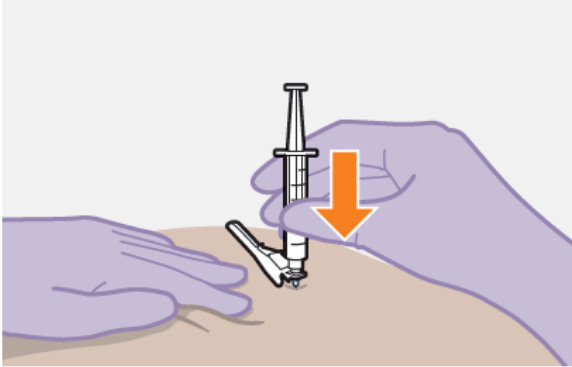
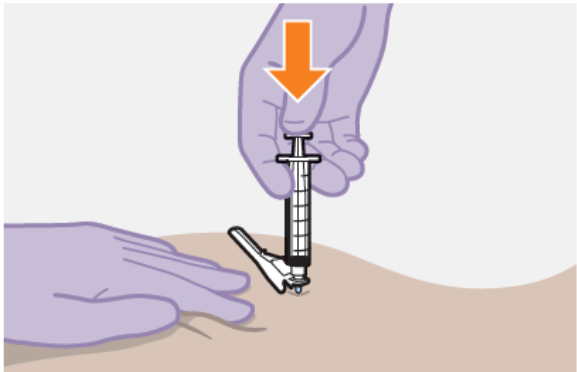
Nálarhetta

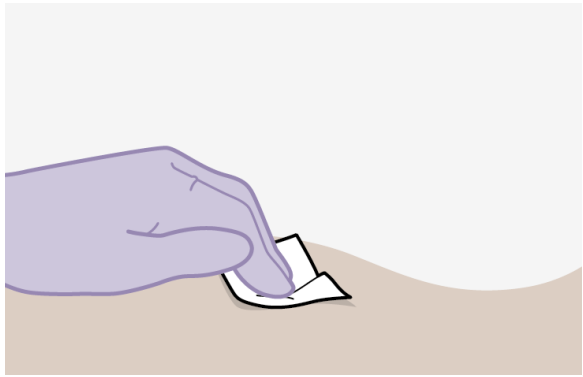
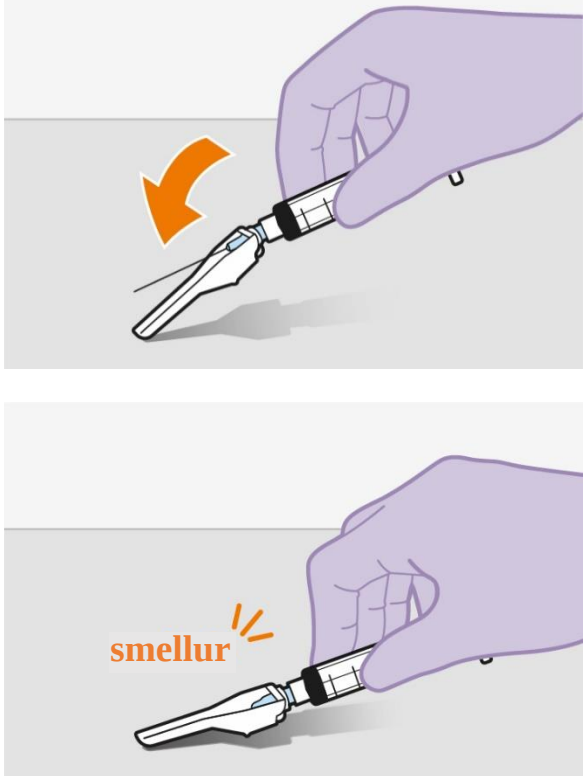
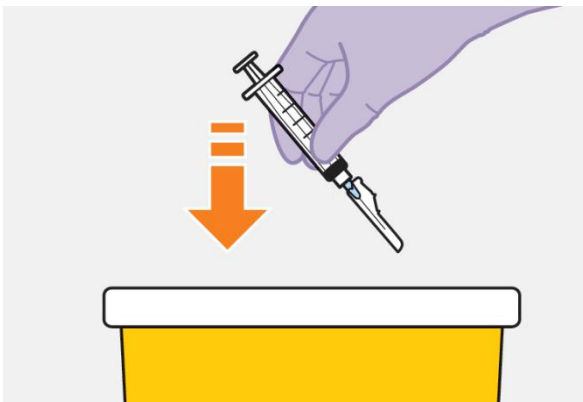
Athugaðu fyrningardagsetninguna og lyfið 	- Gakktu úr skugga um að fyrningardagsetningin sé ekki liðin. - Skoðaðu hettuglasið strax. Ef þú sérð agnir í lausninni á ekki nota hana. Athugaðu: Cabotegravir hettuglasið er með brúnan blæ. Ekki nota ef fyrningardagsetningin er liðin.
2. Bíddu í 15 mínútur 	Ef pakkingin hefur verið geymd í ísskáp skaltu taka hana út og bíða í 15 mínútur með að gefa stungulyfið svo það náí herbergishita.
3. Hristu kröftuglega 10 sek 	Haltu fast um hettuglasið og hristu það kröftuglega í 10 sekúndur eins og sýnt er.
4. Skoðaðu dreifuna 	- Snúðu hettuglasinu á hvolf og athugaðu hvort lyfið hefur blandast. Það ætti að vera einsleitt. Ef dreifan er ekki einsleit skaltu hrista hettuglasið aftur. - Það er einnig eðlilegt að sjá litlar loftbólur. Athugaðu: Ekki er mikilvægt í hvaða röð hettuglasið er undirbúið.
5. Fjarlægðu lokið af hettuglasinu	

	• Fjarlægðu lokið af hettuglasinu • Strjúktu gúmmítappann með sprittþurrku. Ekki láta neitt snerta gúmmítappann eftir að þú hefur þrifið hann.
6. Opnaðu umbúðirnar með millistykkinu fyrir hettuglasið	
	• Flettu pappírslokinn af umbúðunum með millistykkinu fyrir hettuglasið. Athugaðu: Ekki fjarlægja millistykkið úr umbúðunum fyrir næsta skref. Millistykkið losnar ekki úr þegar umbúðunum er snúið á hvolf.
7. Festu millistykkið á hettuglasið	
	• Settu hettuglasið á slétt yfirborð. • Ýttu millistykkinu fyrir hettuglasið beint niður á hettuglasið, eins og sýnt er. • Millistykkið fyrir hettuglasið á að smella tryggilega á sinn stað.
8. Lyftu upp umbúðunum	
	• Lyftu upp umbúðunum utan af millistykkinu fyrir hettuglasið, eins og sýnt er.
9. Undirbúðu sprautuna	

	• Taktu sprautuna úr umbúðunum. • Dragðu 1 ml af lofti í sprautuna. Þetta mun gera það auðveldara að draga vökvann upp seinna.
10. Festu sprautuna	• Haltu þétt um millistykkið og hettuglasið eins og er sýnt. • Skrúfaðu sprautuna vel á millistykkið fyrir hettuglasið.
	
11. Þrýstu stimplinum niður	• Þrýstu stimplinum alla leið niður til að ýta loftinu í hettuglasið.
	
12. Dragðu skammtinn rólega upp	• Snúðu sprautunni og hettuglasinu á hvolft og dragðu rólega eins mikið af vökvannum og þú getur upp í sprautuna. Vökvinn er mögulega meiri en skammtamagnið. ■ Athugaðu: Haltu sprautunni uppréttri til þess að koma í veg fyrir leka.
	
13. Skrúfaðu sprautuna af	

	• Haltu sprautustimplinum föstum á réttum stað eins og sýnt er til að koma í veg fyrir leka. Það er eðlilegt að finna fyrir einhverju viðnámi. • Skrúfaðu sprautuna af millistykkinu fyrir hettuglasið með því að halda á millistykkinu fyrir hettuglasið eins og sýnt er. Athugaðu: Gakktu úr skugga um að cabotegravir dreifan sé einsleit og hvít til ljósbleik að lit.
14. Festu nálina	
	• Opnaðu umbúðirnar með nálinni að hluta til svo sjáist í botn nálarinnar. • Á meðan þú heldur sprautunni uppréttri skaltu snúa sprautunni fast á nálinu. • Fjarlægðu umbúðirnar af nálinni.
Inndæling	
15. Undirbúðu stungusvæðið	
  Kviðlægur þjónvöðvi Baklægur þjónvöðvi	Stungulyfin á að gefa í þjónvöðva. Veldu stungustað af eftirfarandi svæðum: • Kviðlægt þjónsvæði (ventrogluteal) (ráðlagt) • Baklægt þjónsvæði (dorsogluteal) (efri ytri fjórðungur) Athugið: Einungis til notkunar í þjónvöðva. Ekki sprauta í bláæð.
16. Fjarlægðu lokið	
	• Dragðu nálarhlífina frá nálinni. • Taktu hettuna af sprautunálinni.
17. Fjarlægðu auka vökva	

	• Haltu sprautunni með nálinni þannig að hún snúi upp. Ýttu stimplinum að 2 ml skammtinum til þess að fjarlægja auka vökva og allar loftbólur. Athugaðu: Þrífðu stungustaðinn með sprittþurrku. Leyfðu húðinni að þorna áður en haldið er áfram.
18. Strekktu á húðinni 	Notaðu eftirfarandi inndælingaraðferð („z-track“) til þess að lágmarka leka lyfsins frá stungustaðnum. • Strekktu vel á húðinni sem þekur stungustaðinn þannig að hún færist til um u.þ.b. 2,5 cm (1 tommu). • Haltu húðinni í þessari stöðu meðan inndælingin er gefin.
19. Stingdu nálinni inn 	• Stingdu nálinni alla leið inn, eða nógu djúpt til þess að ná inn í vöðvann.
20. Dældu skammtinum inn 	• Haltu húðinni strekktri - ýttu stimplinum rólega alla leið niður. • Vertu viss um að sprautan sé tóm. • Dragðu nálinna til baka og slepptu strekktu húðinni strax.
21. Leggðu mat á stungustaðinn	

	• Þrýstu á stungusvæðið með grisju. • Ef blæðir má nota lítinn plástur. Ekki nudda svæðið.
22. Gakktu frá nálinni á öruggan hátt	
	• Settu nálarhlífina yfir nálina. • Læstu nálarhlífinni aftur með því að þrýsta henni varlega á hart yfirborð. • Smellur heyrir þegar nálarhlífin læsist.
Eftir inndælingu	
23. Fargaðu á öruggan hátt	
	• Fargaðu notuðum nálum, sprautum, hettuglössum og millistykkiðum fyrir hettuglös í samræmi við staðbundnar reglur um öryggi.
Endurtaktu fyrir hitt lyfið	



**Endurtaktu öll
skrefin fyrir hitt
lyfið**

Ef þú hefur ekki þegar gefið bæði stungulyfin, skaltu fylgja skrefunum í notkunarleiðbeiningum rilpivirins varðandi undirbúning og inndælingu lyfsins.

Spurningar og svör

1. Hversu lengi má geyma lyfið í sprautunni?

Út frá örverufræðilegu sjónarmiði skal nota stungulyfið um leið og dreifan hefur verið dregin upp í sprautuna.

Sýnt hefur verið fram á efna- og eðlisfræðilegan stöðugleika í 2 klukkustundir við 25°C.

2. Af hverju þarf ég að dæla lofti í hettuglasið?

Með því að dæla 1 ml af lofti í hettuglasið verður auðveldara að draga skammtinn upp í sprautuna.

Án lofts getur vökvi óvart runnið til baka í hettuglasið svo minna magn verður eftir í sprautunni en áætlað var.

3. Skiptir máli í hvaða röð lyfin eru gefin?

Nei, röðin skiptir ekki máli.

4. Ef pakkningin hefur verið geymd í kæli er þá öruggt að hita hettuglasið að herbergishita á skjótari hátt?

Best er að láta hettuglasið ná herbergishita með eðlilegum hætti. Hinsvegar getur þú notað hitann í lófunum til þess að flýta fyrir upphitun, en gættu þess að hettuglasið fari ekki yfir 30°C.

Ekki nota aðrar upphitunaraðferðir.

5. Af hverju er mælt með lyfjagjöf í efra og ytra þjósvæði.

Mælt er með lyfjagjöf í efra og ytra þjósvæði (ventroguteal), í mið-þjóvöðvann (gluteus medius) vegna þess að hann er staðsettur langt frá stórum taugum og æðum. Inndæling í baklægan hluta þjóvöðvans (dorso-gluteal), í stærsta þjóvöðvann (gluteus maximus), er einnig ásættanleg ef heilbrigðisstarfsmaðurinn kys það frekar. Stungulyfið má ekki gefa á annan stað.

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

Vocabria 600 mg stungulyf, forðadreifa cabotegravir

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Allir geta hjálpað til við þetta með því að tilkynna aukaverkanir sem koma fram. Aftast í kafla 4 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Látið lækinn eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Vocabria og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Vocabria
3. Hvernig Vocabria stungulyf er gefið
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Vocabria
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Vocabria og við hverju það er notað

Vocabria stungulyf inniheldur virka efnið cabotegravir. Cabotegravir tilheyrir flokki retróveirulyfja sem kallast *integrásahemlar (INI)*.

Vocabria stungulyf er notað til meðferðar á HIV (HIV-veiru) sýkingu hjá fullorðnum og unglingum (a.m.k. 12 ára og sem vega minnst 35 kg) sem eru einnig á meðferð með retróveirulyfi sem kallast *rilpivirin* og þegar stjórn hefur náðst á HIV-1 sýkingu.

Vocabria stungulyf er ekki lækning við HIV-sýkingu; það heldur niðri fjölda veira í líkamanum. Þetta hjálpar við að halda fjölda CD4 frumna í blóðinu stöðugum. CD4-frumur eru tegund hvítra blóðkorna sem gegna mikilvægu hlutverki við að verjast sýkingum.

Vocabria stungulyf er alltaf gefið ásamt öðru stungulyfi sem er retróveirulyf og kallast *rilpivirin stungulyf*. Sjá frekari upplýsingar um *rilpivirin* í fylgiseðli lyfsins.

2. Áður en byrjað er að nota Vocabria

Ekki má nota Vocabria stungulyf

- ef þú hefur einhvern tíma fengið alvarleg útbrot á húð, húðflögnun, blöðrur og/eða sár í munni.
- ef um er að ræða **ofnæmi** fyrir cabotegraviri eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).
- ef þú tekur eitthvert þessara lyfja þar sem að þau geta haft áhrif á virkni Vocabria:
 - **carbamazepin, oxcarbazepin, phenytoin, phenobarbital** (lyf við flogaveiki og til að koma í veg fyrir köst).
 - **rifampicin** eða **rifapentin** (lyf við ákveðnum bakteríusýkingum svo sem berklum).

➔ **Leitaðu ráða hjá læknum** ef þú heldur að þetta eigi við um þig.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Alvarleg húðviðbrögð:

Örsjaldan hefur verið greint frá alvarlegu húðviðbrögðunum Steven-Johnson heilkenni og húðþekjudrepslosi í tengslum við notkun Vocabria. Hætta á notkun Vocabria og leita tafarlaust til læknis ef einkenni sem tengjast þessum alvarlegu húðviðbrögðum koma fram.

➔ **Lestu upplýsingarnar** í kafla 4 í fylgiseðlinum („Hugsanlegar aukaverkanir“).

Ofnæmisviðbrögð

Vocabria inniheldur cabotegravir sem er integrasahemill. Integrasahamlar m.a. cabotegravir geta valdið alvarlegum ofnæmisviðbrögðum. Þú þarft að vita hver einkennin eru til að geta borið kennsl á þau á meðan á meðferð með Vocabria stendur.

➔ **Lestu upplýsingarnar** í kafla 4 í þessum fylgiseðli.

Lifrarsjúkdómar, þar á meðal lifrabólga B og/eða C

Segðu læknum frá því ef þú ert með eða hefur verið með lifrarsjúkdóm, þar á meðal lifrabólgu B og/eða C. Læknirinn gæti metið alvarleika lifrarsjúkdómsins áður en þú byrjar að nota Vocabria.

Vertu á varðbergi gagnvart mikilvægum einkennum

Sumir sem fá lyf við HIV sýkingu fá aðra sjúkdóma sem geta verið alvarlegir.

Þú þarft að vita um mikilvæg einkenni til að geta borið kennsl á þau á meðan þú færð Vocabria. Þau eru m.a.:

- einkenni sýkinga
- einkenni lifraskemmda.

➔ **Lestu upplýsingarnar** í kafla 4 í þessum fylgiseðli („Hugsanlegar aukaverkanir“).

Ef þú færð einhver einkenni um sýkingu eða lifraskemmdir:

➔ **Leitaðu tafarlaust til læknis.** Ekki taka önnur lyf við sýkingunni án þess að leita ráða hjá læknum.

Reglulegar læknisheimsóknir eru mikilvægar

Það er mikilvægt að þú **mætir í tímann sem þú átt pantaðan** til að fá Vocabria stungulyfið, til að hafa stjórn á HIV-sýkingunni og koma í veg fyrir að sjúkdómurinn versni. Láttu lækinn vita ef þú ert að hugsa um að hætta meðferð. Ef þú færð Vocabria stungulyfið of seint eða þú hættir að fá Vocabria, þarftu að taka inn önnur lyf til meðferðar við HIV-sýkingu og til að minnka hættu á því að veiran myndi ónæmi.

Vocabria stungulyf er forðalyf. Ef þú hættir meðferð getur lítið magn af cabotegraviri (virka efnið í Vocabria) setið eftir í líkamanum í allt að 12 mánuði eða lengur eftir síðustu inndælingu. Þetta litla magn af cabotegravir mun ekki verja þig gegn veirunni og veiran getur myndað ónæmi. Þú verður að byrja á annarri HIV-meðferð innan eins mánaðar frá síðustu Vocabria inndælingu ef þú fékkst mánaðarlegar inndælingar og innan tveggja mánaðar frá síðustu Vocabria inndælingu ef þú fékkst inndælingu annan hvern mánuð.

Börn og unglingar

Lyfið er ekki ætlað börnum yngri en 12 ára eða unglingum sem vega minna en 35 kg, þar sem það hefur ekki verið rannsakað hjá þessum sjúklingum.

Notkun annarra lyfja samhliða Vocabria stungulyfi

Látið lækinn vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð, þetta á einnig við um önnur lyf sem keypt eru án lyfseðils.

Vocabria má ekki nota ásamt sumum öðrum lyfjum. (sjá „Ekki má nota Vocabria stungulyf“ fyrir í kafla 2).

Sum lyf geta haft áhrif á hvernig Vocabria virkar eða auka líkur á **aukaverkunum**. Vocabria getur einnig haft áhrif á hvernig sum önnur lyf virka.

Láttu lækinn vita ef þú tekur:

- **rifabutin** (við ákveðnum bakteríusýkingum eins og berklum).
- ➔ **Láttu lækinn eða lyfjafræðinginn vita** ef þú tekur þetta lyf. Læknirinn getur ákveðið að auka eftirlit.

Meðganga og brjóstagjöf

Við meðgöngu, brjóstagjöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð:

- ➔ **Leitaðu ráða hjá læknum** áður en þú færð Vocabria stungulyf

Meðganga

- **Ekki er mælt með Vocabria á meðgöngu.** Ef þörf er á getur læknirinn metið ávinning fyrir þig og áhættu fyrir barnið ef þú færð Vocabria stungulyf á meðgöngu. **Ráðfærðu þig við lækinn fyrst** ef þungun er fyrirhuguð
- Ef þú verður þunguð skaltu ekki hætta að mæta til að fá Vocabria stungulyfið án þess að ræða við lækinn.

Brjóstagjöf

Ekki er mælt með brjóstagjöf hjá konum með HIV þar sem HIV-smit getur borist til barnsins með brjóstamjólkinni.

Ekki er vitað hvort innihaldsefni Vocabria berast í brjóstamjólk. Hinsvegar er mögulegt að cabotegravir berist í brjóstamjólk í allt að 12 mánuði eða lengur eftir síðustu Vocabria inndælingu.

Ef þú ert með barn á brjósti eða íhugar brjóstagjöf átt þú að **ræða það við lækinn eins fljótt og auðið er.**

Akstur og notkun véla

Vocabria getur valdið sundli og öðrum aukaverkunum sem skerða árvekni þína.

- ➔ **Ekki aka eða nota vélar** nema vera viss um að þú finnir ekki fyrir þessum áhrifum.

3. Hvernig nota á Vocabria stungulyf

Þú færð Vocabria **sem inndælingu**, annaðhvort einu sinni í mánuði eða einu sinni á 2 mánaða fresti, ásamt öðru stungulyfi sem kallast rilpivirin. Læknirinn lætur þig hafa skömmunarátætlun.

Hjúkrunarfræðingur eða læknir mun gefa þér Vocabria með inndælingu í rassvöðva (*stungulyf til notkunar í vöðva (i.m.)*).

Þegar þú byrjar á meðferð með Vocabria getur þú og læknirinn ákveðið annaðhvort að hefja meðferð með Vocabria töflum eða hefja strax meðferð með Vocabria stungulyfi:

- Ef þú ákveður að hefja meðferð með töflum gefur læknirinn þér fyrirmæli um:
 - að taka inn eina 30 mg Vocabria töflu og eina 25 mg rilpivirin töflu einu sinni á sólarhring í um það bil **einn mánuð**
 - eftir það, færðu **inndælingu mánaðarlega eða á 2 mánaða fresti.**

Þessi fyrsti mánuður með Vocabria og rilpivirin töflum er kallaður **innleiðingartímabil** með lyfi til inntöku. Það gerir lækni þínum kleift að meta hvort það sé við hæfi að hefja inndælingu.

Skömmtunaráætlun fyrir mánaðarlega skömmtun.

	Hvenær	
Hvaða lyf	Fyrsta innæling	Önnur inndæling mánaðarlega
Vocabria	600 mg inndæling	400 mg inndæling mánaðarlega
Rilpivirin	900 mg inndæling	600 mg inndæling mánaðarlega

Skömmtunaráætlun fyrir skammt á 2 mánaða fresti.

Hvaða lyf	Hvenær	
	Einn mánuður á milli fyrstu og annarrar inndælingar	Þriðja inndæling á 2 mánaða fresti
Vocabria	600 mg inndæling	600 mg inndæling á 2 mánaða fresti
Rilpivirin	900 mg inndæling	900 mg inndæling á 2 mánaða fresti

Ef þú missir úr Vocabria inndælingu

➔ **Hafðu tafarlaust samband við lækni** til að panta nýjan tíma

Það er mikilvægt að þú mætir í tímann sem þú átt pantaðan til að fá inndælingu til að hafa stjórn á HIV-sýkingunni og koma í veg fyrir að sjúkdómurinn versni. Leitaðu ráða hjá læknum ef þú ert að hugsa um að hætta meðferð.

Ráðfærðu þig við lækni ef þú heldur að þú getur ekki fengið Vocabria inndælinguna á hefðbundnum tíma. Læknir getur mælt með því að þú fái Vocabria töflur eða aðra HIV-meðferð í staðinn, þar til þú getur fengið Vocabria inndælinguna.

Ef þér er gefinn of stór skammtur af Vocabria stungulyfi

Þar sem lækni eða hjúkrunarfræðingur gefur þér lyfið er ólíklegt að þú fái of stóran skammt. Talaðu við lækni eða hjúkrunarfræðinginn ef þú hefur áhyggjur.

Ekki hætta notkun Vocabria stungulyfs án þess að fá ráðleggingar frá læknum.

Haltu áfram meðferð með Vocabria stungulyf eins lengi og lækni mælir með því. Ekki hætta nema lækni ráðleggi það. Ef þú hættir verður lækni að hefja aðra HIV-meðferð innan eins mánaðar eftir síðustu Vocabria inndælinguna ef þú varst á mánaðarlegum skammti og innan tveggja mánaða frá síðustu Vocabria inndælingu ef þú fékkst inndælingu annan hvern mánuð, til að minnka líkurnar á því að veiran myndi ónæmi.

Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Hætta á notkun Vocabria og leita tafarlaust til læknis ef einhver eftirfarandi einkenna koma fram:

- Rauðleitir, skotskífulaga eða hringlaga flekkir, sem ekki eru upphleyptir, á búknum, oft með blöðrumyndun í miðjunni, húðflögnun, sárur í munni, hálsi, nefi, kynfærum og augum. Hiti og flensulík einkenni (Stevens-Johnson heilkenni, húðþekjudrepslos) geta verið undanfari þessara alvarlegu húðútbrot. Þessi alvarlegu húðviðbrögð koma örsjaldan fyrir (geta komið fyrir hjá **allt að 1 af hverjum 10.000** einstaklingum).

Ofnæmisviðbrögð

Vocabria inniheldur cabotegravir sem er integrasahemill. Integrasahamlar m.a. cabotegravir geta valdið alvarlegum ofnæmisviðbrögðum.

Ef þú færð einhver af eftirfarandi einkennum:

- húðviðbrögð (útbrot, ofsakláði)
- háan hita
- orkuleysi (þreyta)
- bólgu, stundum í andliti eða munni (ofsabjúgur), sem veldur öndunarerfiðleikum
- vöðva- eða liðverki.

➔ **Leitaðu tafarlaust til læknis.** Læknirinn getur ákveðið að láta rannsaka lifur, nýru eða blóð og gæti sagt þér að hætta að nota Vocabria.

Mjög algengar aukaverkanir

Geta komið fyrir hjá **fleiri en 1 af hverjum 10** einstaklingum:

- höfuðverkur
- viðbrögð á stungustað. Í klínískum rannsóknum voru þau almennt væg til miðlungsmikil og fækkaði með tímanum. Meðal einkenna eru:
 - mjög algengar: verkur (sem í mjög sjaldgæfum tilfellum getur komið fram sem tímabundnir erfiðleikar við gang) og óþægindi, harður hnúður
 - algengar: roði, kláði, bólga, hiti, mar (sem getur falið í sér litabreytingar eða söfnun á blóði undir húðinni)
 - Sjaldgæfar: dofi, minniháttar blæðing, ígerð (myndun graftar) eða húðbeðsbólga (hiti, bólga eða roði).
- hiti, sem getur komið fram innan viku frá inndælingu.

Algengar aukaverkanir

Geta komið fyrir hjá **allt að 1 af hverjum 10** einstaklingum

- þunglyndi
- kvíði
- óeðlilegir draumar
- svefnerfiðleikar (*svefnleysi*)
- sundl
- ógleði
- uppköst
- magaverkur (*kviðverkur*)
- vindgangur (*upphembur*)
- niðurgangur
- útbrot
- vöðvaverkir
- orkuleysi (*þreyta*)
- þróttleysi

- almenn vanlíðan
- þyngdaraukning.

Sjaldgæfar aukaverkanir

Geta komið fyrir hjá **allt að 1 af hverjum 100** einstaklingum:

- sjálfsvígstilraunir og sjálfsvígshugsanir (sérstaklega hjá sjúklingum með sögu um þunglyndi eða geðræn vandamál)
- ofnæmisviðbrögð
- ofsakláði
- bólga, stundum í andliti eða munni (ofsabjúgur), sem veldur öndunarerfiðleikum
- syfja (*svefnhöfgi*)
- vægur svimi meðan á inndælingu stendur eða eftir. Þetta getur valdið yfirliði
- lifrarskemmd (einkenn geta verið gulnun húðar og hvítu augna, lysterleysi, kláði, eymsli í maga, ljósar hægðir eða óvenjulega dökkt þvag)
- breytingar á lifrarprófunum (aukning á *transamínösum* eða aukning á *gallrauða*).

Aðrar aukaverkanir sem geta komið frá í blóðprufum

- aukning lípasa (efni sem myndast í brisi).

Aðrar hugsanlegar aukaverkanir

Fólk á meðferð með Vocabria og rilpivirin við HIV geta fengið aðrar aukaverkanir.

Brisbólga

Ef þú færð verulegan verk í kvið (maga) getur verið að bólga í brisi valdi því.

➔ **Segðu læknum frá því**, sérstaklega ef verkurinn breiðist út og versnar.

Einkenni sýkingar og bólgu

Fólk með HIV-sýkingu á háu stigi (AIDS) eru með veikt ónæmiskerfi og eru því líklegri til að fá alvarlegar sýkingar (*tækifærissýkingar*). Þegar meðferð hefst verður ónæmiskerfið sterkara og þá byrjar líkaminn að berjast gegn sýkingum.

Einkenni sýkingar og bólgu geta þróast vegna:

- gamallar dulinnar sýkingar sem blossar upp þegar að líkaminn berst gegn þeim
- ónæmiskerfið ræðst á heilbrigðan líkamsvef (*sjálfsöfnæmi*).

Einkenni sjálfsöfnæmis geta komið fram mörgum mánuðum eftir að þú byrjar að taka lyf við HIV-sýkingunni.

Meðal einkenna eru:

- **vöðvamáttleysi** og/eða **vöðvaverkir**
- **liðverkir** eða **bólga**
- **slappleiki** sem byrjar í höndum og fótum og færir sig svo upp að miðju líkamans
- **hjartráttarónot** eða **skjálfti**
- **ofvirkni** (óvenjulega mikið eirðarleysi og hreyfing).

Ef þú færð einhver einkenni sýkingar:

➔ **Leitaðu tafarlaust til læknis** Ekki taka önnur lyf við sýkingunni án þess að leita ráða hjá læknum.

Tilkynning aukaverkana

Látið lækninn eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint **samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig**, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Vocabria

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á miðanum og öskjunni á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Ekki þarf að geyma lyfið við sérstök hitaskilyrði.

Má ekki frjósa.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Vocabria inniheldur

- Virka innihaldsefnið er cabotegravir.

Hvert 3 ml hettuglas inniheldur 600 mg af cabotegraviri.

Önnur innihaldsefni eru:

Mannitol (E421)

Polysorbat 20 (E432)

Makrógól (E1521)

Vatn fyrir stungulyf

Lýsing á útliti Vocabria og pakkningastærðir

Cabotegravir stungulyf, forðadreifa kemur í brúnu hettuglasi úr gleri með gúmmítappa. Pakkningin inniheldur einnig 1 sprautu, 1 millistykki fyrir hettuglas og 1 sprautunál.

Markaðsleyfishafi

ViiV Healthcare BV

Van Asch van Wijckstraat 55H

3811 LP Amersfoort

Holland

Framleiðandi

GlaxoSmithKline Manufacturing SpA

Strada Provinciale Asolana, 90

San Polo di Torrile

Parma, 43056

Ítalía

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

België/Belgique/Belgien

ViiV Healthcare srl/bv

Tél/Tel: + 32 (0) 10 85 65 00

България

ViiV Healthcare BV

Тел.: + 359 80018205

Lietuva

ViiV Healthcare BV

Tel: + 370 80000334

Luxembourg/Luxemburg

ViiV Healthcare srl/bv

Belgique/Belgien

Tél/Tel: + 32 (0) 10 85 65 00

Česká republika

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

Magyarország

ViiV Healthcare BV
Tel.: + 36 80088309

Danmark

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

Malta

ViiV Healthcare BV
Tel: + 356 80065004

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

ViiV Healthcare BV
Tel: + 372 8002640

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

VIIHVHIV 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 hf.
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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður {MM/ÁÁÁÁ}

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu: <https://www.ema.europa.eu>.

Eftirfarandi upplýsingar eru einungis ætlaðar heilbrigðisstarfsmönnum:

Notkunarleiðbeiningar fyrir Vocabria 3 ml stungulyf:

Yfirlit

Heill skammtur þarfnast tveggja stungulyfsskammta: **VOCABRIA og rilpivirin**

3 ml af cabotegraviri og 3 ml af rilpivirini.

Cabotegravir og rilpivirin eru dreifur sem ekki þarf að þynna eða blanda frekar. Undirbúningsskref beggja lyfja eru þau sömu. Fylgdu leiðbeiningunum vandlega við undirbúning stungulyfsins, dreifunnar til að koma í veg fyrir leka.

Cabotegravir og rilpivirin eru einungis til notkunar í vöðva. Bæði stungulyfin skal gefa í þjósvæði.

Taktu eftir: Mælt er með efri og ytri fjórðungi þjóvöðva (ventrogluteal). **Ekki skiptir máli í hvaða röð lyfin eru gefin.**



Upplýsingar um geymslu

- Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

Má ekki frjósa.

Pakkningin inniheldur:

- 1 hettuglas með cabotegraviri
- 1 millistykki fyrir hettuglas
- 1 sprautu
- 1 nál (0,65 mm, 38 mm [23G, 1,5"])

Taka skal mið af líkamsbyggingu sjúklings og velja nál af viðeigandi lengd samkvæmt læknisfræðilegu mati.

Hettuglas með cabotegraviri



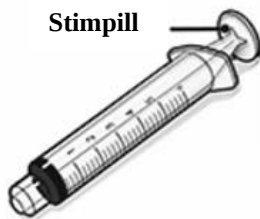
Lok á hettuglasi
(Gúmmítappi undir loki)

Millistykki fyrir hettuglas



Sprauta

Stimpill

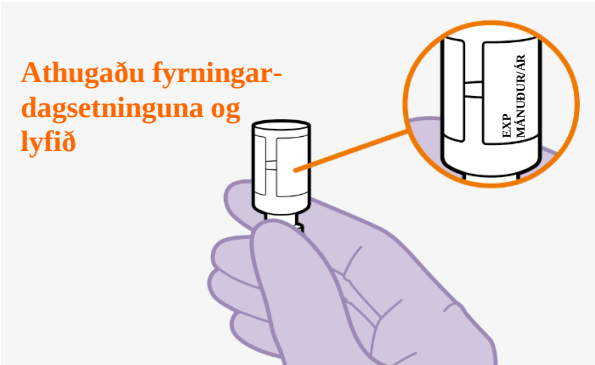
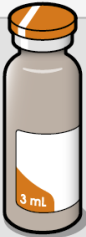


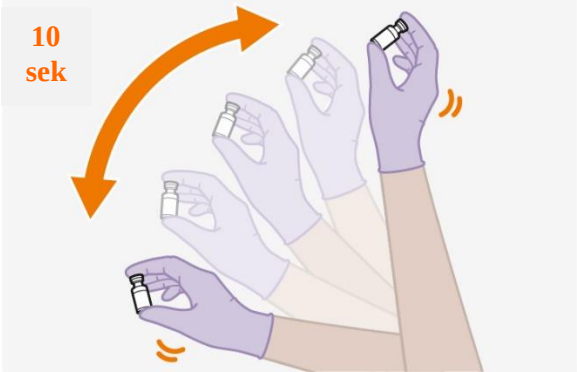
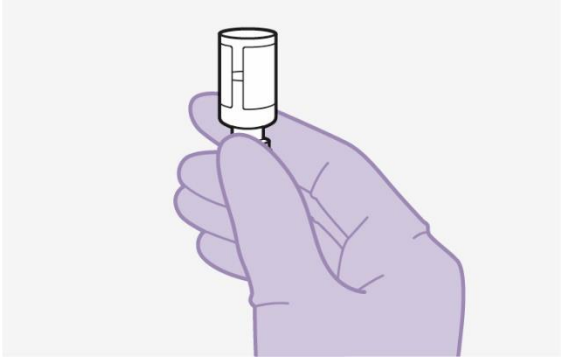
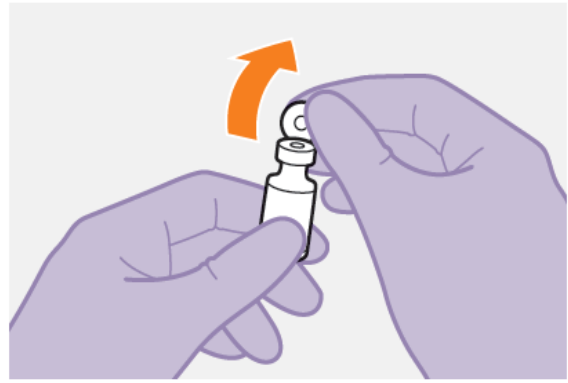
Sprautunál

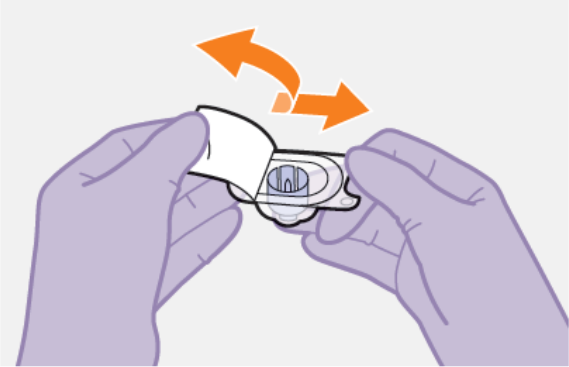
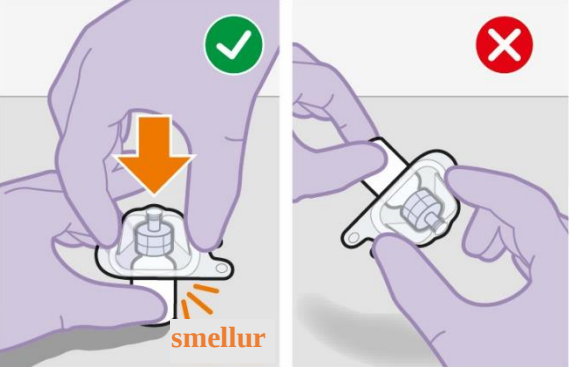
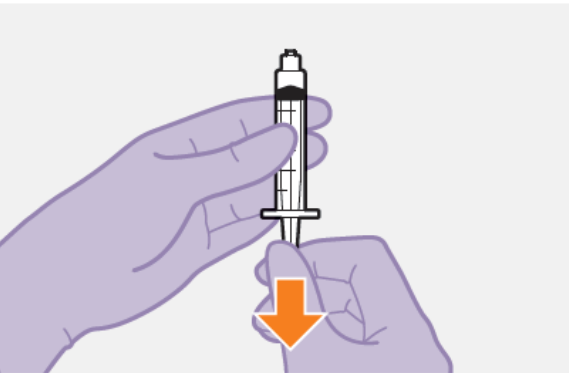
Nálarhlíf

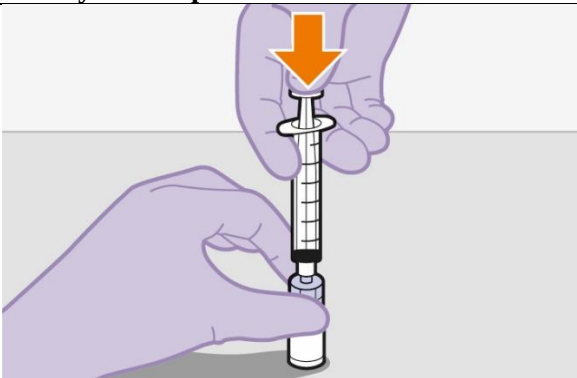
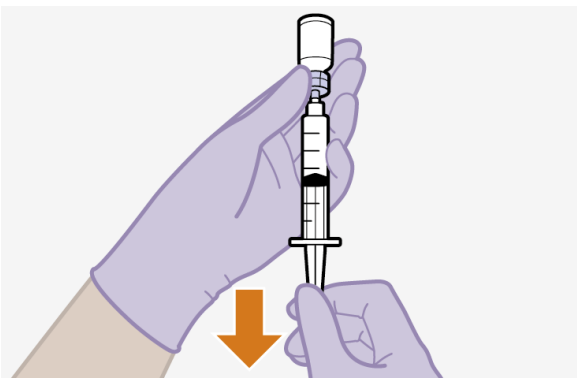


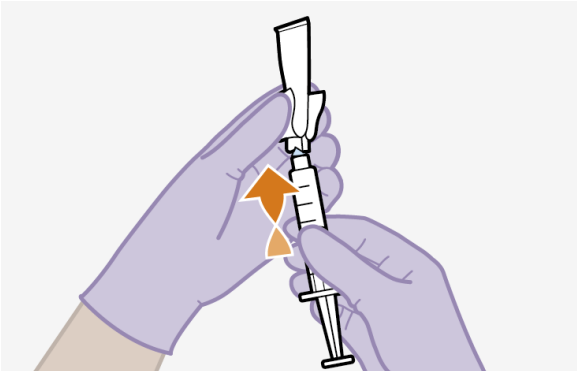
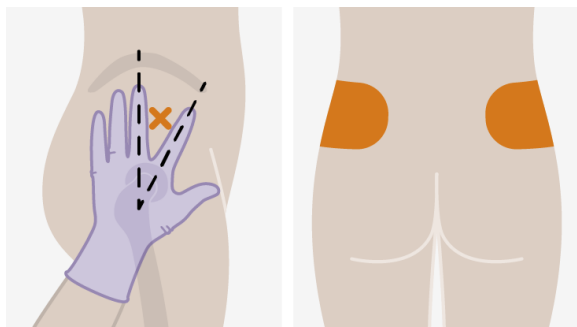
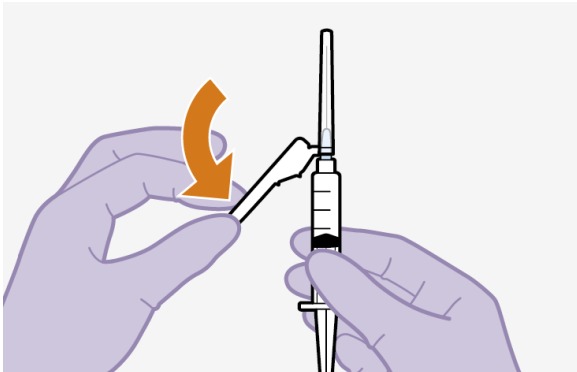
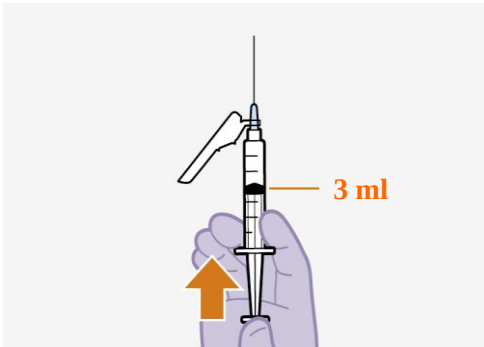
Nálarhetta

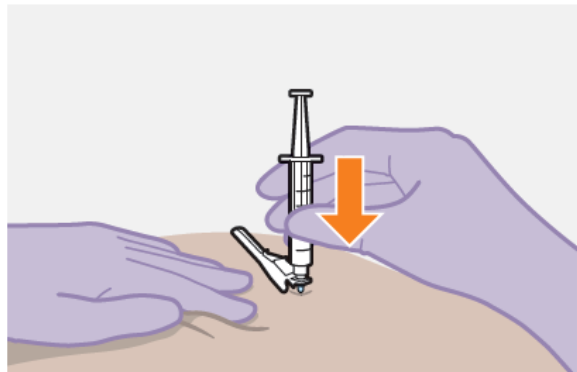
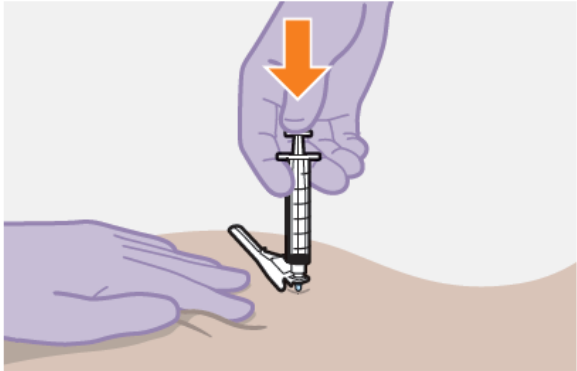
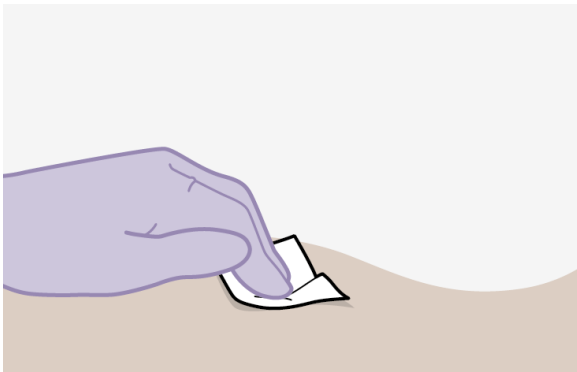
Þú munt einnig þurfa • Hanska, ekki sæfða • 2 sprittþurrkur • 2 grisjupúða • Nálabox við hæfi Vertu viss um að hafa rilpivirin pakkninguna við höndina áður en þú byrjar. + 1 pakkning með rilpivirini 3 ml 	
Undirbúningur	
1. Skoðaðu hettuglasið	
Athugaðu fyrningar- dagsetninguna og lyfið 	• Gakktu úr skugga um að fyrningardagsetningin sé ekki liðin. • Skoðaðu hettuglasið strax. Ef þú sérð agnir í lausninni á ekki nota hana. Athugaðu: Cabotegravir hettuglasið er með brúnan blæ. Ekki nota ef fyrningardagsetningin er liðin.
2. Bíddu í 15 mínútur	
 Bíddu í 15 mínútur 	• Ef pakkningin hefur verið geymd í ísskáp skaltu taka hana út og bíða í 15 mínútur með að gefa stungulyfið svo það nái herbergishita.

3. Hristu kröftuglega 	Haltu fast um hettuglasið og hristu það kröftuglega í 10 sekúndur eins og sýnt er.
4. Skoðaðu dreifuna 	- Snúðu hettuglasinu á hvolf og athugaðu hvort lyfið hefur blandast. Það ætti að vera einsleitt. Ef dreifan er ekki einsleit skaltu hrista hettuglasið aftur. - Það er einnig eðlilegt að sjá litlar loftbólur. Athugaðu: Ekki er mikilvægt í hvaða röð hettuglasið er undirbúið.
5. Fjarlægðu lokið af hettuglasinu 	- Fjarlægðu lokið af hettuglasinu - Strjúktu gúmmítappann með sprittþurrku. Ekki láta neitt snerta gúmmítappann eftir að þú hefur þrifið hann.

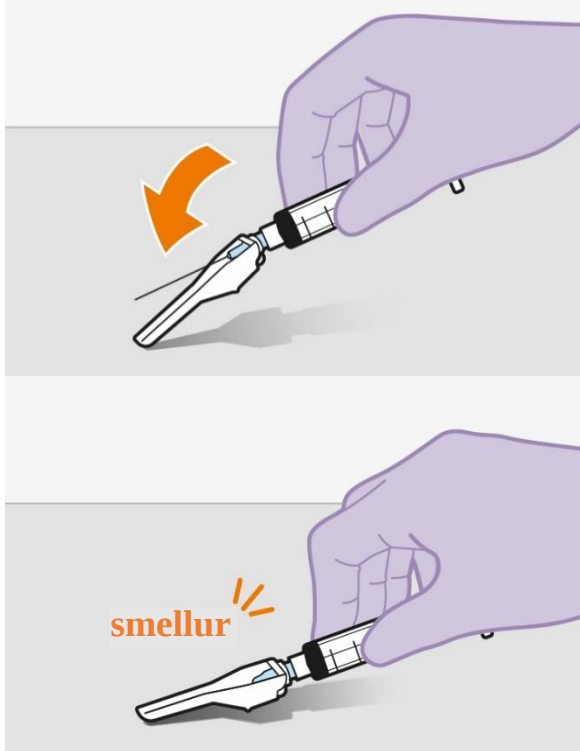
6. Opnaðu umbúðirnar með millistykkinu fyrir hettuglasið 	Flettu pappírslokinu af umbúðunum með millistykkinu fyrir hettuglasið. Athugaðu: Ekki fjarlægja millistykkið úr umbúðunum fyrir næsta skref. Millistykkið losnar ekki úr þegar umbúðunum er snúið á hvolf.
7. Festu millistykkið á hettuglasið 	- Settu hettuglasið á slétt yfirborð. - Ýttu millistykkinu fyrir hettuglasið beint niður á hettuglasið, eins og sýnt er. - Millistykkið fyrir hettuglasið á að smella tryggilega á sinn stað.
8. Lyftu upp umbúðunum 	Lyftu upp umbúðunum utan af millistykkinu fyrir hettuglasið, eins og sýnt er.
9. Undirbúðu sprautuna 	- Taktu sprautuna úr umbúðunum. - Dragðu 1 ml af lofti í sprautuna. Þetta mun gera það auðveldara að draga vökvann upp seinna.

10. Festu sprautuna 	• Haltu þétt um millistykkið og hettuglasið eins og er sýnt. • Skrúfaðu sprautuna vel á millistykkið fyrir hettuglasið.
11. Þrýstu stimplinum niður 	• Þrýstu stimplinum alla leið niður til að ýta loftinu í hettuglasið.
12. Dragðu skammtinn rólega upp 	• Snúðu sprautunni og hettuglasinu á hvolf og dragðu rólega eins mikið af vökvanum og þú getur upp í sprautuna. Vökvinn er mögulega meiri en skammtamagnið. Athugaðu: Haltu sprautunni uppréttri til þess að koma í veg fyrir leka.
13. Skrúfaðu sprautuna af 	• Haltu sprautustimplinum föstum á réttum stað eins og sýnt er til að koma í veg fyrir leka. Það er eðlilegt að finna fyrir einhverju viðnámi. • Skrúfaðu sprautuna af millistykkinu fyrir hettuglasið með því að halda á millistykkinu fyrir hettuglasið eins og sýnt er. Athugaðu: Gakktu úr skugga um að cabotegravir dreifan sé einsleit og hvít til ljósbleik að lit.

14. Festu nálina 	• Opnaðu umbúðirnar með nálinni að hluta til svo sjáist í botn nálarinnar. • Á meðan þú heldur sprautunni uppréttri skaltu snúa sprautunni fast á nálina. • Fjarlægðu umbúðirnar af nálinni.
Inndæling	
15. Undirbúðu stungusvæðið  Efri og ytri þjónvöðvi Baklægur þjónvöðvi	Stungulyfin á að gefa í þjónvöðva. Veldu stungustað af eftirfarandi svæðum: • Kviðlægt þjónsvæði (ventrogluteal) (ráðlagt) • Baklægt þjónsvæði (dorsogluteal) (efri ytri fjórðungur) Athugið: Einungis til notkunar í þjónvöðva. Ekki sprauta í bláæð.
16. Fjarlægðu lokið 	• Dragðu nálarhlífina frá nálinni. • Taktu hettuna af sprautunálinni.
17. Fjarlægðu auka vökva 	• Haltu sprautunni með nálinni þannig að hún snúi upp. Ýttu stimplinum að 3 ml skammtinum til þess að fjarlægja auka vökva og allar loftbólur. Athugaðu: Þrífðu stungustaðinn með sprittþurrku. Leyfðu húðinni að þorna áður en haldið er áfram.

18. Strekktu á húðinni 	Notaðu eftirfarandi inndælingaraðferð („z-track“) til þess að lágmarka leka lyfsins frá stungustaðnum. • Strekktu vel á húðinni sem þekur stungustaðinn þannig að hún færist til um u.þ.b. 2,5 cm (1 tommu). • Haltu húðinni í þessari stöðu meðan inndælingin er gefin.
19. Stingdu nálinni inn 	• Stingdu nálinni alla leið inn, eða nógu djúpt til þess að ná inn í vöðvann.
20. Dældu skammtinum inn 	• Haltu húðinni strekktri - ýttu stimplinum rólega alla leið niður. • Vertu viss um að sprautan sé tóm. • Dragðu nálina til baka og slepptu strekktu húðinni strax.
21. Leggðu mat á stungustaðinn 	• Þrýstu á stungusvæðið með grisju. • Ef blæðir má nota lítinn plástur. Ekki nudda svæðið.

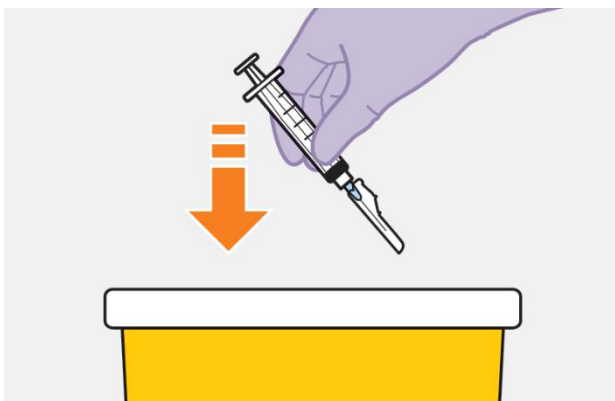
22. Gakktu frá nálinni á öruggan hátt



- Settu nálarhlífina yfir nálina.
- Læstu nálarhlífinni aftur með því að þrýsta henni varlega á hart yfirborð.
- Smellur heyrist þegar nálarhlífin læsist.

Eftir inndælingu

23. Fargaðu á öruggan hátt



- Fargaðu notuðum nálum, sprautum, hettuglössum og millistykkjum fyrir hettuglös í samræmi við staðbundnar reglur um öryggi.

Endurtaktu fyrir hitt lyfið



Ef þú hefur ekki þegar gefið bæði stungulyfin, skaltu fylgja skrefunum í notkunarleiðbeiningum rílpivirins varðandi undirbúning og inndælingu lyfsins.

Spurningar og svör

1. Hversu lengi má geyma lyfið í sprautunni?

Út frá örverufræðilegu sjónarmiði skal nota stungulyfið um leið og dreifan hefur verið dregin upp í sprautuna.

Sýnt hefur verið fram á efna- og eðlisfræðilegan stöðugleika í 2 klukkustundir við 25°C.

2. Af hverju þarf ég að dæla lofti í hettuglasið?

Með því að dæla 1 ml af lofti í hettuglasið verður auðveldara að draga skammtinn upp í sprautuna.

Án lofts getur vökvi óvart runnið til baka í hettuglasið svo minna magn verður eftir í sprautunni en áætlað var.

3. Skiptir máli í hvaða röð lyfin eru gefin?

Nei röðin skiptir ekki máli.

4. Ef pakkningin hefur verið geymd í kæli er þá öruggt að hita hettuglasið að herbergishita á skjótari hátt?

Best er að láta hettuglasið ná herbergishita með eðlilegum hætti. Hinsvegar getur þú notað hitann í lófanum til þess að flýta fyrir upphitun, en gættu þess að hettuglasið fari ekki yfir 30°C.

Ekki nota aðrar upphitunaraðferðir.

5. Af hverju er mælt með lyfjagjöf í efra og ytra þjósvæði.

Mælt er með lyfjagjöf í efra og ytra þjósvæði (ventrogluteal), í mið-þjóvöðvann (gluteus medius) vegna þess að hann er staðsettur langt frá stórum taugum og æðum. Inndæling í baklægan hluta þjóvöðvans (dorso-gluteal), í stærsta þjóvöðvann (gluteus maximus), er einnig ásættanleg ef heilbrigðisstarfsmaðurinn kys það frekar. Stungulyfið má ekki gefa á annan stað.

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

Vocabria 30 mg filmuhúðaðar töflur cabotegravir

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Allir geta hjálpað til við þetta með því að tilkynna aukaverkanir sem koma fram. Aftast í kafla 4 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að taka lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Vocabria og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Vocabria
3. Hvernig nota á Vocabria töflur
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Vocabria töflur
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Vocabria og við hverju það er notað

Vocabria töflur innihalda virka efnið cabotegravir. Cabotegravir tilheyrir flokki retróveirulyfja sem kallast *integrasahemlar (INI)*.

Vocabria töflur eru notaðar til meðferðar á HIV (HIV-veiru) sýkingu hjá fullorðnum og unglingum (a.m.k. 12 ára og sem vega að minnsta kosti 35 kg) sem eru einnig á meðferð með retróveirulyfi sem kallast *rilpivirin* og þegar stjórn hefur náðst á HIV-1 sýkingu.

Vocabria töflur er ekki lækning við HIV-sýkingu; það heldur niðri fjölda veira í líkamanum. Þetta hjálpar við að halda fjölda CD4 frumna í blóðinu stöðugum. CD4 frumur eru tegund hvítra blóðkorna sem gegna mikilvægu hlutverki við að verjast sýkingum.

Læknirinn mun ráðleggja þér að taka Vocabria töflur áður en þér er gefið Vocabria stungulyf í fyrsta skipti.

Ef þú færð Vocabria stungulyf, en þú getur ekki fengið inndælinguna þína getur læknirinn einnig mælt með því að þú takir Vocabria töflur í staðinn, þar til þú getur fengið stungulyfið aftur.

Vocabria töflur eru alltaf gefnar ásamt öðru retróveirulyfi sem kallast *rilpivirin töflur* til meðferðar við HIV-sýkingu. Vocabria og *rilpivirin* töflur munu koma í stað núverandi retróveirulyfja. Sjá frekari upplýsingar um *rilpivirin* í fylgiseðli lyfsins.

2. Áður en byrjað er að nota Vocabria

Ekki má nota Vocabria

- ef þú hefur einhvern tíma fengið alvarleg útbrot á húð, húðflögnun, blöðrur og/öða sár í munni.

- ef um er að ræða **ofnæmi** fyrir cabotegraviri eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).
- ef þú tekur eitthvert þessara lyfja:
 - **carbamazepin, oxcarbazepin, phenytoin, phenobarbital** (lyf við flogaveiki og til að koma í veg fyrir köst)
 - **rifampicin eða rifapentin** (lyf við ákveðnum bakteríusýkingum svo sem berklum).

➔ **Leitaðu ráða hjá læknum** ef þú heldur að þetta eigi við um þig.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Alvarleg húðviðbrögð:

Örsjaldan hefur verið greint frá alvarlegu húðviðbrögðunum Steven-Johnson heilkenni og húðþekjudrepslosi í tengslum við notkun Vocabria. Hætta á notkun Vocabria og leita tafarlaust til læknis ef einkenni sem tengjast þessum alvarlegu húðviðbrögðum koma fram.

➔ **Lestu upplýsingarnar** í kafla 4 í fylgiseðlinum („Hugsanlegar aukaverkanir“).

Ofnæmisviðbrögð

Vocabria inniheldur cabotegravir sem er integrasahemill. Integrasahamlar m.a. cabotegravir geta valdið alvarlegum ofnæmisviðbrögðum. Þú þarft að vita hver einkennin eru til að geta borið kennsl á þau á meðan á meðferð með Vocabria stendur.

➔ **Lestu upplýsingarnar** í kafla 4 í þessum fylgiseðli.

Liffrarsjúkdómar, þar á meðal lifrabólga B og/eða C

Segðu læknum frá því ef þú ert með eða hefur verið með liffrarsjúkdóm, þar á meðal lifrabólgu B og/eða C. Læknirinn gæti metið alvarleika liffrarsjúkdómsins áður en þú byrjar að nota Vocabria.

Vertu á varðbergi gagnvart mikilvægum einkennum

Sumir sem fá lyf við HIV sýkingu fá aðra sjúkdóma sem geta verið alvarlegir.

Þú þarft að vita um mikilvæg einkenni til að geta borið kennsl á þau á meðan þú færð Vocabria. Þau eru m.a.:

- einkenni sýkinga
- einkenni lifrarskemmda.

➔ **Lestu upplýsingarnar** í kafla 4 í þessum fylgiseðli („Hugsanlegar aukaverkanir“).

Ef þú færð einhver einkenni um sýkingu eða lifraskemmdir:

➔ **Leitaðu tafarlaust til læknis.** Ekki taka önnur lyf við sýkingunni án þess að leita ráða hjá læknum.

Börn og unglingar

Lyfið er ekki ætlað börnum yngri en 12 ára eða unglingum sem vega minna en 35 kg, þar sem það hefur ekki verið rannsakað hjá þessum sjúklingum.

Notkun annarra lyfja samhliða Vocabria töflum

Látið lækinn vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð, þetta á einnig við um önnur lyf sem keypt eru án lyfseðils.

Vocabria má ekki taka ásamt sumum öðru lyfjum (sjá „Ekki má nota Vocabria“ fyrr í kafla 2):

Sum lyf geta haft áhrif á hvernig Vocabria virkar eða auka líkur á **aukaverkunum**. Vocabria getur einnig haft áhrif á hvernig sum önnur lyf virka.

Láttu lækinn vita ef þú tekur eitthvert af eftirfarandi lyfjum:

- **Lyf sem kallast magasýrulyf, við meltingartruflunum og brjóstsviða.** Magasýrulyf geta hindrað það að Vocabria töflur komist inn í líkamann.
Ekki taka slík lyf í a.m.k. 2 klst. fyrir inntöku Vocabria eða í a.m.k. 4 klst. eftir að þú tekur Vocabria.
 - **rifabutin** (við ákveðnum bakteríusýkingum eins og berklum).
- ➔ **Láttu læknirinn eða lyfjafræðinginn** ef þú tekur eitthvert þessara lyfja. Læknirinn getur ákveðið að auka eftirlit.

Meðganga og brjóstagjöf

Við meðgöngu, brjóstagjöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð:

➔ **Leitaðu ráða hjá lækninum** áður en þú tekur Vocabria.

Meðganga

- **Ekki er mælt með Vocabria á meðgöngu.** Ef þörf er á getur læknirinn metið ávinning fyrir þig og áhættu fyrir barnið ef þú tekur Vocabria á meðgöngu. **Ráðfærðu þig við lækinn fyrst** ef þungun er fyrirhuguð
- Ef þú verður þunguð skaltu ekki hætta að taka Vocabria án þess að ræða við lækinn.

Brjóstagjöf

Ekki er mælt með brjóstagjöf hjá konum með HIV þar sem HIV-smit getur borist til barnsins með brjóstamjólkinni.

Ekki er vitað hvort innihaldsefni Vocabria taflna berast í brjóstamjólk.

Ef þú ert með barn á brjósti eða íhugar brjóstagjöf átt þú að **ræða það við lækinn eins fljótt og auðið er.**

Akstur og notkun véla

Vocabria getur valdið sundli og öðrum aukaverkunum sem skerða árvekni þína.

➔ **Ekki aka eða nota vélar** nema vera viss um að þú finnir ekki fyrir þessum áhrifum.

Mikilvægar upplýsingar um ákveðin innihaldsefni Vocabria

Ef óþol fyrir sykrum hefur verið staðfest skal hafa samband við lækni áður en lyfið er tekið inn. Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverri töflu, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

3. Hvernig nota á Vocabria

Notið lyfið alltaf eins og læknirinn hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá lækninum eða lyfjafræðingi.

Vocabria töflur skal alltaf taka ásamt öðru HIV-lyfi (rilpivirin töflur). Þú skalt fylgja notkunarleiðbeiningum fyrir rilpivirin. Rilpivirin fylgiseðillinn er í öskunni með lyfinu.

Skammtaáætlun fyrir Vocabria töflur og síðan mánaðarlegar inndælingar í kjölfarið

Hvaða lyf	Hvenær		
	Á fyrsta mánuði (að lágmarki í 28 daga)	Á öðrum mánuði eftir einn mánuð á töflum.	Þriðji mánuður og áfram
Vocabria	30 mg tafla einu sinni á sólarhring	600 mg inndæling	400 mg inndæling mánaðarlega
Rilpivirin	25 mg tafla einu sinni á sólarhring	900 mg inndæling	600 mg inndæling mánaðarlega

Skammtaáætlun fyrir Vocabria töflur og síðan inndælingar á 2 mánaða fresti í kjölfarið

Hvaða lyf	Hvenær		
	Á fyrsta mánuði (að lágmarki í 28 daga)	Á mánuði 2 og mánuði 3 eftir einn mánuð á töflum	Mánuður 5 og áfram
Vocabria	30 mg tafla einu sinni á sólarhring	600 mg inndæling	600 mg inndæling á 2 mánaða fresti
Rilpivirin	25 mg tafla einu sinni á sólarhring	900 mg inndæling	900 mg inndæling á 2 mánaða fresti

Þegar þú byrjar á meðferð með Vocabria getur þú og læknirinn ákveðið annaðhvort að hefja meðferð með Vocabria töflum eða hefja strax meðferð með Vocabria stungulyfi: Ef þú ákveður að hefja meðferð með töflum gefur læknirinn þér fyrirmæli um:

- að taka eina 30 mg Vocabria töflu og eina 25 mg rilpavirin töflu einu sinni á sólarhring í u.þ.b. **einn mánuð.**
- eftir það, færðu **mánaðarlega inndælingu eða á 2 mánaða fresti.**

Þessi fyrsti mánuður af Vocabria og rilpivirin töflum er kallaður **innleiðingartímabil** með lyfi til inntöku. Það gerir læknum kleift að meta hvort að það sé við hæfi að hefja inndælingu.

Hvernig á að taka töflurnar

Vocabria töflur skal gleypa með smá vatni.

Vocabria má taka með eða án matar. Samt sem áður, þegar Vocabria er tekið á sama tíma og rilpivirin, skal taka báðar töflurnar með mat.

Ef þú missir af Vocabria inndælingu

Ef þú getur ekki fengið Vocabria inndælingu gæti læknirinn mælt með því að þú fáiir Vocabria töflur eða aðra HIV-meðferð í staðinn, þangað til að þú getur fengið stungulyfið aftur.

Magasýrulyf

Magasýrulyf við **meltingartruflunum** og **brjóstsviða**, getur hindrað flutning Vocabria taflna inn í líkamann og minnkað áhrif þeirra.

Ekki taka magasýrulyf í a.m.k. 2 klst. áður en þú tekur Vocabria töflu eða í að minnsta kosti 4 klst. eftir að þú tekur hana. Talaðu við lækinn til að fá frekari ráðleggingar um notkun lyfja sem lækka sýrustig (magasýrulyf) með Vocabria töflum.

Ef tekinn er stærri skammtur en mælt er fyrir um

Leitið ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi ef teknar eru of margar töflur af Vocabria. Ef hægt er, sýndu þeim Vocabria töfluglasið.

Ef gleymist að taka Vocabria

Ef þú tekur eftir því innan 12 klst. frá þeim tíma sem þú tekur Vocabria vanalega skaltu taka töfluna sem gleymdist eins fljótt og mögulegt er. Ef þú áttar þig á því eftir 12 klst. skaltu sleppa þeim skammti og taka næsta skammt eins og venjulega.

➔ **Ekki á að tvöfalda skammt** til að bæta upp töflu sem gleymst hefur að taka.

Ef þú kastar upp innan við 4 klst. eftir að hafa tekið Vocabria skaltu taka aðra töflu. Ef þú kastar upp meira en 4 klst. eftir að hafa tekið Vocabria þarftu ekki að taka aðra töflu fyrr en næsta áætlaða skammt.

Ekki hætta að taka Vocabria án þess að fá ráðleggingar frá læknum.

Taktu Vocabria eins lengi og lækinn ráðleggur. Ekki hætta nema lækinn ráðleggi það.

Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Hætta á notkun Vocabria og leita tafarlaust til læknis ef einhver eftirfarandi einkenna koma fram:

- Rauðleitir, skotskífulaga eða hringlaga flekkir, sem ekki eru upphleyptir, á búknum, oft með blöðrumyndun í miðjunni, húðflögnun, sárur í munni, hálsi, nefi, kynfærum og augum. Hiti og flensulík einkenni (Stevens-Johnson heilkenni, húðþekjudrepslos) geta verið undanfari þessara alvarlegu húðútbrot. Þessi alvarlegu húðviðbrögð koma örsjaldan fyrir (geta komið fyrir hjá **allt að 1 af hverjum 10.000** einstaklingum).

Ofnæmisviðbrögð

Vocabria inniheldur cabotegravir sem er integrasahemill. Integrasahamlar m.a. cabotegravir geta valdið alvarlegum ofnæmisviðbrögðum.

Ef þú færð einhver af eftirfarandi einkennum:

- húðviðbrögð (útbrot, ofsakláði)
- háan hita
- orkuleysi (þreyta)
- bólgu, stundum í andliti eða munni (ofsabjúgur), sem veldur öndunarerfiðleikum
- vöðva- eða liðverki.

➔ **Leitaðu tafarlaust til læknis.** Læknirinn getur ákveðið að láta rannsaka lifur, nýru eða blóð og gæti sagt þér að hætta að að nota Vocabria.

Mjög algengar aukaverkanir

Geta komið fyrir hjá **fleiri en 1 af hverjum 10** einstaklingum:

- höfuðverkur
- hiti.

Algengar aukaverkanir

Geta komið fyrir hjá **allt að 1 af hverjum 10** einstaklingum

- þunglyndi
- kvíði
- óeðlilegir draumar
- svefnerfiðleikar (*svefnleysi*)
- sundl
- ógleði

- uppköst
- magaverkur (*kviðverkur*)
- vindgangur (*uppbemba*)
- niðurgangur
- útbrot
- vöðvaverkir
- orkuleysi (*þreyta*)
- þróttleysi
- almenn vanlíðan
- þyngdaraukning.

Sjaldgæfar aukaverkanir

Geta komið fyrir hjá **allt að 1 af hverjum 100** einstaklingum:

- sjálfsvígstilraunir og sjálfsvígshugsanir (sérstaklega hjá sjúklingum með sögu um þunglyndi eða geðræn vandamál)
- ofnæmisviðbrögð
- ofsakláði
- bólga, stundum í andliti eða munni (ofsabjúgur), sem veldur öndunarerfiðleikum
- syfja (*svefnhöfgi*)
- lifrarskemmd (einkenn geta verið gulnun húðar og hvítu augna, lystarleysi, kláði, eymsli í maga, ljósar hægðir eða óvenjulega dökkt þvag)
- breytingar á lifrarprófunum (auknin á *transamínösum* eða aukning á *gallrauða*).

Aðrar aukaverkanir sem geta komið fram í blóðprufum

- aukning lípasa (efni sem myndast í brisi).

Aðrar hugsanlegar aukaverkanir

Fólk á meðferð með Vocabria og rilpivirin við HIV geta fengið aðrar aukaverkanir.

Brisbólga

Ef þú færð verulegan verk í kvið (maga) getur verið að bólga í brisi valdi því.

➔ **Segðu læknum frá því**, sérstaklega ef verkurinn breiðist út og versnar.

Einkenni sýkingar og bólgu

Fólk með HIV-sýkingu á háu stigi (AIDS) eru með veikt ónæmiskerfi og eru því líklegri til að fá alvarlegar sýkingar (*tækifærissýkingar*). Þegar meðferð hefst verður ónæmiskerfið sterkara og þá byrjar líkaminn að berjast gegn sýkingum.

Einkenni sýkingar og bólgu geta þróast vegna:

- gamallar dulinnar sýkingar sem blossar upp þegar að líkaminn berst gegn þeim
- ónæmiskerfið ræðst á heilbrigðan líkamsvef (*sjálfsöfnæmi*).

Einkenni sjálfsöfnæmis geta komið fram mörgum mánuðum eftir að þú byrjar að taka lyf við HIV-sýkingunni.

Meðal einkenna eru:

- **vöðvamáttleysi** og/eða **vöðvaverkir**
- **liðverkir** eða **bólga**
- **slappleiki** sem byrjar í höndum og fótum og færir sig svo upp að miðju líkamans
- **hjartrsláttarónot** eða **skjálfti**
- **ofvirkni** (óvenjulega mikið eirðarleysi og hreyfing).

Ef þú færð einhver einkenni sýkingar eða bólgu:

➔ **Leitaðu tafarlaust til læknis.** Ekki taka önnur lyf við sýkingunni án þess að leita ráða hjá læknum.

Tilkynning aukaverkana

Látið lækninn eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint **samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá Appendix V.** Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Vocabria

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni og glasinu á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Ekki þarf að geyma lyfið við sérstök hitaskilyrði.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Vocabria inniheldur

Virka innihaldsefnið er cabotegravir. Hver tafla inniheldur 30 mg af cabotegraviri.

Önnur innihaldsefni eru:

Töflukjarni

Laktósaeinhýdrat

Örkristallaður sellulósi (E460)

Hypromellosi (E464)

Natríumsterkjuglýkólat

Magnesium sterat

Töfluhúð

Hypromellosi (E464)

Títantvíoxíð (E171)

Makrógól (E1521)

Lýsing á útliti Vocabria og pakkningastærðir

Vocabria filmhúðaðar töflur eru hvítar, ílangar, filmhúðaðar töflur, merktar „SV CTV“ á einni hlið.

Filmhúðuðu töflurnar fást í glösum með barnaöryggisloki.

Hvert glas inniheldur 30 filmhúðaðar töflur.

Markaðsleyfishafi

ViiV Healthcare BV

Van Asch van Wijckstraat 55H

3811 LP Amersfoort

Holland

Framleiðandi

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

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

België/Belgique/Belgien

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

България

ViiV Healthcare BV
Тел.: + 359 80018205

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

ViiV Healthcare BV
Tel: + 372 8002640

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

ViiV Healthcare BV

Lietuva

ViiV Healthcare BV
Tel: + 370 80000334

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

ViiV Healthcare BV
Tel.: + 36 80088309

Malta

ViiV Healthcare BV
Tel: + 356 80065004

Nederland

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

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

ViiV Healthcare BV

Tel: + 385 800787089

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

ViiV Healthcare BV
Τηλ: + 357 80070017

Latvija

ViiV Healthcare BV
Tel: + 371 80205045

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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður {MM/ÁÁÁÁ}

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu: <https://www.ema.europa.eu>.