I PRIEDAS

PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

▼Vykdoma papildoma šio vaistinio preparato stebėsena. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas. Apie tai, kaip pranešti apie nepageidaujamas reakcijas, žr. 4.8 skyriuje.

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

400 mg

Vocabria 400 mg pailginto atpalaidavimo injekcinė suspensija

600 mg

Vocabria 600 mg pailginto atpalaidavimo injekcinė suspensija

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

400 mg

Kiekviename flakone 2 mililitruose yra 400 mg kabotegraviro.

600 mg

Kiekviename flakone 3 mililitruose yra 600 mg kabotegraviro.

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas

400 mg
Kiekviename flakone 2 mililitruose yra 40 mg polisorbato 20 (E 432).

600 mg
Kiekviename flakone 3 mililitruose yra 60 mg polisorbato 20 (E 432).

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Pailginto atpalaidavimo injekcinė suspensija.
Balta arba šviesiai rausva suspensija.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Vocabria injekcija, suleidžiama kartu su rilpivirino injekcija, yra skirta gydyti 1 tipo žmogaus imunodeficito virusais (ŽIV-1) užsikrėtusiems suaugusiesiems ir paaugliams (ne jaunesniems kaip 12 metų ir sveriantiems ne mažiau kaip 35 kg), kurių viremija yra nuslopinta (ŽIV-1 RNR < 50 kopijų/ml) gydant pagal stabilų antiretrovirusinio gydymo planą, kai nėra ir nebuvo virusų atsparumo nenukleozidinių atvirkštinės transkriptazės inhibitorių (NNATI) ir integrazės inhibitorių (INI) klasės vaistiniams preparatams įrodymų ir pirmiau nebuvo virusologinio atsako nepakankamumo gydant NNATI ir INI klasės vaistiniais preparatais (žr. 4.2, 4.4 ir 5.1 skyrius).

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą Vocabria turi skirti gydytojas, turintis ŽIV infekcijos gydymo patirties.

Kiekvieną injekciją turi suleisti sveikatos priežiūros specialistas.

Vocabria injekcija yra skirta ŽIV-1 gydyti ir yra suleidžiama kartu su rilpivirino injekcija, todėl rekomenduojamą dozavimą reikia perskaityti ir rilpivirino injekcijos skyrimo informacijoje.

Prieš pradedant gydymą Vocabria injekcijomis, sveikatos priežiūros specialistai turi atidžiai atrinkti pacientus, kurie sutinka laikytis reikiamo injekcijų plano, ir aptarti su pacientais, kaip svarbu atvykti į suplanuotus apsilankymus dozei suleisti, norint palaikyti virusų slopinimą bei sumažinti viremijos atkryčio ir galimo atsparumo atsiradimo praleidus dozes riziką.

Nutraukus gydymą Vocabria ir rilpivirino injekcijomis, svarbu pritaikyti kitą, viremiją visiškai užslopinantį antiretrovirusinio gydymo planą ne vėliau kaip per vieną mėnesį po paskutiniosios Vocabria injekcijos, jei dozė buvo suleidžiama kas mėnesį, ir ne vėliau kaip per du mėnesius po paskutiniosios Vocabria injekcijos, jei dozė buvo suleidžiama kas 2 mėnesius (žr. 4.4 skyrių).

Sveikatos priežiūros paslaugų teikėjas ir pacientas gali nuspręsti vartoti kabotegraviro tabletes kaip įvadinį gydymą per burną prieš pradedant leisti kabotegraviro injekcijas, kad įvertintų kabotegraviro toleravimą (žr. 1 lentelę), arba iš karto pradėti leisti kabotegraviro injekcijas (žr. 2 lentelę – kas mėnesinėms ir 3 lentelę – dozavimo kas du mėnesius rekomendacijoms).

Dozavimas

Suaugusiesiems ir paaugliams (ne jaunesniems kaip 12 metų ir sveriantiems ne mažiau kaip 35 kg)

Įvadinis gydymas per burną

Kai yra taikomas įvadinis gydymas per burną, maždaug vieną mėnesį (ne trumpiau kaip 28 dienas) reikia vartoti geriamąjį kabotegravirą kartu su geriamuoju rilpivirinu, kad būtų įvertintas kabotegraviro ir rilpivirino toleravimas (žr. 4.4 skyrių). Vieną kartą per parą reikia išgerti vieną 30 mg kabotegraviro tabletę ir vieną 25 mg rilpivirino tabletę. Kartu su rilpivirinu vartojamas kabotegraviro tabletes reikia išgerti su maistu (žr. kabotegraviro tablečių skyrimo informaciją).

1 lentelė. Įvadinio gydymo per burną dozavimo planas

	ĮVADINIS GYDYMAS PER BURNĄ
Vaistinis preparatas	**Vieną mėnesį (mažiausiai 28 dienas), po kurio seka pradinė injekcija [a]**
Kabotegraviras	30 mg vieną kartą per parą
Rilpivirinas	25 mg vieną kartą per parą

[a] Žr. mėnesinę dozavimo schemą 2 lentelėje ir dozavimo kas 2 mėnesius schemą 3 lentelėje.

Dozės suleidimas kas mėnesį
Pradinė injekcija (600 mg dozė, kurią atitinka 3 ml)
Rekomenduojamą pradinę vieną Vocabria 600 mg injekcijos dozę reikia suleisti į raumenis paskutiniąją dabartinio antiretrovirusinio gydymo arba įvadinio gydymo geriamaisiais vaistiniais preparatais parą. Vocabria injekciją ir rilpivirino injekciją reikia suleisti per tą patį apsilankymą į sėdmens raumenis skirtingose injekcijų vietose.

Kartotinės injekcijos (400 mg dozė, kurią atitinka 2 ml)
Po pradinės injekcijos vartojamos kartotinės Vocabria dozės yra po vieną 400 mg injekciją į raumenis kas mėnesį. Vocabria injekciją ir rilpivirino injekciją reikia suleisti per tą patį apsilankymą į sėdmens raumenis skirtingose injekcijų vietose. Pacientams injekcijas galima suleisti likus ne daugiau kaip

7 paroms iki arba praėjus ne daugiau kaip 7 paroms po kasmėnesinės 400 mg dozės suleidimo datos pagal planą.

2 lentelė. Rekomenduojamas kasmėnesinio dozavimo planas leidžiant į raumenis

	PRADINĖ INJEKCIJA	**KARTOTINĖS INJEKCIJOS**
Vaistinis preparatas	**Injekcijas leisti reikia pradėti tuo metu skiriamo ARG arba įvadinio gydymo geriamaisiais vaistiniais preparatais (jei vartojami) paskutiniąją dieną**	**Praėjus mėnesiui po pradinės injekcijos ir vėliau kas mėnesį**
Vocabria	600 mg	400 mg
Rilpivirinas	900 mg	600 mg

Dozės suleidimas kas 2 mėnesius
Pradinės injekcijos – vieno mėnesio pertrauka (600 mg)
Paskutiniąją dabartinio antiretrovirusinio gydymo arba įvadinio gydymo per burną parą rekomenduojama suleisti vieną pradinę Vocabria 600 mg injekciją į raumenis.

Po mėnesio, reikia suleisti antrąją 600 mg injekciją į raumenis. Pacientams galima suleisti antrąją 600 mg pradinę injekciją likus ne daugiau kaip 7 paroms iki arba praėjus ne daugiau kaip 7 paroms po dozės suleidimo datos pagal planą.

Vocabria injekciją ir rilpivirino injekciją reikia suleisti per tą patį apsilankymą į sėdmens raumenis skirtingose injekcijų vietose.

Kartotinės injekcijos – 2 mėnesių pertrauka (600 mg)
Po pradinių injekcijų rekomenduojama Vocabria injekcijos kartotinė dozė yra kas 2 mėnesius į raumenis suleidžiama viena 600 mg dozė. Vocabria injekciją ir rilpivirino injekciją reikia suleisti per tą patį apsilankymą į sėdmens raumenis skirtingose injekcijų vietose. Pacientams galima suleisti injekcijas likus ne daugiau kaip 7 paroms iki arba praėjus ne daugiau kaip 7 paroms po dozės suleidimo pagal 600 mg injekcijų planą.

3 lentelė. **Rekomenduojamas dozavimo planas leidžiant į raumenis kas 2 mėnesius**

	PRADINĖS INJEKCIJOS	**KARTOTINĖS INJEKCIJOS**
Vaistinis preparatas	**Injekcijas leisti reikia pradėti tuo metu skiriamo ARG arba įvadinio gydymo geriamaisiais vaistiniais preparatais (jei vartojami) paskutiniąją dieną. Po vieno mėnesio turi būti suleista antroji pradinė injekcija**	**Praėjus dviem mėnesiams po paskutinės pradinės injekcijos ir vėliau kas du mėnesius**
Vocabria	600 mg	600 mg
Rilpivirinas	900 mg	900 mg

Dozavimo rekomendacijos, injekcijos suleidimą kas mėnesį keičiant į dozavimo kas 2 mėnesius planą
Pacientams pereinant nuo kartotinių injekcijų suleidimo kas mėnesį prie kartotinių injekcijų suleidimo kas 2 mėnesius plano, vieną 600 mg kabotegraviro injekciją į raumenis reikia suleisti praėjus vienam mėnesiui po paskutiniosios kartotinės 400 mg dozės injekcijos, o vėliau kas 2 mėnesius leisti po 600 mg.

Dozavimo rekomendacijos, injekcijos suleidimą kas 2 mėnesius keičiant į dozavimo kas mėnesį planą
Pacientams pereinant nuo kartotinių injekcijų suleidimo kas 2 mėnesius prie kartotinių injekcijų suleidimo kas mėnesį dozavimo plano, vieną 400 mg kabotegraviro injekciją į raumenis reikia suleisti praėjus 2 mėnesiams po paskutiniosios kartotinės 600 mg dozės injekcijos, o vėliau kas mėnesį leisti po 400 mg.

Praleistos dozės
Reikia pakartotinai įvertinti paskirtąjį apsilankymą planinei injekcijai praleidusių pacientų klinikinę būklę, norint įsitikinti, kad jiems tinka atnaujinti gydymą. Žr. 4 ir 5 lenteles, dozavimo po injekcijos praleidimo rekomendacijas.

Praleidus kas mėnesį suleidžiamą injekciją
Jeigu pacientas planuoja pavėluoti į paskirtąjį apsilankymą injekcijai ilgiau kaip 7 dienas, vietoj jos galima skirti gydymą per burną (viena 30 mg kabotegraviro tabletė ir viena 25 mg rilpivirino tabletė vieną kartą per parą), pakeičiant ne daugiau kaip 2 iš eilės kasmėnesinius apsilankymus injekcijoms. Duomenų apie pereinamąjį gydymą geriamaisiais vaistiniais preparatais su kitu visiškai slopinančiu antiretrovirusiniu gydymu (ARG) (daugiausia INI pagrindu) yra nedaug (žr. 5.1 skyrių). Jeigu gydymas per burną vartojamais vaistiniais preparatais trunka ilgiau kaip du mėnesius, rekomenduojami kiti gydymo geriamaisiais vaistiniais preparatais planai.

Pirmąją geriamųjų vaistinių preparatų dozę reikia išgerti praėjus vienam mėnesiui (+/- 7 paros) po paskutiniųjų Vocabria ir rilpivirino dozių injekcijų. Injekcijų suleidimą galima atnaujinti tą pačią dieną, kai baigiamas gydymo geriamaisiais vaistiniais preparatais planas taip, kaip rekomenduojama 4 lentelėje.

4 lentelė. **Vocabria injekcijų suleidimo po injekcijų praleidimo ar gydymo geriamaisiais vaistiniais preparatais rekomendacijos pacientams, kurie gydomi pagal injekcijų suleidimo kas mėnesį planą**

Po paskutiniosios injekcijos praėjęs laikas	**Rekomendacija**
≤ 2 mėnesių	Kiek galima greičiau tęskite gydymą pagal 400 mg injekcijų suleidimo kas mėnesį planą.
> 2 mėnesių	Atnaujinkite paciento gydymą injekcijomis, suleisdami pradinę 600 mg dozę, ir toliau laikykitės 400 mg injekcijų suleidimo kas mėnesį plano.

Praleista 2 mėnesių injekcija
Jeigu pacientas planuoja pavėluoti į paskirtąjį apsilankymą Vocabria injekcijai ilgiau kaip 7 dienas, vietoj jos galima skirti gydymą per burną (viena 30 mg kabotegraviro tabletė ir viena 25 mg rilpivirino tabletė vieną kartą per parą), pakeičiant ne daugiau kaip vieną apsilankymą kas 2 mėnesius suleidžiamai injekcijai. Duomenų apie pereinamąjį gydymą geriamaisiais vaistiniais preparatais su kitu visiškai slopinančiu ARG (daugiausia INI pagrindu) yra nedaug (žr. 5.1 skyrių). Jeigu gydymas per burną vartojamais vaistiniais preparatais trunka ilgiau kaip du mėnesius, rekomenduojama skirti kitą gydymo geriamaisiais vaistiniais preparatais planą.

Pirmąją geriamųjų vaistinių preparatų dozę reikia išgerti praėjus dviem mėnesiams (+/- 7 paros) po paskutiniųjų kabotegraviro ir rilpivirino dozių injekcijų. Injekcijų suleidimą galima atnaujinti tą pačią dieną, kai baigiamas geriamųjų vaistinių preparatų dozavimas taip, kaip rekomenduojama 5 lentelėje.

5 lentelė. Vocabria injekcijų suleidimo po praleistų injekcijų ar gydymo geriamaisiais vaistiniais preparatais rekomendacijos pacientams, kurie gydomi pagal injekcijų suleidimo kas 2 mėnesius planą

Praleistas apsilankymas injekcijai	**Po paskutiniosios injekcijos praėjęs laikas**	**Rekomendacija (visais atvejais suleidžiami 3 ml)**
2-oji injekcija	**≤ 2 mėnesių**	Kiek galima greičiau atnaujinti 600 mg injekcijas ir toliau laikytis injekcijų suleidimo kas 2 mėnesius plano.
	> 2 mėnesių	Atnaujinkite paciento gydymą injekcijomis, suleisdami pradinę 600 mg dozę, o po vieno mėnesio – antrąją pradinę 600 mg dozės injekciją. Vėliau laikykitės injekcijų suleidimo kas 2 mėnesius plano.
3-čioji ir vėlesnės injekcijos	**≤ 3 mėnesių**	Kiek galima greičiau atnaujinti 600 mg injekcijas ir toliau laikytis injekcijų suleidimo kas 2 mėnesius plano.
	> 3 mėnesių	Atnaujinkite paciento gydymą injekcijomis, suleisdami pradinę 600 mg dozę, o po vieno mėnesio – antrąją pradinę 600 mg dozės injekciją. Vėliau laikykitės injekcijų suleidimo kas 2 mėnesius plano.

Senyviems pacientams
Senyviems pacientams dozės keisti nereikia. Duomenų apie kabotegraviro vartojimą 65 metų ir vyresniems pacientams yra nedaug (žr. 5.2 skyrių).

Inkstų funkcijos sutrikimas
Pacientams, kuriems yra diagnozuotas nesunkus (kreatinino klirensas yra nuo ≥ 60 iki < 90 ml/min.), vidutinio sunkumo (kreatinino klirensas yra nuo ≥ 30 iki < 60 ml/min.) arba sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (kreatinino klirensas yra nuo ≥ 15 iki < 30 ml/min. ir neatliekamos dializės [žr. 5.2 skyrių]), dozavimo keisti nereikia. Kabotegraviro vartojimas pacientams, sergantiems galutinės stadijos inkstų liga, kuriems skiriamas inkstų pakeičiamasis gydymas, netirtas. Daugiau kaip 99 % kabotegraviro prisijungia prie baltymų, todėl nesitikima, kad dializė paveiktų kabotegraviro ekspoziciją. Skiriant kabotegravirą pacientams, kuriems atliekamos inkstų pakeičiamosios terapijos procedūros, gydyti reikia atsargiai.

Kepenų funkcijos sutrikimas
Pacientams, kuriems yra diagnozuotas lengvas ar vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas (A ar B klasė pagal Child-Pugh), dozavimo keisti nereikia. Kabotegraviro vartojimas pacientams, sergantiems sunkiu kepenų funkcijos sutrikimu (C klasė pagal Child-Pugh [žr. 5.2 skyrių]), netirtas. Skiriant kabotegravirą pacientams, kuriems diagnozuotas sunkus kepenų funkcijos sutrikimas, gydyti reikia atsargiai.

Vaikų populiacija
Vocabria saugumas ir veiksmingumas jaunesniems kaip 12 metų vaikams ir paaugliams, sveriantiems mažiau kaip 35 kg, neištirti. Duomenų nėra.

Vartojimo metodas

Leisti į raumenis. Reikia būti atsargiems, kad netyčia injekcijos nesuleistumėte į kraujagyslę.

Vartojimo instrukcijas žr. pakuotės lapelyje skyriuje „Vartojimo instrukcijos“. Ruošiant injekcinę suspensiją, reikia atidžiai laikytis šių nurodymų, kad būtų išvengta pratekėjimo.

Vocabria injekciją visada reikia suleisti kartu su rilpivirino injekcija. Injekcijų suleidimo eiliškumas nesvarbus.

Leisdamas Vocabria injekciją, sveikatos priežiūros specialistas turi atsižvelgti į paciento kūno masės indeksą (KMI), kad adatos ilgis būtų pakankamas ir pasiektų sėdmens raumenis.

Tvirtai laikomą flakoną stipriai pakratykite visas 10 sekundžių. Flakoną apverskite ir patikrinkite suspensiją. Ji turi būti vienalytė. Jeigu suspensija nevienalytė, pakratykite flakoną dar kartą. Normalu matyti mažus oro burbuliukus.

Injekcijas reikia suleisti į ventralinę (rekomenduojama) arba dorzalinę sėdmens sritis.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

Vartojimas kartu su rifampicinu, rifapentinu, karbamazepinu, okskarbazepinu, fenitoinu ar fenobarbitaliu (žr. 4.5 skyrių).

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Atsparumo atsiradimo nutraukus gydymą rizika

Norint sumažinti virusų atsparumo atsiradimo riziką, būtina ne vėliau kaip per mėnesį po paskutiniosios Vocabria injekcijos paskirti alternatyvų, visiškai slopinantį antiretrovirusinio gydymo planą, jeigu dozė suleidžiama kas mėnesį, ir ne vėliau kaip per du mėnesius po paskutiniosios Vocabria injekcijos, jeigu dozė suleidžiama kas 2 mėnesius.

Įtarus virusologinio atsako nepakankamumą, reikia kiek galima greičiau skirti gydymą pagal alternatyvų planą.

Ilgai trunkantis Vocabria injekcijos poveikis

Liekamosios kabotegraviro koncentracijos sisteminėje pacientų kraujotakoje gali išlikti ilgą laiką (iki 12 mėnesių ar ilgiau), todėl nutraukiant vaistinio preparato vartojimą, gydytojai turi atsižvelgti į Vocabria injekcijos pailginto atpalaidavimo savybes (žr. 4.5, 4.6, 4.7 ir 4.9 skyrius).

Prieš gydymą esantys veiksniai, susiję su virusologinio atsako nepakankamumu

Prieš pradedant gydymą pagal planą, reikia atsižvelgti į tai, kad įvairių kintamųjų analizės rodo, jog mažiausiai 2 iš toliau išvardytų pradinių veiksnių derinys gali būti susijęs su padidėjusia virusologinio atsako nepakankamumo rizika: esamos atsparumo rilpivirinui mutacijos, ŽIV-1 A6/A1 potipis arba KMI ≥ 30 kg/m^2. Turimi duomenys rodo, kad virusologinio atsako nepakankamumas pasireiškia dažniau, kai šie pacientai gydomi pagal dozės suleidimo kas 2 mėnesius planą, palyginti su gydymu pagal dozės suleidimo kas mėnesį planą. Pacientams, kurių gydymo istorija yra neišsami arba neaiški ir neatlikta atsparumo analizė prieš pradedant gydymą, reikia būti atsargiems, jeigu KMI yra ≥ 30 kg/m^2 arba yra ŽIV-1 A6/A1 potipis (žr. 5.1 skyrių).

Sunkios nepageidaujamos odos reakcijos (SNOR)

Gauta labai retų pranešimų apie sunkias nepageidaujamas odos reakcijas (Stivenso ir Džonsono [*Stevens-Johnson*] sindromą [SJS] bei toksinę epidermio nekrolizę [TEN]), susijusias su gydymu kabotegraviru, kurios gali kelti pavojų gyvybei ar būti mirtinos.

Skiriant vaistinį preparatą, pacientus reikia informuoti apie požymius ir simptomus bei atidžiai stebėti, ar neatsiranda odos reakcijų. Atsiradus šias reakcijas rodančių požymių ir simptomų, reikia nedelsiant nutraukti kabotegraviro vartojimą ir apsvarstyti alternatyvų gydymo būdą (jeigu reikia). Jei pacientui vartojant kabotegravirą pasireiškė pavojinga reakcija (pvz., SJS arba TEN), šio paciento daugiau niekada nebus galima vėl gydyti kabotegraviru.

Padidėjusio jautrumo reakcijos

Gauta pranešimų apie padidėjusio jautrumo reakcijas, susijusias su integrazės inhibitoriais, įskaitant kabotegravirą. Šioms reakcijoms būdingas išbėrimas, konstituciniai pokyčiai ir kartais organų funkcijos sutrikimas, įskaitant kepenų pažaidą. Pasireiškus padidėjusio jautrumo požymiams ar simptomams (įskaitant, bet neapsiribojant, sunkų išbėrimą ar bėrimą, susijusį su karščiavimu, bendrą negalavimą, nuovargį, raumenų ar sąnarių skausmą, pūsles, burnos pažaidą, konjunktyvitą, veido edemą, hepatitą, eozinofiliją ar angioneurozinę edemą), Vocabria ir kitų įtartinų vaistinių preparatų vartojimas turi būti nedelsiant nutrauktas. Reikia stebėti klinikinę būklę, įskaitant kepenų aminotransferazių aktyvumą ir pradėti tinkamą gydymą. (Žr. 4.2 skyriuje skyrelį „Ilgai trunkantis Vocabria injekcijos poveikis“ bei 4.8 ir 5.1 skyrius).

Hepatotoksiškumas

Pranešta, kad mažam skaičiui Vocabria vartojančių pacientų, kuriems prieš pradedant gydymą buvo ar nebuvo diagnozuota kepenų liga, pasireiškė hepatotoksinis poveikis (žr. 4.8 skyrių). Klinikiniuose tyrimuose kabotegraviro įvadinis gydymas per burną buvo naudojamas siekiant nustatyti pacientus, kuriems gali kilti hepatotoksiškumo rizika.

Rekomenduojama stebėti kepenų biocheminius rodmenis ir, įtarus hepatotoksinį poveikį, nutraukti gydymą Vocabria (žr. skyrelį „Ilgai trunkantis Vocabria injekcijos poveikis“).

Kartu esanti HBV/HCV infekcija

Pacientai, kuriems kartu buvo diagnozuota hepatito B infekcija, nebuvo įtraukiami į Vocabria tyrimus. Nerekomenduojama pradėti gydymo Vocabria pacientams, kuriems kartu yra diagnozuota hepatito B infekcija. Gydytojai turi vadovautis galiojančiomis pacientų, kuriems kartu diagnozuota hepatito B virusų infekcija, ŽIV infekcijos gydymo gairėmis.
Duomenų apie pacientus, kuriems kartu yra diagnozuota hepatito C infekcija, yra nedaug. Rekomenduojama stebėti pacientų, kuriems kartu yra diagnozuota hepatito C infekcija, kepenų funkciją.

Sąveika su kitais vaistiniais preparatais

Vocabria injekciją reikia skirti atsargiai pacientams, vartojantiems ekspoziciją galinčių sumažinti vaistinių preparatų (žr. 4.5 skyrių).

Vocabria injekcijos nerekomenduojama vartoti kartu su rifabutinu (žr. 4.5 skyrių).

Imuninės funkcijos atsistatymo sindromas

ŽIV užsikrėtusiems pacientams, kuriems buvo sunkus imunodeficitas pradedant kombinuotą antiretrovirusinį gydymą (KARG), gali pasireikšti uždegiminė reakcija į simptomų nesukeliančius ar likusius sąlyginai patogeninius mikroorganizmus ir ji gali sukelti sunkias klinikines būkles ar simptomų pasunkėjimą. Paprastai tokios reakcijos buvo stebėtos per pirmąsias keletą savaičių ar mėnesių nuo KARG pradžios. Atitinkami pavyzdžiai yra citomegalo virusų sukeltas retinitas, generalizuota ir (arba) židininė mikobakterijų sukeltos infekcijos ir *Pneumocystis jirovecii* sukelta pneumonija. Reikia įvertinti bet kuriuos uždegimo simptomus ir, jeigu reikia, pradėti gydymą. Be to, pranešta apie atsistačius imuninei funkcijai pasireiškusius autoimuninius sutrikimus (pvz., Greivso (*Graves*) ligą ir autoimuninį hepatitą), visgi, nurodytas atsiradimo laikas buvo įvairus ir šie reiškiniai gali pasireikšti praėjus daug mėnesių nuo gydymo pradžios.

Sąlyginai patogeninių mikroorganizmų sukeltos infekcijos

Pacientams reikia paaiškinti, kad Vocabria ar bet kuris kitas antiretrovirusinis gydymas neišgydo ŽIV infekcijos ir kad jiems vis tiek gali pasireikšti sąlyginai patogeninių mikroorganizmų sukeltos infekcijos ir kitos ŽIV infekcijos komplikacijos. Todėl pacientų klinikinę būklę turi ir toliau atidžiai

stebėti gydytojai, turintys šių su ŽIV susijusių ligų gydymo patirties.

Pagalbinės medžiagos

Šio vaistinio preparato sudėtyje yra polisorbato 20 (žr. 2 skyrių), kuris gali sukelti alerginių reakcijų.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Vocabria injekcija, suleidžiama kartu su rilpivirino injekcija, skirta gydyti ŽIV-1, todėl apie susijusias sąveikas žr. ir rilpivirino injekcijos skyrimo informacijoje.

Kitų vaistinių preparatų poveikis kabotegraviro farmakokinetikai

Kabotegraviro metabolizmą labiausiai veikia uridindifosfatgliukuronoziltransferazė (UGT) 1A1, ir mažesniu mastu – UGT1A9. Tikėtina, kad stipriai UGT1A1 ar UGT1A9 sužadinantys vaistiniai preparatai mažins kabotegraviro koncentracijas plazmoje ir dėl to gali būti nepakankamas jo veiksmingumas (žr. 4.3 skyrių ir toliau esančią 6 lentelę). Išgerto kabotegraviro vidutiniai *AUC*, C_{max} ir C_{tau} rodmenys pacientų, kurių organizme UGT1A1 veikiamas metabolizmas yra silpnas, kurie atitinka didžiausią klinikinį UGT1A1 slopinimą, organizme buvo 1,5 karto didesni. UGT1A1 inhibitoriaus poveikis gali šiek tiek sustiprėti, vis dėlto, atsižvelgus į kabotegraviro saugumo ribas, manoma, kad šis padidėjimas nebus kliniškai reikšmingas. Todėl kartu su UGT1A1 inhibitoriais (pvz.: atazanaviru, erlotinibu, sorafenibu) vartojamo Vocabria dozės keisti nerekomenduojama.

Kabotegraviras yra P glikoproteino (P-gp) ir krūties vėžio atsparumo baltymo (angl. *the breast cancer resistance protein*, *BCRP*) substratas, visgi, jam būdingas didelis pralaidumas, todėl nesitikima, kad pakistų kartu su P-gp ar *BCRP* inhibitoriais vartojamo vaistinio preparato absorbcija.

Kabotegraviro poveikis kitų vaistinių preparatų farmakokinetikai

Kabotegraviras nedaro poveikio midazolamui (citochromo P450 (CYP) 3A4 substratas) *in vivo.* Kabotegraviras nesužadina CYP1A2, CYP2B6 ar CYP3A4 *in vitro*.

Kabotegraviras slopino organinių anijonų pernašos baltymus (angl. *the organic anion transporter*, *OAT*) 1 (IC_{50} = 0,81 μM) ir *OAT3* (IC_{50} = 0,41 μM) *in vitro*. Todėl vartojant kartu su vaistiniais preparatais, kurie yra *OAT1/3* substratai ir kurių terapinis indeksas yra mažas (pvz., metotreksatu), patariama gydyti atsargiai.

Vocabria ir rilpivirino injekcijos yra skiriamos kaip pilnas ŽIV-1 infekcijos gydymo planas ir nevartojamos su jokiais kitais antiretrovirusiniais vaistiniais preparatais ŽIV gydyti. Toliau esanti informacija apie vaistinių preparatų tarpusavio sąveiką su kitais antiretrovirusiniais preparatais pateikiama tam atvejui, jeigu tektų nutraukti gydymą Vocabria ir rilpivirino injekcijomis ir reikėtų pradėti gydymą pagal kitą antiretrovirusinio gydymo planą (žr. 4.4 skyrių). Remiantis tyrimų *in vitro* ir klinikinės vaistinių preparatų tarpusavio sąveikos duomenimis, nesitikima, kad kabotegraviras keistų kitų antiretrovirusinių vaistinių preparatų, įskaitant, proteazės inhibitorių, nukleozidų atvirkštinės transkriptazės inhibitorių, nenukleozidų atvirkštinės transkriptazės inhibitorių, integrazės inhibitorių, patekimo į ląstelę inhibitorių ar ibalizumabo, koncentracijas.

Kabotegraviro injekcijos sąveikos su kitais vaistiniais preparatais tyrimų neatlikta. Duomenys apie sąveiką su kitais vaistiniais preparatais, pateikti 6 lentelėje, buvo gauti geriamojo kabotegraviro tyrimų metu (padidėjimas nurodytas „↑“, sumažėjimas – „↓“, pokyčio nėra – „↔“, plotas po koncentracijų laiko atžvilgiu kreive – „*AUC*“, didžiausia išmatuota koncentracija – „C_{max}“, koncentracija dozavimo intervalo pabaigoje – „$C\tau$“).

6 lentelė. Vaistinių preparatų tarpusavio sąveika

Vaistiniai preparatai pagal terapines sritis	**Sąveika** Geometrinio vidurkio pokytis (%)	**Vartojimo kartu rekomendacijos**
ŽIV-1 antivirusiniai vaistiniai preparatai		
Nenukleozidų atvirkštinės transkriptazės inhibitorius: etravirinas	Kabotegraviro ↔ *AUC* ↑ 1 % C_{max} ↑ 4 % $C\tau$ ↔ 0 %	Etravirinas nesukėlė reikšmingo kabotegraviro koncentracijos plazmoje pokyčio. Pradedant injekcijas po etravirino vartojimo, Vocabria dozės keisti nebūtina.
Nenukleozidų atvirkštinės transkriptazės inhibitorius: rilpivirinas	Kabotegraviro ↔ *AUC* ↑ 12 % C_{max} ↑ 5 % Cτ ↑ 14 % Rilpivirino ↔ *AUC* ↓ 1 % C_{max} ↓ 4 % $C\tau$ ↓ 8 %	Rilpivirinas nesukėlė reikšmingo kabotegraviro koncentracijos plazmoje pokyčio. Vartojant kartu su rilpivirinu, Vocabria injekcijos dozės keisti nebūtina.
Prieštraukuliniai vaistiniai preparatai		
Karbamazepinas Okskarbazepinas Fenitoinas Fenobarbitalis	Kabotegraviro ↓	Metabolizmą sužadinantys vaistiniai preparatai gali reikšmingai sumažinti kabotegraviro koncentracijas plazmoje. Vartojimas kartu yra kontraindikuotinas (žr. 4.3 skyrių).
Antimikobakteriniai vaistiniai preparatai		
Rifampicinas	Kabotegraviro ↓ *AUC* ↓ 59 % C_{max} ↓ 6 %	Rifampicinas reikšmingai sumažino kabotegraviro koncentraciją plazmoje, o tai gali mažinti gydomąjį poveikį. Kartu su rifampicinu vartojamo Vocabria dozavimo rekomendacijos nenustatytos, todėl Vocabria vartojimas kartu su rifampicinu yra kontraindikuotinas (žr. 4.3 skyrių).
Rifapentinas	Kabotegraviro ↓	Rifapentinas gali reikšmingai sumažinti kabotegraviro koncentracijas plazmoje. Vartojimas kartu yra kontraindikuotinas (žr. 4.3 skyrių).
Rifabutinas	Kabotegraviro ↓ *AUC* ↓ 21 % C_{max} ↓ 17 % $C\tau$ ↓ 26 %	Rifabutinas gali sumažinti kabotegraviro koncentraciją plazmoje. Vengti vartojimo kartu.
Geriamieji kontraceptikai		
Etinilestradiolis (EE) ir levonorgestrelis (LNG)	EE ↔ *AUC* ↑ 2 % C_{max} ↓ 8 % $C\tau$ ↔ 0 % LNG ↔ *AUC* ↑ 12 % C_{max} ↑ 5 % $C\tau$ ↑ 7 %	Kabotegraviras nesukelia kliniškai reikšmingų etinilestradiolio ar levonorgestrelio koncentracijų plazmoje pokyčių. Kartu su Vocabria vartojamų geriamųjų kontraceptikų dozės keisti nebūtina.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

Duomenų apie kabotegraviro vartojimą nėštumo metu yra nedaug. Vocabria poveikis žmogaus nėštumui nežinomas.

Kabotegraviras nesukėlė teratogeninio poveikio tyrimų su vaikingomis žiurkėmis ar triušėmis metu, bet esant didesnėms ekspozicijoms už tas, kurios susidaro vartojant gydomąją dozę, pasireiškė toksinis poveikis gyvūnų reprodukcijai (žr. 5.3 skyrių). Reikšmė žmogaus nėštumui nežinoma.

Vocabria injekcijų nerekomenduojama leisti nėštumo metu, nebent laukiama nauda pateisina galimą riziką vaisiui.

Kabotegraviro buvo aptinkama sisteminėje kraujotakoje iki 12 mėnesių po paskutiniosios injekcijos ar ilgiau (žr. 4.4 skyrių).

Žindymas

Remiantis tyrimų su gyvūnais duomenimis, tikėtina, kad kabotegraviras išsiskiria į motinos pieną, nors tyrimuose su žmonėmis tai nepatvirtinta. Kabotegraviro gali būti aptinkama motinos piene iki 12 mėnesių po paskutiniosios kabotegraviro injekcijos ar ilgiau.

Žindyti nerekomenduojama ŽIV infekuotoms moterims, nes per motinos pieną kūdikis gali užsikrėsti ŽIV.

Vaisingumas

Duomenų apie kabotegraviro poveikį vyrų ir moterų vaisingumui nėra. Tyrimai su gyvūnais kabotegraviro poveikio patinų ir patelių vislumui neparodė (žr. 5.3 skyrių).

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Pacientus reikia informuoti, kad gydant Vocabria injekcija, buvo pranešta apie galvos svaigimą, nuovargį ir somnolenciją. Sprendžiant apie paciento gebėjimą vairuoti ar valdyti mechanizmus, reikia atsižvelgti į paciento klinikinę būklę ir Vocabria injekcijos sukeltos nepageidaujamos reakcijos pobūdį.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Nepageidaujamos reakcijos (NR), apie kurias buvo pranešta dažniausiai, buvo reakcijos injekcijos vietoje, galvos skausmas ir karščiavimas[5].
Gauta pranešimų apie su gydymu kabotegraviru susijusias SNOR: SJS ir TEN (žr. 4.4 skyrių).

Nepageidaujamų reakcijų sąrašas lentelėje

NR, kurios pasireiškė vartojant kabotegravirą ar rilpiviriną, išvardytos 7 lentelėje pagal organų sistemų klases ir dažnį. Naudojami tokie sutrikimų dažnio apibūdinimai: labai dažnas (≥ 1/10), dažnas (nuo ≥ 1/100 iki < 1/10), nedažnas (nuo ≥ 1/1 000 iki < 1/100), retas (nuo ≥ 1/10 000 iki < 1/1 000), labai retas (< 1/10 000).

7 lentelė. Nepageidaujamų reakcijų suvestinė lentelėje [1]

***MedDRA* organų sistemų klasės (OSK)**	**Dažnio kategorija**	**NR gydant pagal planą Vocabria + rilpivirinas**
Imuninės sistemos sutrikimai	Nedažnas	Padidėjęs jautrumas *
Psichikos sutrikimai	Dažnas	Depresija Nerimas Nenormalūs sapnai Nemiga

	Nedažnas	Bandymas nusižudyti; mintys apie savižudybę (ypač pacientams, kurie anksčiau sirgo psichikos ligomis)
Nervų sistemos sutrikimai	Labai dažnas	Galvos skausmas
	Dažnas	Galvos svaigimas
	Nedažnas	Somnolencija Vazovagalinės reakcijos (atsakas į injekcijas)
Virškinimo trakto sutrikimai	Dažnas	Pykinimas Vėmimas Pilvo skausmas[2] Dujų kaupimasis virškinimo trakte Viduriavimas
Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai	Nedažnas	Hepatotoksiškumas
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Dažnas	Išbėrimas[3]
	Nedažnas	Dilgėlinė * Angioneurozinė edema *
	Labai retas	Stivenso ir Džonsono sindromas*, toksinė epidermio nekrolizė*
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai	Dažnas	Raumenų skausmas
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Labai dažnas	Reakcijos injekcijos vietoje (skausmas[4] ir diskomfortas, mazgelis, sukietėjimas) Karščiavimas[5]
	Dažnas	Reakcijos injekcijos vietoje (patinimas, paraudimas, niežulys, kraujosruvos, šiluma, hematoma) Nuovargis Astenija Negalavimas
	Nedažnas	Reakcijos injekcijos vietoje (celiulitas, abscesas, anestezija, kraujavimas, spalvos pokytis)
Tyrimai	Dažnas	Kūno masės padidėjimas
	Nedažnas	Transaminazių suaktyvėjimas Bilirubino koncentracijos kraujyje padidėjimas

[1] Nustatytų NR dažnis yra apskaičiuotas, remiantis visais pranešimais apie pasireiškusius reiškinius ir neapsiriboja tais, kuriuos tyrėjas laiko bent jau galimai susijusiais.
[2] Pilvo skausmas apima šią grupę pageidautinų sąvokų pagal *MedDRA*: pilvo skausmas, viršutinės pilvo dalies skausmas.
[3] Išbėrimas apima šią grupę pageidautinų sąvokų pagal *MedDRA*: išbėrimas, eritematozinis bėrimas, generalizuotas bėrimas, makulinis bėrimas, makulopapulinis bėrimas, į tymus panašus bėrimas, papulinis bėrimas, niežtintysis bėrimas.
[4] Retais atvejais gali sukelti laikiną eisenos sutrikimą.
[5] Karščiavimas apima šią grupę pageidautinų sąvokų pagal *MedDRA*: karščio pojūtis, kūno temperatūros padidėjimas. Apie daugumą karščiavimo atvejų buvo pranešta per pirmąja savaitę po injekcijų.
* Žr. 4.4 skyrių.

FLAIR tyrimo bendras saugumo profilis 96 ir 124 savaitę atitiko 48 savaitę stebėtą saugumo profilį, naujų saugumo duomenų nenustatyta. *FLAIR* tyrimo pratęsimo etape, iš karto pradėjus taikyti Vocabria ir rilpivirino dozavimą injekcijomis, nenustatyta jokių naujų saugumo problemų, susijusių su įvadinio gydymo per burną etapo praleidimu (žr. 5.1 skyrių).

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Lokalios reakcijos injekcijos vietoje (RIV)
Iki 1 % tiriamųjų nutraukė gydymą Vocabria kartu su rilpivirinu dėl RIV. Suleidžiant dozę kas mėnesį, iki 84 % tiriamųjų pasireiškė reakcijos injekcijos vietoje: suleidus 30 393 injekcijas, buvo pranešta apie 6 815 RIV. Suleidžiant dozę kas 2 mėnesius, 76 % tiriamųjų pasireiškė reakcijos injekcijos vietoje: suleidus 8 470 injekcijų, buvo pranešta apie 2 507 RIV.

Reakcijos dažniausiai buvo lengvos (1 laipsnio, 70 %-75 % tiriamųjų) ar vidutinio sunkumo (2 laipsnio, 27 %-36 % tiriamųjų). 3-4 % tiriamųjų pasireiškė sunkios (3 laipsnio) RIV. Visų RIV reiškinių trukmės mediana buvo 3 paros. Tiriamųjų, kuriems pasireiškė RIV, procentinė dalis bėgant laikui mažėjo.

Kūno masės padidėjimas
Remiantis duomenimis 48-ąją savaitę, *FLAIR* ir *ATLAS* tyrimuose dalyvavusių tiriamųjų, vartojusių Vocabria kartu su rilpivirinu, kūno masės padidėjimo mediana buvo 1,5 kg, o toliau gydomų pagal prieš pradedant tyrimą skirtus antiretrovirusinio gydymo planus (PARG) tiriamųjų – 1 kg (apibendrintų duomenų analizė). Remiantis atskirtais *FLAIR* ir *ATLAS* duomenimis, kūno masės padidėjimo mediana Vocabria vartojimo kartu su rilpivirinu grupėse buvo atitinkamai 1,3 kg ir 1,8 kg, palyginti su 1,5 kg ir 0,3 kg PARG grupėse.

Remiantis duomenimis 48-ąją savaitę, *ATLAS-2M* tyrime dalyvavusių tiriamųjų kūno masės padidėjimo mediana Vocabria, vartojamo kartu su rilpivirinu, dozių suleidimo kas mėnesį ir kas 2 mėnesius grupėse buvo 1,0 kg.

Laboratorinių biocheminių rodmenų pokyčiai
Gydant Vocabria kartu su rilpivirinu, buvo stebėtas nedidelis, neprogresuojantis bendrojo bilirubino koncentracijos padidėjimas (be klinikinės geltos). Šie pokyčiai nebuvo laikomi kliniškai reikšmingais, nes greičiausiai rodo konkurencinę kabotegraviro ir nekonjuguoto bilirubino sąveiką bendrame klirenso kelyje (UGT1A1).

Klinikinių tyrimų metu buvo nustatytas transaminazių (ALT/AST) aktyvumo padidėjimas Vocabria kartu su rilpivirinu vartojančių tiriamųjų organizme. Toks suaktyvėjimas visų pirma buvo susijęs su ūmiu virusiniu hepatitu. Transaminazių aktyvumo padidėjimas kai kurių geriamaisiais vaistiniais preparatais gydytų pacientų organizme buvo siejamas su įtariamu su vaistiniu preparatu susijusiu hepatotoksiškumu. Nutraukus gydymą, tokie pokyčiai buvo grįžtami (žr. 4.4 skyrių).

Klinikinių tyrimų metu vartojant Vocabria kartu su rilpivirinu, buvo stebėtas lipazių aktyvumo padidėjimas. Vartojant Vocabria kartu su rilpivirinu, 3 ir 4 laipsnio lipazių aktyvumo padidėjimas pasireiškė dažniau, palyginti su PARG. Toks aktyvumo padidėjimas dažniausiai nesukėlė simptomų ir nelėmė Vocabria vartojimo kartu su rilpivirinu nutraukimo. Atliekant *ATLAS-2M* tyrimą, buvo pranešta apie vieną mirtino pankreatito pasireiškus 4 laipsnio lipazių aktyvumo padidėjimui ir esant iškraipančiųjų veiksnių (įskaitant anksčiau buvusį pankreatitą) atvejį, kai negalima atmesti priežastinio ryšio su injekcijų planu.

Vaikų populiacija

Remiantis *MOCHA* tyrimo (*IMPAACT 2017*) duomenimis 16-ąją (1C kohorta, n = 30) ir 24-ąją (2 kohorta, n = 144) savaitėmis, naujų saugumo problemų paaugliams (ne jaunesniems kaip 12 metų ir sveriantiems 35 kg ar daugiau), palyginti su saugumo saugusiesiesiems duomenimis, nenustatyta.

Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Specifinio Vocabria perdozavimo gydymo būdo nėra. Perdozavus vaistinio preparato, prireikus, tinkamai stebint, pacientui turi būti skiriamas palaikomasis gydymas.

Žinoma, kad daug kabotegraviro prisijungia prie plazmos baltymų. Todėl dializė greičiausiai nepadės vaistinį preparatą pašalinti iš organizmo. Gydant Vocabria injekcijos perdozavimą, reikia atsižvelgti į ilgalaikę vaistinio preparato ekspoziciją po injekcijos.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – antivirusinis vaistinis preparatas sisteminiam vartojimui, integrazės inhibitoriai, ATC kodas – J05AJ04.

Veikimo mechanizmas

Kabotegraviras, prisijungdamas prie integrazės aktyviojo centro, slopina ŽIV integrazę ir blokuoja retrovirusinės deoksiribonukleino rūgšties (DNR) grandinės pernašos etapą integracijos proceso, kuris yra būtinas ŽIV replikacijos ciklui, metu.

Farmakodinaminis poveikis

Antivirusinis aktyvumas ląstelių kultūroje
Kabotegravirui būdingas antivirusinis aktyvumas prieš laukinio tipo ŽIV-1 laboratorines padermes: vidutinė kabotegraviro koncentracija, kuri yra būtina, kad virusų koncentracija periferinio kraujo vienabranduolėse ląstelėse (angl. *peripheral blood mononuclear cells*, *PBMCs*) sumažėtų 50 procentų (EC_{50}), yra 0,22 nM, 293T ląstelėse – 0,74 nM ir MT-4 ląstelėse – 0,57 nM. Įrodyta, kad kabotegravirui būdingas antivirusinis aktyvumas ląstelių kultūroje prieš 24 ŽIV-1 klinikinius izoliatus (po tris kiekvieno M grupės A, B, C, D, E, F ir G potipio ir 3 O grupės): EC_{50} prieš ŽIV-1 kitimo sritis nuo 0,02 nM iki 1,06 nM. Kabotegraviro EC_{50} prieš ŽIV-2 klinikinius izoliatus kitimo sritis – nuo 0,10 nM iki 0,14 nM. Klinikinių duomenų apie pacientus, užsikrėtusius ŽIV-2, nėra.

Antivirusinis aktyvumas vartojant kartu su kitais vaistiniais preparatais
Vaistiniai preparatai, pasižymintys antivirusiniu aktyvumu prieš ŽIV, nėra kabotegraviro antivirusinio poveikio antagonistai (*in vitro* tyrimai buvo atlikti, vartojant kartu su rilpivirinu, lamivudinu, tenofoviru ir emtricitabinu).

Atsparumas in vitro
Izoliacija naudojant laukinio tipo ŽIV-1 ir aktyvumas prieš atsparias padermes: persėjant IIIB padermės virusus 112 dienų, virusų, kurių atžvilgiu kabotegraviro EC_{50} būtų padidėjusi daugiau kaip 10 kartų, nepastebėta. Persėjant laukinio tipo ŽIV-1 (su T124A polimorfizmu) terpėse su kabotegraviru, atsirado toliau išvardytų atsparumo integrazėms (IN) mutacijų: Q146L (pokyčio kartais [PK] kitimo sritis – 1,3-4,6), S153Y (PK kitimo sritis – 2,8-8,4) ir I162M (PK = 2,8). Kaip nurodyta pirmiau, T124A aptikimas rodo prieš gydymą jau buvusio mažumos varianto, kurio jautrumas kabotegravirui nesiskiria, selekciją. Persėjant laukinio tipo ŽIV-1 su NL-432 terpėje, kurioje yra 6,4 nM kabotegraviro, amino rūgščių seka integrazės srityje per 56 parų laikotarpį nepakito.

Tiriant įvairius mutantus, didžiausias PK buvo stebėtas Q148K ar Q148R mutantų kultūrose. E138K/Q148H mutacija sukėlė jautrumo kabotegravirui sumažėjimą 0,92 karto, bet esant E138K/Q148R, jautrumas sumažėjo 12 kartų, o esant E138K/Q148K, jautrumas kabotegravirui sumažėjo 81 kartą. Esant G140C/Q148R ir G140S/Q148R, jautrumas kabotegravirui sumažėjo atitinkamai 22 ir 12 kartų. Tuo tarpu, N155H jautrumo kabotegravirui nekeitė, o esant N155H/Q148R, jautrumas kabotegravirui sumažėjo 61 kartą. Kiti daugybiniai mutantai, kurių jautrumo PK buvo nuo 5

iki 10, yra: T66K/L74M (PK = 6,3), G140S/Q148K (PK = 5,6), G140S/Q148H (PK = 6,1) ir E92Q/N155H (PK = 5,3).

Atsparumas in vivo
Apjungus visus *FLAIR* ir *ATLAS* tyrimų duomenis, tik mažas tiriamųjų skaičius atitiko patvirtinto virusologinio atsako nepakankamumo (PVAN) kriterijų. Remiantis visų duomenų analize, 7 PVAN atvejai buvo vartojant kabotegravirą kartu su rilpivirinu (7 iš 591, 1,2 %) ir 7 PVAN atvejais buvo tęsiamas gydymas pagal pirmesnį antiretrovirusinio gydymo planą (7 iš 591, 1,2 %). Trimis PVAN atvejais vartojant kabotegravirą kartu su rilpivirinu *FLAIR* tyrimo metu, kuriais yra atsparumo duomenys, buvo nustatytas A1 potipis. Be to, 2 iš 3 PVAN atvejų gydymo metu pasireiškęs atsparumas integrazės inhibitoriui buvo susijęs su Q148R mutacija, o vienu iš trijų atvejų buvo G140R su sumažėjusiu fenotipiniu jautrumu kabotegravirui. Visais 3 PVAN atvejais buvo viena su atsparumu rilpivirinui susijusi mutacija: K101E, E138E/A/K/T ar E138K, o dviem iš trijų atvejų buvo nustatytas fenotipinio jautrumo rilpivirinui sumažėjimas. Trimis PVAN atvejais *ATLAS* tyrime buvo A, A1 ir AG potipiai. Vienu iš trijų PVAN atvejų, pasireiškus atsako nepakankamumui, buvo su atsparumu INI susijusi mutacija N155H su sumažėjusiu fenotipiniu jautrumu kabotegravirui. Visais trimis PVAN atvejais, pasireiškus atsako nepakankamumui, buvo viena su atsparumu rilpivirinui susijusi mutacija: E138A, E138E/K ar E138K, ir sumažėjęs fenotipinis jautrumas rilpivirinui. Dviem iš šių trijų PVAN atvejų su rilpivirinu susijusios mutacijos, kurios buvo stebėtos pasireiškus atsako nepakankamumui, buvo taip pat stebėtos ir prieš pradedant tyrimą *PBMC* ŽIV-1 DNR. Septintuoju PVAN (*FLAIR* tyrime) atveju niekada nebuvo suleista injekcija.

Su atsparumu ilgai veikiančiai kabotegraviro injekcijai susijusios mutacijos, kurios buvo pastebėtos bendrai analizuojant *ATLAS* ir *FLAIR* tyrimų duomenis, buvo G140R (n = 1), Q148R (n = 2) ir N155H (n = 1).

ATLAS-2M tyrimo 48-ąją savaitę 10 tiriamųjų atitiko PVAN kriterijų: 8 tiriamieji (1,5 %) suleidimo kas 2 mėnesius (angl. *Q8W*) grupėje ir 2 tiriamieji (0,4 %) suleidimo kas mėnesį (angl. *Q4W*) grupėje. Aštuoni tiriamieji atitiko PVAN kriterijų 24-ąją savaitę arba prieš 24-ąją savaitę.

Remiantis *Q8W* grupės pradiniais duomenimis, 5 tiriamiesiems buvo aptiktos su atsparumu rilpivirinui susijusios mutacijos Y181Y/C + H221H/Y, Y188Y/F/H/L, Y188L, E138A ar E138E/A ir 1 tiriamajam buvo aptikta atsparumo kabotegravirui mutacija G140G/R (kartu su pirmiau nurodyta Y181Y/F/H/L su atsparumu rilpivirinui susijusia mutacija). Tuo metu, kai buvo patvirtintas atitikimas įtariamam virusologinio atsako nepakankamumui (ĮVAN) *Q8W* grupėje, 6 tiriamieji turėjo su atsparumu rilpivirinui susijusių mutacijų, iš kurių 2 tiriamiesiems buvo aptikta papildoma K101E ir 1 tiriamajam buvo aptikta papildoma E138E/K per laikotarpį nuo tyrimo pradžios iki atitikimo ĮVAN. Septynių tiriamųjų jautrumo rilpivirinui PK buvo virš biologinės ribos, kitimo sritis – nuo 2,4 iki 15. Penki iš 6 tiriamųjų, turinčių su atsparumu rilpivirinui susijusių mutacijų, taip pat turėjo su atsparumu integrazės grandinės pernašos inhibitoriui (INGPI) susijusių mutacijų: N155H (n = 2); Q148R; Q148Q/R+N155N/H (n = 2). INGPI mutacija L74I buvo pastebėta 4 iš 7 tiriamųjų. Vieno tiriamojo integrazės genotipo ir fenotipo tyrimai nepavyko, o dar vieno – nėra kabotegraviro fenotipo duomenų. *Q8W* tiriamųjų kabotegraviro PK kitimo sritis yra nuo 0,6 iki 9,1, dolutegraviro – nuo 0,8 iki 2,2, biktegraviro – nuo 0,8 iki 1,7.

Remiantis *Q4W* grupės duomenimis, pradedant tyrimą, nei vienas tiriamasis neturėjo su atsparumu rilpivirinui ar INGPI susijusių mutacijų. Vienam tiriamajam buvo aptikta NNATI mutacija (G190Q) kartu su NNATI polimorfizmu (V189I). Tuo metu, kai buvo pastebėtas ĮVAN, vienas tiriamasis turėjo gydymo metu atsiradusias su atsparumu rilpivirinui susijusias mutacijas (K101E + M230L), o dar vieno organizme išsilaikė G190Q + V189I NNATI mutacijos kartu su V179V/I. Abiem tiriamiesiems buvo nustatytas sumažėjęs fenotipinis jautrumas rilpivirinui. Be to, abu tiriamieji turėjo su atsparumu INGPI susijusių mutacijų: Q148R + E138E/K arba N155N/H tuo metu, kai buvo pastebėtas ĮVAN, ir 1 tiriamajam pasireiškė sumažėjęs jautrumas kabotegravirui. Nei vienam tiriamajam nebuvo nustatyta INGPI mutacija L74I. *Q4W* grupės tiriamųjų kabotegraviro PK buvo 1,8 ir 4,6, dolutegraviro – 1,0 ir 1,4, biktegraviro – 1,1 ir 1,5.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Suaugusiesiems

Kartu su rilpivirinu vartojamo kabotegreviro veiksmingumas buvo tirtas dviejų keliuose centruose atliktų III fazės atsitiktinių imčių aktyviu vaistiniu preparatu kontroliuojamųjų lygiagrečių grupių atviro vartojimo ne blogesnio gydymo būdo įrodymo tyrimų *FLAIR* (201584 tyrimas) ir *ATLAS* (201585 tyrimas) metu. Pradinė duomenų analizė buvo atlikta po to, kai visi tiriamieji užbaigė savo 48-osios savaitės apsilankymą arba pirma laiko pasitraukė iš tyrimo.

Pacientai, kurių viremija nuslopinta (pirmiau 20 savaičių gydyti pagal planą, kurio sudėtyje yra dolutegraviras)
Remiantis *FLAIR* tyrimo, kuriame dalyvavo 629 ŽIV-1 užsikrėtę tiriamieji, duomenimis, anksčiau antiretrovirusiniais vaistiniais preparatais (ARV) negydyti tiriamieji 20 savaičių buvo gydomi pagal planus, kurių sudėtyje yra INGPI dolutegraviras (arba dolutegraviras / abakaviras / lamivudinas, arba dolutegraviras kartu su 2 kitais nukleozido atvirkštinės transkriptazės inhibitoriais, jeigu tiriamajam aptikta HLA-B*5701). Tiriamieji, kurių viremija nuslopinta (ŽIV-1 RNR < 50 kopijų/ml, n = 566), vėliau atsitiktiniu būdu (1:1) buvo suskirstyti į grupes, kuriose gydoma pagal kabotegraviro vartojimo kartu su rilpivirinu planą arba tęsiamas gydymas pagal prieš pradedant tyrimą skirtą antiretrovirusinio gydymo (PARG) planą. Tiriamiesiems, kuriems atsitiktiniu būdu buvo paskirtas gydymas pagal kabotegraviro vartojimo kartu su rilpivirinu planą, pirmiausia buvo skirtas įvadinis gydymas per burną, išgeriant po vieną 30 mg kabotegraviro tabletę kartu su 25 mg rilpivirino tablete vieną kartą per parą ne trumpiau kaip 4 savaites, vėliau tęsiant gydymą kabotegraviro injekcijomis (pirmąjį mėnesį – 600 mg injekcija, pradedant nuo 2-ojo mėnesio ir vėliau – 400 mg injekcija) kartu su rilpivirino injekcija (pirmąjį mėnesį – 900 mg injekcija, pradedant nuo 2-ojo mėnesio ir vėliau – 600 mg injekcija) kas mėnesį papildomas 44 savaites. Šis tyrimas buvo pratęstas iki 96 savaičių.

Pacientai, kurių viremija nuslopinta (stabili būklė skiriant pirmesnį ARG ne trumpiau kaip 6 mėnesius)
Remiantis *ATLAS* tyrimo, kuriame dalyvavo 616 ŽIV-1 užsikrėtusių tiriamųjų, duomenimis, PARG vartoję tiriamieji, kurių viremija nuslopinta (ne trumpiau kaip 6 mėnesius; ŽIV-1 RNR < 50 kopijų/ml), atsitiktiniu būdu (1:1) buvo suskirstyti į grupes, kuriose gydoma pagal kabotegraviro vartojimo kartu su rilpivirinu planą arba tęsiamas gydymas pagal PARG planą. Tiriamiesiems, kuriems atsitiktiniu būdu buvo paskirtas gydymas pagal kabotegraviro vartojimo kartu su rilpivirinu planą, pirmiausia buvo skirtas įvadinis gydymas per burną, išgeriant po vieną 30 mg kabotegraviro tabletę kartu su 25 mg rilpivirino tablete vieną kartą per parą ne trumpiau kaip 4 savaites, vėliau tęsiant gydymą kabotegraviro injekcijomis (pirmąjį mėnesį – 600 mg injekcija, pradedant nuo 2-ojo mėnesio ir vėliau – 400 mg injekcija) kartu su rilpivirino injekcija (pirmąjį mėnesį – 900 mg injekcija, pradedant nuo 2-ojo mėnesio ir vėliau – 600 mg injekcija) kas mėnesį papildomas 44 savaites. Remiantis *ATLAS* tyrimo duomenimis, 50 %, 17 % ir 33 % tiriamųjų prieš atsitiktinį suskirstymą į grupes vartojo NNATI, PI ar INI (atitinkamai) klasės vaistinius preparatus kaip trečiąjį pradiniam gydymui skirtą preparatą, ir toks pasiskirstymas tarp gydymo grupių buvo panašus.

Apibendrinti duomenys
Remiantis apibendrintais duomenimis, pradedant tyrimą, amžiaus mediana kabotegraviro vartojimo kartu su rilpivirinu grupėje buvo 38 metai, 27 % tiriamųjų buvo moteriškos lyties, 27 % – ne baltųjų rasės, 1 % – 65 metų ar vyresni ir 7 % – CD4+ ląstelių kiekis buvo mažesnis kaip 350 ląstelių/mm^3. Šios savybės gydymo grupėse buvo panašios.

Abiejų tyrimų svarbiausioji vertinamoji baigtis buvo dalis tiriamųjų, kurių ŽIV-1 RNR 48-ąją savaitę yra ≥ 50 kopijų/ml (momentinio duomenų *ITT-E* populiacijoje surinkimo algoritmas).

Remiantis apibendrintais dviejų pagrindžiamųjų tyrimų duomenimis, atsižvelgiant į dalį tiriamųjų, kurių ŽIV-1 RNR koncentracija plazmoje 48-ąją savaitę yra ≥ 50 kopijų/ml (atitinkamai 1,9 % ir 1,7 %), gydymas kabotegraviru kartu su rilpivirinu buvo ne blogesnis už PARG. Remiantis apibendrintais duomenimis, koreguotasis skirtumas tarp gydymo kabotegraviru kartu su rilpivirinu ir PARG (0,2; 95 % PI: -1,4, 1,7) būdų atitiko ne blogesnio gydymo kriterijų (95 % PI viršutinė riba mažesnė kaip 4 %).

FLAIR ir *ATLAS* tyrimų svarbiausiosios vertinamosios baigties ir kitų 48-osios savaitės vertinamųjų baigčių, įskaitant baigtis, atsižvelgiant į pagrindinius pradinius veiksnius, duomenys pateikti 8 ir 9 lentelėse.

8 lentelė. Virusologinės vertinamosios baigtys 48-ąją savaitę, vartojant atsitiktiniu būdu paskirtą gydymą *FLAIR* ir *ATLAS* tyrimų metu (momentinių duomenų analizė)

	FLAIR		***ATLAS***		**Apibendrinti duomenys**	
	Kabotegraviras + RPV N = 283	**PARG N = 283**	**Kabotegraviras + RPV N = 308**	**PARG N = 308**	**Kabotegraviras + RPV N = 591**	**PARG N = 591**
ŽIV-1 RNR ≥ 50 kopijų/ml† (%)	6 (2,1)	7 (2,5)	5 (1,6)	3 (1,0)	11 (1,9)	10 (1,7)
% skirtumas tarp gydymo būdų (95 % PI)*	-0,4 (-2,8, 2,1)		0,7 (-1,2, 2,5)		0,2 (-1,4, 1,7)	
ŽIV-1 RNR < 50 kopijų/ml (%)	265 (93,6)	264 (93,3)	285 (92,5)	294 (95,5)	550 (93,1)	558 (94,4)
% skirtumas tarp gydymo būdų (95 % PI)*	0,4 (-3,7, 4,5)		-3,0 (-6,7, 0,7)		-1,4 (-4,1, 1,4)	
Nėra virusologinių duomenų 48-ąją savaitę (%)	12 (4,2)	12 (4,2)	18 (5,8)	11 (3,6)	30 (5,1)	23 (3,9)
Priežastys						
Pasitraukė iš tyrimo / nutraukė tiriamojo vaistinio preparato vartojimą dėl nepageidaujamo reiškinio ar mirties (%)	8 (2,8)	2 (0,7)	11 (3,6)	5 (1,6)	19 (3,2)	7 (1,2)
Pasitraukė iš tyrimo / nutraukė tiriamojo vaistinio preparato vartojimą dėl kitų priežasčių (%)	4 (1,4)	10 (3,5)	7 (2,3)	6 (1,9)	11 (1,9)	16 (2,7)
Trūksta laikotarpio duomenų, bet tyrime dalyvauja (%)	0	0	0	0	0	0

* Duomenys koreguoti, atsižvelgiant į pradinius sluoksniavimo veiksnius.
† Įskaitant tiriamuosius, kurie pasitraukė dėl nepakankamo veiksmingumo, nenuslopintos viremijos.
N = tiriamųjų kiekvienoje gydymo grupėje skaičius. PI = pasikliautinasis intervalas. PARG = prieš pradedant tyrimą skirtas antiretrovirusinis gydymas.

9 lentelė. Tiriamųjų, kurių plazmoje ŽIV-1 RNR yra ≥ 50 kopijų/ml, dalis 48-ąją savaitę, atsižvelgiant į pagrindinius pradinius veiksnius (momentinės vertinamosios baigtys).

Pradiniai veiksniai		Apibendrinti *FLAIR* ir *ATLAS* duomenys	
		Kabotegraviras+RPV N = 591 n/N (%)	**PARG N = 591 n/N (%)**
Pradinis CD4+ kiekis (ląstelių/mm^3)	< 350	0 iš 42	2 iš 54 (3,7)
	Nuo ≥ 350 iki < 500	5 iš 120 (4,2)	0 iš 117
	≥ 500	6 iš 429 (1,4)	8 iš 420 (1,9)
Lytis	Vyriška	6 iš 429 (1,4)	9 iš 423 (2,1)
	Moteriška	5 iš 162 (3,1)	1 iš 168 (0,6)
Rasė	Baltieji	9 iš 430 (2,1)	7 iš 408 (1,7)
	Juodaodžiai ar afroamerikiečiai	2 iš 109 (1,8)	3 iš 133 (2,3)
	Azijiečiai ar kiti	0 iš 52	0 iš 48
KMI	< 30 kg/m^2	6 iš 491 (1,2)	8 iš 488 (1,6)
	≥ 30 kg/m^2	5 iš 100 (5,0)	2 iš 103 (1,9)
Amžius (metai)	< 50	9 iš 492 (1,8)	8 iš 466 (1,7)
	≥ 50	2 iš 99 (2,0)	2 iš 125 (1,6)
Pradinis antivirusinis gydymas atsitiktinės atrankos metu	PI	1 iš 51 (2,0)	0 iš 54
	INI	6 iš 385 (1,6)	9 iš 382 (2,4)
	NNATI	4 iš 155 (2,6)	1 iš 155 (0,6)

KMI = kūno masės indeksas.
PI = proteazės inhibitorius.
INI = integrazės inhibitorius.
NNATI = nenukleozidų atvirkštinės transkriptazės inhibitorius.

Remiantis *FLAIR* ir *ATLAS* tyrimų duomenimis, skirtumas tarp gydymo būdų atsižvelgiant į pradines savybes (CD4+ kiekis, lytis, rasė, KMI, amžius, pradedant tyrimą vartoto trečiojo vaistinio preparato klasė) buvo panašus.

96 savaitė FLAIR
Remiantis *FLAIR* tyrimo 96-osios savaitės duomenimis, rezultatai atitiko 48-osios savaitės duomenis. Tiriamųjų, kurių plazmoje ŽIV-1 RNR buvo ≥ 50 kopijų/ml, dalis gydymo kabotegraviru kartu su rilpivirinu (n = 283) ir PARG (n = 283) grupėse buvo atitinkamai 3,2 % ir 3,2 % (koreguotasis skirtumas tarp gydymo kabotegraviru kartu su rilpivirinu ir PARG būdų [0,0; 95 % PI: -2,9, 2,9]). Tiriamųjų, kurių plazmoje ŽIV-1 RNR buvo < 50 kopijų/ml, dalis gydymo kabotegraviru kartu su rilpivirinu ir PARG grupėse buvo atitinkamai 87 % ir 89 % (koreguotasis skirtumas tarp gydymo kabotegraviru kartu su rilpivirinu ir PARG būdų [-2,8; 95 % PI: -8,2, 2,5]).

FLAIR 124 savaitę gydymo injekcijomis iš karto palyginimas su įvadiniu gydymu per burną
FLAIR tyrimo metu 124 savaitę buvo vertinamas pacientų, kurie nusprendė pereiti nuo abakaviro / dolutegraviro / lamivudino prie kabotegraviro ir rilpivirino pratęsimo fazėje, saugumas ir veiksmingumas (100 savaitę). Tiriamiesiems buvo suteikta galimybė pereiti į kitą gydymo būdą su įvadinio gydymo per burną etapu arba be jo, todėl buvo sudaryta įvadinio gydymo per burną (OLI) grupė (n = 121) ir gydymo taikymo iš karto injekcijomis (DTI) grupė (n = 111).

124 savaitę tiriamųjų, kurių ŽIV-1 RNR buvo ≥ 50 kopijų/ml, dalis buvo 0,8 proc. ir 0,9 proc. atitinkamai įvadinio gydymo per burną ir gydymo taikymo injekcijomis iš karto grupėse.

Virusologinio slopinimo (ŽIV-1 RNR < 50 k/ml) rodikliai buvo panašūs tiek OLI (93,4 %), tiek DTI (99,1 %) grupėse.

Dozės suleidimas kas 2 mėnesius
Pacientai, kurių viremija nuslopinta (stabili būklė skiriant pirmesnį gydymą ARV ne trumpiau kaip 6 mėnesius)
Kas 2 mėnesius suleidžiamos kabotegraviro injekcijos veiksmingumas ir saugumas buvo tirti keliuose centruose atlikto IIIb fazės atsitiktinių imčių lygiagrečių grupių atviru būdu skiriamo ne blogesnio gydymo tyrimo *ATLAS-2M* (207966) metu. Pirminė duomenų analizė buvo atlikta po to, kai visi tiriamieji užbaigė 48-osios savaitės apsilankymą ar pasitraukė iš tyrimo pirma laiko.

ATLAS-2M tyrime, kuriame dalyvavo 1 045 ŽIV-1 užsikrėtę tiriamieji, gydyti ARV, duomenimis, tiriamieji, kurių viremija yra nuslopinta, atsitiktiniu būdu (1:1) buvo suskirstyti į grupes ir jiems pagal gydymo planą arba kas 2 mėnesius, arba kas mėnesį buvo suleidžiamos kabotegraviro ir rilpivirino injekcijos. Pirmiausia tiriamieji, kurie prieš pradedant tyrimą buvo gydyti pagal planus, kurių sudėtyje nėra kabotegraviro/rilpivirino, vartojo per burną įvadinio gydymo vaistinius preparatus (po vieną 30 mg kabotegraviro tabletę kartu su viena 25 mg rilpivirino tablete vieną kartą per parą ne trumpiau kaip 4 savaites). Tiriamieji, kurie atsitiktiniu būdu buvo paskirti į grupę, kurioje kas mėnesį buvo suleidžiama kabotegraviro injekcija (pirmąjį mėnesį – 600 mg injekcija, pradedant nuo 2-ojo mėnesio ir vėliau – 400 mg injekcijos) ir rilpivirino injekcija (pirmąjį mėnesį – 900 mg injekcija, pradedant nuo 2-ojo mėnesio ir vėliau – 600 mg injekcija), buvo papildomai gydyti 44 savaites. Tiriamieji, kuriems atsitiktiniu būdu paskyrus kas 2 mėnesius buvo suleidžiamos kabotegraviro injekcijos (600 mg injekcija 1-ąjį, 2-ąjį, 4-ąjį ir vėliau kas 2 mėnesius) ir rilpivirino injekcijos (900 mg injekcija 1-ąjį, 2-ąjį, 4-ąjį ir vėliau kas 2 mėnesius), buvo papildomai gydyti 44 savaites. Prieš atsitiktinį suskirstymą į grupes, 63 %, 13 % ir 24 % tiriamųjų buvo gydyti kabotegraviru kartu su rilpivirinu atitinkamai 0 savaičių, 1-24 savaites ir ilgiau kaip 24 savaites.

Pradedant tyrimą, tiriamųjų amžiaus mediana buvo 42 metai, 27 % tiriamųjų buvo moteriškos lyties, 27 % – ne baltųjų rasės, 4 % buvo 65 metų ar vyresni ir 6 % CD4+ ląstelių kiekis buvo mažesnis kaip 350 ląstelių/mm^3. Šios savybės gydymo grupėse buvo panašios.

ATLAS-2M tyrimo svarbiausioji vertinamoji baigtis buvo dalis tiriamųjų, kurių ŽIV-1 RNR plazmoje 48-ąją savaitę buvo ≥ 50 kopijų/ml (momentinių duomenų *ITT-E* populiacijoje algoritmas).

Remiantis *ATLAS-2M* tyrimo duomenimis, gydymas kas 2 mėnesius suleidžiant kabotegravirą ir rilpiviriną, buvo ne blogesnis už gydymą kabotegraviru ir rilpivirinu, suleidžiamais kas mėnesį, atsižvelgiant į dalį tiriamųjų, kurių ŽIV-1 RNR plazmoje 48-ąją savaitę buvo ≥ 50 kopijų/ml (atitinkamai 1,7 % ir 1,0 %). Koreguotasis skirtumas tarp gydymo kabotegraviru ir rilpivirinu, suleidžiamais kas 2 mėnesius ir kas mėnesį (0,8; 95 % PI: -0,6, 2,2), būdų atitiko ne blogesnio gydymo būdo kriterijų (95 % PI viršutinė riba mažesnė kaip 4 %).

10 lentelė. ***ATLAS-2M*** **tyrimo virusologinės vertinamosios baigtys 48-ąją savaitę, vartojant atsitiktiniu būdu paskirtą gydymą (momentinių duomenų analizė)**

	Dozės suleidimas kas 2 mėnesius (*Q8W*)	**Dozės suleidimas kas mėnesį (*Q4W*)**
	N = 522 (%)	**N = 523 (%)**
ŽIV-1 RNR ≥ 50 kopijų/ml† (%)	9 (1,7)	5 (1,0)
% skirtumas tarp gydymo būdų (95 % PI)*	0,8 (-0,6, 2,2)	
ŽIV-1 RNR < 50 kopijų/ml (%)	492 (94,3)	489 (93,5)
% skirtumas tarp gydymo būdų (95 % PI)*	0,8 (-2,1, 3,7)	
Nėra virusologinių duomenų 48-ąją savaitę	21 (4,0)	29 (5,5)
Priežastys:		
Pasitraukė iš tyrimo dėl NR ar mirties (%)	9 (1,7)	13 (2,5)
Pasitraukė iš tyrimo dėl kitos priežasties (%)	12 (2,3)	16 (3,1)
Dalyvauja tyrime, bet trūksta laikotarpio duomenų (%)	0	0

* Duomenys koreguoti, atsižvelgiant į pradinius sluoksniavimo veiksnius.
† Įskaitant tiriamuosius, kurie nutraukė dalyvavimą tyrime dėl nepakankamo veiksmingumo, nenuslopintos viremijos.
N = tiriamųjų kiekvienoje gydymo grupėje skaičius. PI = pasikliautinasis intervalas. PARG = prieš pradedant tyrimą skirtas antiretrovirusinis gydymas.

11 lentelė. Dalis tiriamųjų, kurių ŽIV-1 RNR plazmoje 48-ąją savaitę ≥ 50 kopijų/ml, atsižvelgiant į pagrindinius veiksnius prieš pradedant tyrimą (momentinės vertinamosios baigtys).

Pradiniai veiksniai		**Skaičius tiriamųjų, kurių ŽIV-1 RNR ≥ 50 kopijų/ml, tarp visų ištirtų tiriamųjų (%)**	
		Dozės suleidimas kas 2 mėnesius (*Q8W*)	**Dozės suleidimas kas mėnesį (*Q4W*)**
CD4+ ląstelių kiekis prieš pradedant tyrimą (ląstelių/mm^3)	< 350	1 iš 35 (2,9)	1 iš 27 (3,7)
	Nuo 350 iki < 500	1 iš 96 (1,0)	0 iš 89
	≥ 500	7 iš 391 (1,8)	4 iš 407 (1,0)
Lytis	Vyriška	4 iš 385 (1,0)	5 iš 380 (1,3)
	Moteriška	5 iš 137 (3,5)	0 iš 143
Rasė	Baltieji	5 iš 370 (1,4)	5 iš 393 (1,3)
	Ne baltaodžiai	4 iš 152 (2,6)	0 iš 130
	Juodaodžiai ar afroamerikiečiai	4 iš 101 (4,0)	0 iš 90
	Ne juodaodžiai ar afroamerikiečiai	5 iš 421 (1,2)	5 iš 421 (1,2)
KMI	< 30 kg/m^2	3 iš 409 (0,7)	3 iš 425 (0,7)
	≥ 30 kg/m^2	6 iš 113 (5,3)	2 iš 98 (2,0)

Pradiniai veiksniai		Skaičius tiriamųjų, kurių ŽIV-1 RNR ≥ 50 kopijų/ml, tarp visų ištirtų tiriamųjų (%)	
		Dozės suleidimas kas 2 mėnesius (*Q8W*)	Dozės suleidimas kas mėnesį (*Q4W*)
Amžius (metai)	< 35	4 iš 137 (2,9)	1 iš 145 (0,7)
	Nuo 35 iki < 50	3 iš 242 (1,2)	2 iš 239 (0,8)
	≥ 50	2 iš 143 (1.4)	2 iš 139 (1,4)
Pirmesnė CAB/RPV ekspozicija	Nėra	5 iš 327 (1,5)	5 iš 327 (1,5)
	1-24 savaitės	3 iš 69 (4,3)	0 iš 68
	> 24 savaičių	1 iš 126 (0,8)	0 iš 128

KMI = kūno masės indeksas.

Remiantis *ATLAS-2M* tyrimo duomenimis, skirtumas tarp gydymo būdų, vertinant svarbiausiąją vertinamąją baigtį atsižvelgiant į pradines savybes (CD4+ limfocitų kiekį, lytį, rasę, KMI, amžių ir pirmiau buvusią kabotegraviro / rilpivirino ekspoziciją), buvo kliniškai nereikšmingas.

Veiksmingumo 96-ąją savaitę duomenys atitiko svarbiausiosios vertinamosios baigties 48-ąją savaitę duomenis. Kabotegraviro kartu su rilpivirinu injekcijas suleidžiant kas 2 mėnesius, poveikis buvo ne blogesnis už kas mėnesį vartojamų kabotegraviro ir rilpivirino. Tiriamųjų, kurių plazmoje ŽIV-1 RNR 96-ąją savaitę buvo ≥ 50 kopijų/ml, dalis kabotegraviro kartu su rilpivirinu dozių suleidimo kas 2 mėnesius (n = 522) ir kabotegraviro kartu su rilpivirinu dozių suleidimo kas mėnesį (n = 523) grupėse buvo atitinkamai 2,1 % ir 1,1 % (koreguotasis skirtumas tarp gydymo būdų, kai kabotegraviro kartu su rilpivirinu dozės suleidžiamos kas 2 mėnesius arba dozės suleidžiamos kas mėnesį [1,0; 95 % PI: -0,6, 2,5]). Tiriamųjų, kurių plazmoje ŽIV-1 RNR 96-ąją savaitę buvo < 50 kopijų/ml, dalis kabotegraviro kartu su rilpivirinu dozių suleidimo kas 2 mėnesius ir kabotegraviro kartu su rilpivirinu dozių suleidimo kas mėnesį grupėse buvo atitinkamai 91 % ir 90,2 % (koreguotasis skirtumas tarp gydymo būdų, kai kabotegraviro kartu su rilpivirinu dozės suleidžiamos kas 2 mėnesius arba dozės suleidžiamos kas mėnesį [0,8; 95 % PI: -2,8, 4,3]).

Veiksmingumo 152-ąją savaitę duomenys atitiko svarbiausiosios vertinamosios baigties 48-ąją ir 96-ąją savaitėmis duomenis. Kabotegraviro kartu su rilpivirinu injekcijas suleidžiant kas 2 mėnesius, poveikis buvo ne blogesnis už kas mėnesį vartojamų kabotegraviro ir rilpivirino. Remiantis *ITT* duomenų analize, tiriamųjų, kurių plazmoje ŽIV-1 RNR 152-ąją savaitę buvo ≥ 50 kopijų/ml, dalis kabotegraviro kartu su rilpivirinu dozės suleidimo kas 2 mėnesius (n = 522) ir kabotegraviro kartu su rilpivirinu dozė suleidimo kas mėnesį (n = 523) grupėse buvo atitinkamai 2,7 % ir 1,0 % (koreguotasis skirtumas tarp gydymo būdų, kai kabotegraviro kartu su rilpivirinu dozės suleidžiamos kas 2 mėnesius arba dozės suleidžiamos kas mėnesį [1,7; 95 % PI: 0,1, 3,3]). Remiantis *ITT* duomenų analize, tiriamųjų, kurių plazmoje ŽIV-1 RNR 152-ąją savaitę buvo < 50 kopijų/ml, dalis kabotegraviro kartu su rilpivirinu dozės suleidimo kas 2 mėnesius ir kabotegraviro kartu su rilpivirinu dozės suleidimo kas mėnesį grupėse buvo atitinkamai 87 % ir 86 % (koreguotasis skirtumas tarp gydymo būdų, kai kabotegraviro kartu su rilpivirinu dozės suleidžiamos kas 2 mėnesius arba dozės suleidžiamos kas mėnesį [1,5; 95 % PI: -2,6, 5,6]).

Vėlesnės (angl. post-hoc) duomenų analizės
Apibendrintų III fazės tyrimų (*ATLAS* 96 savaičių, *FLAIR* 124 savaičių ir *ATLAS-2M* 152 savaičių) duomenų daugiamatės analizės metu buvo nagrinėjama įvairių veiksnių įtaka PVAN rizikai. Atliekant pradinių veiksnių analizę (PVA), buvo nagrinėjamos pradinės virusų ir tyrimo dalyvių savybės bei dozavimo planas. Daugiamatė analizė (DMA) apėmė pradinius veiksnius ir buvo įtrauktos vėlesnės nei pradinės prognozuojamos vaistinio preparato koncentracijos plazmoje pasireiškus PVAN, naudojant regresijos modelį su kintamųjų atrankos procedūra. Nekoreguotasis PVAN naujų atvejų

dažnis po iš viso 4 291 asmens metų buvo 0,54 atvejo per 100 asmens metų. Buvo pranešta apie 23 PVAN atvejus (1,4 % tarp 1 651 tiriamojo šiuose tyrimuose).

PVA atskleidė, kad atsparumo rilpivirinui mutacijos (santykinis pasireiškimo dažnis SPD =21,65, $p < 0,0001$), A6/A1 potipio ŽIV-1 (SPD = 12,87, $p < 0,0001$) ir kūno masės indeksas (SPD = 1,09 atvejo padidėjus 1 vienetu, $p = 0,04$; SPD = 3,97 $\geq$ 30 kg/m^2, $p = 0,01$) yra susiję su PVAN. Kitų kintamųjų, įskaitant dozės suleidimą *Q4W* ar *Q8W*, moterišką lytį ar atsparumo CAB/INSTI mutacijas, ryšys su PVAN buvo nereikšmingas. Ne mažiau kaip 2 toliau išvardytų pagrindinių pradinių veiksnių derinys buvo susijęs su PVAN rizikos padidėjimu: atsparumo rilpivirinui mutacijos, ŽIV-1 A6/A1 potipis ar KMI $\geq$ 30 kg/m^2 (žr. 12 lentelę).

12 lentelė. Virusologinės vertinamosios baigtys, kai yra pagrindiniai pradiniai veiksniai: atsparumo rilpivirinui mutacijos, A6/A1 potipis [1] ir KMI ≥ 30 kg/m^2

Pradiniai veiksniai (skaičius)	Virusologinė sėkmė (%) [2]	Patvirtintas virusologinio atsako nepakankamumas(%) [3]
0	844 iš 970 (87,0)	4 iš 970 (0,4)
1	343 iš 404 (84,9)	8 iš 404 (2,0) [4]
≥ 2	44 iš 57 (77,2)	11 iš 57 (19,3) [5]
IŠ VISO (95 % pasikliautinasis intervalas)	1 231 iš 1 431 (86,0) (84,1 %, 87,8 %)	23 iš 1 431 (1,6) [6] (1,0 %, 2,4 %)

[1] ŽIV-1 A1 ar A6 potipių klasifikacija pagal Los Alamos nacionalinės bibliotekos skalę ŽIV sekos duomenų bazėje (2020 m. birželio mėn.)
[2] Remiantis *FDA* momentinių duomenų algoritmu, RNR < 50 kopijų/ml 48-ąją *ATLAS* tyrimo savaitę, 124-ąją *FLAIR* tyrimo savaitę, 152-ąją *ATLAS-2M* tyrimo savaitę.
[3] Apibrėžiamas du kartus iš eilės išmatuota ŽIV RNR koncentracija ≥ 200 kopijų/ml.
[4] Teigiama prognozuojamoji vertė (TPV) – < 2 %. Neigiama prognozuojamoji vertė (NPV) – 98,5 %. Jautrumas – 34,8 %. Specifiškumas – 71,9 %.
[5] TPV – 19,3 %. NPV – 99,1 %. Jautrumas – 47,8 %. Specifiškumas – 96,7 %.
[6] Analizuojamas duomenų rinkinys su visais netrūkstamais pradinių veiksnių lydinčiaisiais kintamaisiais (iš viso 1 651 asmens duomenys).

Tiriamųjų, kuriems pasireiškė PVAN, dalis bent du iš šių rizikos veiksnių turinčių pacientų grupėje buvo didesnė nei pacientų, kurie neturėjo nė vieno rizikos veiksnio arba turėjo vieną rizikos veiksnį, grupėje: PVAN buvo nustatytas 6 iš 24 pacientų [25,0 %, 95 % PI (9,8 %, 46,7 %)], gydytų pagal dozės suleidimo kas 2 mėnesius planą, ir 5 iš 33 pacientų [15,2 %, 95 % PI (5,1 %, 31,9 %)], gydytų pagal dozės suleidimo kas mėnesį planą.

Pereinamasis gydymas geriamaisiais vaistiniais preparatais su kitokiu ARG
Į retrospektyviąją 3 klinikinių tyrimų (*FLAIR*, *ATLAS-2M* ir *LATTE-2* / tyrimas 200056) duomenų analizę buvo įtraukti duomenys 29 tiriamųjų, kuriems gydymo ilgai veikiančiomis (IV) kabotegraviro kartu su rilpivirinu injekcijomis į raumenis (i.m.) metu buvo paskirtas pereinamasis gydymas geriamaisiais vaistiniais preparatais su ARG, kitokiu nei kabotegraviras kartu su rilpivirinu. Pereimanojo gydymo trukmės mediana buvo 59 dienos (25-asis ir 75-asis procentilis 53-135). Tiriamųjų amžiaus mediana buvo 32 metai, 14 % tiriamųjų buvo moteriškos lyties, 31 % – ne baltųjų rasės, 97 % buvo gydyti pagal alternatyvaus pereinamojo gydymo geriamaisiais vaistiniais preparatais planą integrazės inhibitoriaus (INI) pagrindu, 41 % į alternatyvaus pereinamojo gydymo geriamaisiais vaistiniais preparatais planą buvo įtrauktas NNATI (įskaitant rilpiviriną 11 iš 12 atvejų) ir 62 % vartojo NATI. Trys tiriamieji pasitraukė iš tyrimo pereinamojo gydymo geriamaisiais vaistiniais preparatais laikotarpiu arba netrukus po pereinamojo gydymo geriamaisiais vaistiniais preparatais ne dėl saugumo priežasčių. Daugumos (96 % ar daugiau) tiriamųjų organizme buvo palaikomas virusologinis slopinimas (ŽIV-1 RNR koncentracijos plazmoje mažesnės kaip 50 kopijų/ml). Pereinamojo gydymo su alternatyviais geriamaisiais vaistiniais preparatais laikotarpiu ir laikotarpiu po pereinamojo alternatyvaus gydymo geriamaisiais vaistiniais preparatais (ne daugiau kaip 2 kabotegraviro kartu su rilpivirinu injekcijos po pereinamojo gydymo geriamaisiais vaistiniais preparatais) PVAN atvejų nepastebėta (ŽIV-1 RNR koncentracijos plazmoje buvo ≥ 200 kopijų/ml).

Vaikų populiacija
Ilgai veikiančio injekcinio kabotegraviro derinio su ilgai veikiančiu rilpivirinu saugumas, toleravimas ir farmakokinetinės savybės (FK) paaugliams tiriami daugelyje centrų atviru būdu tebevykdant I / II fazės ne palyginamąjį tyrimą *MOCHA* (*IMPAACT 2017*).

Šio antrosios (2) kohortos tyrimo duomenimis, 144 paauglių, kurių viremija yra nuslopinta, gydymas pagal iki tyrimo skirtą KARG planą buvo nutrauktas ir jie vartojo 30 mg kabotegraviro tabletę ir 25 mg rilpivirino tabletę vieną kartą per parą ne trumpiau kaip 4 savaites, o po to jiems kas 2 mėnesius buvo suleidžiamos kabotegraviro injekcijos į raumenis (pirmąjį [1] ir antrąjį [2] mėnesiais – 600 mg injekcija, o po to – 600 mg injekcija kas 2 mėnesius) ir rilpivirino injekcijos į raumenis (1 ir 2 mėnesiais – 900 mg injekcija, o po to – 900 mg injekcija kas 2 mėnesius).

Pradedant tyrimą, dalyvių amžiaus mediana buvo 15,0 metų, kūno masės mediana – 48,5 kg (kitimo sritis – 35,2, 100,9), KMI mediana – 19,5 kg/m^2 (kitimo sritis – 16,0, 34,3), 51,4 % tiriamųjų buvo moteriškos lyties, 98,6 % – ne baltųjų rasės ir 4 dalyvių CD4+ ląstelių kiekis buvo mažesnis kaip 350 ląstelių/mm^3.

Kaip antraeilė vertinamoji baigtis buvo įvertintas antivirusinis aktyvumas ir 139 iš 144 dalyvių (96,5 %) (momentinių duomenų algoritmas) viremija išliko nuslopinta (ŽIV-1 RNR plazmoje rodmenys < 50 kopijų/ml) 24-ąją savaitę.

Europos vaistų agentūra atidėjo įpareigojimą pateikti kabotegraviro plėvele dengtų tablečių ir pailginto atpalaidavimo injekcinės suspensijos tyrimų su vienu ar daugiau vaikų populiacijos pogrupių duomenis ŽIV-1 infekcijos gydymo indikacijai (vartojimo vaikų populiacijos pacientams informaciją žr. 4.2 skyriuje).

5.2 Farmakokinetinės savybės

Suaugusieji

Kabotegraviro farmakokinetinės savybės sveikų ir ŽIV užsikrėtusių tiriamųjų organizme yra panašios. Kabotegraviro FK kintamumas yra nuo vidutinio iki didelio. Remiantis ŽIV užsikrėtusių tiriamųjų, dalyvavusių III fazės tyrimuose, duomenimis, C_{tau} *CVb*% skirtingų tiriamųjų organizme buvo nuo 39 iki 48 %. Didesnis kintamumas (nuo 41 % iki 89 %) skirtingų tiriamųjų organizme buvo stebėtas, suleidus vieną ilgai veikiančios kabotegraviro injekcijos dozę.

13 lentelė. Farmakokinetikos parametrai po kabotegraviro pavartojimo vieną kartą per parą per burną ir po įvadinės injekcijos bei injekcijų kas mėnesį ar kas 2 mėnesius suleidimo suaugusiems dalyviams

		Geometrinis vidurkis (5-oji, 95-oji procentilės) [a]		
Dozavimo etapas	**Dozavimo planas**	***AUC*$_{(0\text{-}tau)}$ [b] (µg•val./ml)**	***C*$_{max}$ (µg/ml)**	***C*$_{tau}$ (µg/ml)**
Įvadinis gydymas per burną [c]	30 mg vieną kartą per parą	145 (93,5, 224)	8,0 (5,3, 11,9)	4,6 (2,8, 7,5)
Pradinė injekcija [d]	600 mg i.m. pradinė dozė	1591 (714, 3245)	8,0 (5,3, 11,9)	1,5 (0,65, 2,9)
Injekcija kas mėnesį [e]	400 mg i.m. kas mėnesį	2415 (1494, 3645)	4,2 (2,5, 6,5)	2,8 (1,7, 4,6)
Injekcija kas 2 mėnesius [e]	600 mg i.m. kas 2 mėnesius	3 764 (2431, 5857)	4,0 (2,3, 6,8)	1.6 (0,8, 3,0)

[a] Farmakokinetikos (FK) parametrų rodmenys buvo pagrįsti individualiais *FLAIR* ir *ATLAS* tyrimuose dalyvavusių tiriamųjų, gydytų pagal dozės suleidimo kas mėnesį planą, *ir ATLAS-2M* tyrime dalyvavusių tiriamųjų, gydytų pagal dozės suleidimo kas 2 mėnesius planą, *post-hoc* įverčiais remiantis FK populiacijoje modeliais.

[b] *tau* yra dozavimo intervalas: 24 valandos vartojant per burną; 1 mėnuo – kas mėnesį ir 2 mėnesiai – kas 2 mėnesius leidžiant pailginto atpalaidavimo injekcinę suspensiją į raumenis.
[c] Įvadinio gydymo per burną farmakokinetikos parametrų rodmenys rodo pusiausvyros būseną.
[d] Pradinės injekcijos C_{max} vertės pirmiausia atspindi geriamąją dozę, nes pradinė injekcija buvo suleista tą pačią dieną kaip ir paskutinė geriamoji dozė; tačiau $AUC_{(0\text{-}tau)}$ ir C_{tau} vertės atspindi pradinę injekciją. Vartojant be OLI (DTI n = 110), stebėtas CAB C_{max} geometrinis vidurkis (5-asis, 95-asis procentilis) (praėjus 1 savaitei po pradinės injekcijos) buvo 1,89 µg/ml (0,438, 5,69), o CAB C_{tau} - 1,43 µg/ml (0,403, 3,90).
[e] Injekcijos suleidimo kas mėnesį ar kas 2 mėnesius farmakokinetikos parametrų rodmenys atspindi 48-osios savaitės duomenis.

Absorbcija

Kabotegraviro injekcijai yra būdinga absorbcijos ribojama (*flip-flop*) kinetika: dėl lėtos absorbcijos iš sėdmens raumenų į sisteminę kraujotaką užtikrinamos ilgalaikės koncentracijos plazmoje. Suleidus į raumenis vieną dozę, kabotegraviro koncentracijos plazmoje išmatuojamos jau pirmąją parą ir palaipsniui didėja, kol pasiekiama didžiausia koncentracija plazmoje per laikotarpį (T_{max}), kurio mediana 7 paros. Suleidus vieną injekciją, kabotegraviras aptinkamas plazmoje iki 52 savaičių ar ilgiau. Farmakokinetikos pusiausvyra pasiekiama 44-ąją savaitę.
Suleidus vieną arba leidžiant kartotines nuo 100 mg iki 8 000 mg dozių injekcijas į raumenis, kabotegraviro ekspozicija plazmoje didėja proporcingai arba šiek tiek mažiau nei proporcingai dozei.

Pasiskirstymas

Remiantis tyrimų *in vitro* duomenimis, daug (> 99 %) kabotegraviro prisijungia prie žmogaus plazmos baltymų. Išgėrus tablečių, vidutinis tariamasis išgerto vaistinio preparato pasiskirstymo tūris (*Vz/F*) plazmoje buvo 12,3 l. Kabotegraviro plazmoje *Vc/F* įvertis žmogaus organizme buvo 5,27 l, o *Vp/F* – 2,43 l. Šie tūrio įverčiai kartu su didelio biologinio įsisavinamumo prielaida rodo, kad tam tikra dalis kabotegraviro pasiskirsto tarpląstelinėje erdvėje.

Kabotegraviras patenka į moteriškus ir vyriškus lytinius takus. Suleidus po vieną 400 mg injekciją į raumenis (i.m.) 4-ąją, 8-ąją ir 12-ąją savaitėmis, kiekio gimdos kaklelio ir makšties audiniuose santykio su kiekiu plazmoje po dozės suleidimo medianos kitimo sritis buvo nuo 0,16 iki 0,28, o kiekio tiesiosios žarnos audiniuose santykio su kiekiu plazmoje po dozės suleidimo mediana – ≤ 0,08.

Kabotegraviras patenka į smegenų skystį. Remiantis ŽIV užsikrėtusių tiriamųjų, gydytų pagal gydymo kabotegraviro injekcijomis kartu su rilpivirino injekcijomis planus, duomenimis, kabotegraviro koncentracijos smegenų skystyje santykis su koncentracija plazmoje [mediana (kitimo sritis)] (n = 16) buvo 0,003 (kitimo sritis: nuo 0,002 iki 0,004) praėjus vienai savaitei po to, kai pasiekiama ilgai veikiančios kabotegraviro injekcijos pusiausvyros apykaita (*Q4W* ar *Q8W*). Esant gydomosioms kabotegraviro koncentracijoms smegenų skystyje, ŽIV-1 RNR < 50 kopijų/ml buvo 100 % ir < 2 kopijų/ml 15 iš 16 (94 %) tiriamųjų (n = 16) smegenų skystyje. Tuo pačiu laiku ŽIV-1 RNR < 50 kopijų/ml buvo 100 % ir < 2 kopijų/ml 12 iš 18 (66,7 %) tiriamųjų (n = 18) plazmoje.

Remiantis tyrimų *in vitro* duomenimis, kabotegraviras nebuvo organinių anijonų pernašos polipeptidų (angl. *organic anion transporting polypeptide*, *OATP*) *OATP1B1*, OATP2B1, *OATP1B3* ar organinių katijonų pernašos baltymo 1 (angl. *organic cation transporter*, *OCT1*) substratas.

Biotransformacija

Kabotegraviras daugiausia metabolizuojamas veikiant UGT1A1 ir nedaug veikiant UGT1A9. Kabotegraviras yra pagrindinė plazmoje esanti medžiaga, sudaranti daugiau kaip 90 % viso plazmoje esančio radioaktyvios anglies kiekio. Žmogaus išgertas kabotegraviras daugiausia eliminuojamas metabolizmo būdu. Per inkstus nepakitusio kabotegraviro pašalinama mažai (< 1 % dozės). Keturiasdešimt septyni procentai visos išgertos dozės yra pašalinama nepakitusio kabotegraviro pavidalu su išmatomis. Nežinoma, ar visą arba dalį šio kiekio sudaro neabsorbuotas vaistas ar su tulžimi išsiskyrę konjugacijos būdu susiformavę gliukuronidai, kurie gali būti toliau skaidomi suformuodami pirminę medžiagą žarnų spindyje. Kabotegraviro aptikta dvylikapirštės žarnos tulžies mėginiuose. Be to, kai kuriuose, bet ne visuose dvylikapirštės žarnos tulžies mėginiuose buvo aptikta

metabolitų gliukuronidų. Dvidešimt septyni procentai visos išgertos dozės buvo pašalinta su šlapimu, daugiausia metabolitų gliukuronidų pavidalu (75 % šlapime išmatuoto radioaktyvumo, 20 % visos dozės).

Kabotegraviras kliniškai reikšmingai neslopina išvardytų fermentų ir pernašos baltymų: CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4, UGT1A1, UGT1A3, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9, UGT2B4, UGT2B7, UGT2B15 ir UGT2B17, P-gp, *BCRP*, tulžies druskų šalinimo iš ląstelės siurblio (angl. *the bile salt export pump*, *BSEP*), *OCT1*, *OCT2*, *OATP1B1*, *OATP1B3*, įvairių vaistų ir toksinų šalinimo iš ląstelės nešiklių (angl. *the multidrug and toxin extrusion transporter*, *MATE*) *MATE* 1 ir *MATE* 2-K, atsparumo įvairiems vaistams baltymų (angl. *the multidrug resistance protein*, *MRP*) *MRP*2 ar *MRP*4.

Eliminacija

Kabotegraviro vidutinis tariamasis galutinės fazės pusinės eliminacijos periodas yra ribojamas absorbcijos greičio ir, suleidus vienos dozės injekciją į raumenis, trunka nuo 5,6 iki 11,5 savaičių. Reikšmingai ilgesnis tariamasis pusinės eliminacijos periodas, palyginti su išgerto vaistinio preparato, atspindi eliminaciją iš injekcijos vietos į sisteminę kraujotaką. Tariamasis *CL/F* buvo 0,151 l/val.

Tiesinis / netiesinis pobūdis

Suleidus vieną arba leidžiant kartotines nuo 100 mg iki 800 mg dozių injekcijas į raumenis, kabotegraviro ekspozicija plazmoje didėja proporcingai arba šiek tiek mažiau nei proporcingai dozei.

Polimorfizmas

Remiantis tyrimų metu gautų sveikų ir ŽIV užsikrėtusių tiriamųjų duomenų metaanalize, ŽIV užsikrėtusių tiriamųjų, turinčių UGT1A1 genotipą, susijusį su menku kabotegraviro metabolizmu, organizme kabotegraviro *AUC*, C_{max} ir C_{tau} pusiausvyros apykaitos sąlygomis po ilgai veikiančios injekcijos suleidimo buvo vidutiniškai 1,2 karto didesni, palyginti su tiriamųjų, turinčių genotipą, susijusį su normaliu metabolizmu veikiant UGT1A1. Šie skirtumai nelaikomi kliniškai reikšmingais. Dozės keisti tiriamiesiems dėl UGT1A1polimorfizmo nereikia.

Ypatingos populiacijos

Lytis
Farmakokinetikos populiacijoje analizė kliniškai reikšmingos lyties įtakos kabotegraviro ekspozicijai neparodė, todėl dozės keisti atsižvelgiant į lytį nereikia.

Rasė
Farmakokinetikos populiacijoje analizė kliniškai reikšmingos rasės įtakos kabotegraviro ekspozicijai neparodė, todėl dozės keisti atsižvelgiant į rasę nereikia.

Kūno masės indeksas (KMI)
Farmakokinetikos populiacijoje analizė kliniškai reikšmingos KMI įtakos kabotegraviro ekspozicijai neparodė, todėl dozės keisti atsižvelgiant į KMI nereikia.

Senyvi pacientai
Kabotegraviro farmakokinetikos populiacijoje analizė kliniškai reikšmingos amžiaus įtakos kabotegraviro ekspozicijai neparodė. Kabotegraviro farmakokinetikos duomenų apie vyresnius kaip 65 metų tiriamuosius yra nedaug.

Inkstų funkcijos sutrikimas
Kliniškai reikšmingų farmakokinetikos skirtumų tiriamųjų, kuriems yra diagnozuotas sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (kreatinino klirensas nuo ≥ 15 iki < 30 ml/min. ir neatliekamos dializės), ir atitinkamų sveikų tiriamųjų organizmuose nepastebėta. Dozės keisti pacientams, kuriems yra

diagnozuotas nesunkus, vidutinio sunkumo arba sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (kai dializės neatliekamos), nereikia. Kabotegraviro tyrimų su pacientais, kuriems atliekamos dializės, neatlikta.

Kepenų funkcijos sutrikimas
Kliniškai reikšmingų farmakokinetikos skirtumų tiriamųjų, kuriems yra diagnozuotas vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas, ir atitinkamų sveikų tiriamųjų organizmuose nepastebėta. Dozės keisti pacientams, kuriems yra diagnozuotas lengvas ar vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas (A ar B klasės pagal Child-Pugh), nereikia. Sunkaus kepenų funkcijos sutrikimo (C klasės pagal Child-Pugh) poveikis kabotegraviro farmakokinetikai netirtas.

Vaikų populiacija
Farmakokinetinių savybių populiacijoje simuliacinė analizė neatskleidė kliniškai reikšmingų ekspozicijos skirtumų tarp kabotegraviro vystymo programoje dalyvavusių dalyvių paauglių (ne jaunesnių kaip 12 metų ir sveriančių 35 kg ar daugiau) ir ŽIV-1 infekuotų bei neinfekuotų suaugusių dalyvių, todėl paaugliams, sveriantiems 35 kg ar daugiau, dozes keisti nereikia.

14 lentelė. Farmakokinetikos parametrai po kabotegraviro pavartojimo per burną vieną kartą per parą ir po įvadinės injekcijos bei injekcijų kas mėnesį ir kas 2 mėnesius suleidimo į raumenis dalyviams paaugliams (12 metų ir vyresniems, bet ne vyresniems kaip 18 metų; ≥ 35 kg)

Dozavimo etapas	Dozavimo planas	Geometrinis vidurkis (5-oji, 95-oji percentilės)[a]		
		$AUC_{(0\text{-}tau)}$[b] (µg•val./ml)	C_{max} (µg/ml)	C_{tau} (µg/ml)
Įvadinis gydymas per burną [c]	30 mg vieną kartą per parą	203 (136, 320)	11 (7,4, 16,6)	6,4 (4,2, 10,5)
Pradinė injekcija [d]	600 mg *i.m.* pradinė dozė	2085 (1056, 4259)	11 (7,4, 16,6)	1,9 (0,80, 3,7)
Injekcija kas mėnesį [e]	400 mg *i.m.* kas mėnesį	3416 (2303, 5109)	5,7 (3,8, 8,9)	4,2 (2,7, 6,5)
Injekcija kas 2 mėnesius [e]	600 mg *i.m.* kas 2 mėnesius	5184 (3511, 7677)	5,1 (3,1, 8,2)	2,5 (1,3, 4,2)

[a] Farmakokinetikos (FK) parametrų rodmenys buvo pagrįsti individualiais aposteriorinės analizės (angl. *post-hoc*) įverčiais, gautais iš FK populiacijoje modelių, naudojant ir ŽIV-1 užsikrėtusiųjų populiacijos paauglių (n = 147), sveriančių 35,2–98,5 kg, ir ŽIV-1 neužsikrėtusiųjų populiacijos paauglių (n = 62), sveriančių 39,9–167 kg, duomenis.
[b] *tau* yra dozavimo intervalas: 24 valandos vartojant per burną; 1 mėnuo – leidžiant pradinę injekciją ir *i.m.* injekcijas kas mėnesį, kas mėnesį ir 2 mėnesiai – kas 2 mėnesius leidžiant pailginto atpalaidavimo injekcinę suspensijos *i.m*. injekcijas.
[c] Įvadinio gydymo per burną farmakokinetikos parametrų rodmenys atitinka pusiausvyros apykaitą.
[d] Pradinės injekcijos C_{max} rodmenys pirmiausia yra susiję su geriamąja doze, nes pradinė injekcija buvo suleista tą pačią dieną, kaip ir išgerta paskutinioji geriamoji dozė; tačiau $AUC_{(0\text{-}tau)}$ ir C_{tau} rodmenys yra susiję su pradine injekcija.
[e] Farmakokinetikos parametrų rodmenys atspindi pusiausvyros apykaitą.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Kancerogenezė ir mutagenezė

Kabotegraviras nesukėlė mutageninio ar klastogeninio poveikio atliekant tyrimus *in vitro* su bakterijomis ir žinduolių ląstelių kultūromis bei tyrimą *in vivo* su graužikų mikrobranduoliais. Kabotegraviras nesukėlė kancerogeninio poveikio ilgalaikių tyrimų su pelėmis ar žiurkėmis metu.

Toksinio poveikio reprodukcijai tyrimai

Žiurkėms girdant iki 1 000 mg/kg kabotegraviro per parą dozes (daugiau kaip 20 kartų didesnė ekspozicija nei žmogaus, vartojančio didžiausią rekomenduojamą dozę, organizme), poveikio patinų ar patelių vislumui nepastebėta.

Embriono ir vaisiaus vystymosi tyrimų duomenimis, nepageidaujamo poveikio vystymosi baigtims po kabotegraviro sugirdymo vaikingoms triušėms, kurioms buvo vartotos iki 2 000 mg/kg per parą dozės (0,66 karto mažesnė ekspozicija nei žmogaus, vartojančio didžiausią rekomenduojamą dozę, organizme), sukėlusios toksinį poveikį patelei, ar vaikingoms žiurkėms, kurioms buvo vartotos iki 1 000 mg/kg per parą dozės (daugiau kaip 30 kartų didesnė ekspozicija nei žmogaus, vartojančio didžiausią rekomenduojamą dozę, organizme), nebuvo. Tyrimų su žiurkėmis duomenimis, buvo pastebėta vaisiaus augimo pokyčių (sumažėjusi kūno masė) vartojant 1 000 mg/kg per parą. Tyrimai su vaikingomis žiurkėmis parodė, kad kabotegraviras prasiskverbia per placentą ir jo galima aptikti vaisiaus audiniuose.

Prenatalinių ir postnatalinių (PPN) tyrimų su žiurkėmis duomenimis, vartojant kartotines kabotegraviro dozes, vėliau prasidėdavo gimdymo veikla, padaugėjo negyvagimių ir padidėjo atsivestų jauniklių mirtingumas vartojant 1 000 mg/kg per parą dozę (daugiau kaip 30 kartų didesnė ekspozicija nei žmogaus, vartojančio didžiausią rekomenduojamą dozę, organizme). Mažesnė 5 mg/kg per parą kabotegraviro dozė (maždaug 10 kartų didesnė ekspozicija nei žmogaus, vartojančio didžiausią rekomenduojamą dozę, organizme) nebuvo susijusi su gimdymo vėlavimu ar atsivestų jauniklių mirtingumu. Tyrimų su triušiais ir žiurkėmis duomenimis, jeigu jauniklis buvo atsivedamas per cezario pjūvio operaciją, poveikio išgyvenamumui nebuvo. Atsižvelgiant į santykinę ekspoziciją, šių duomenų reikšmė žmogui nežinoma.

Kartotinių dozių toksiškumas

Ilgalaikio gydymo didelėmis kartotinėmis kasdieninėmis kabotegraviro dozėmis poveikis buvo įvertintas, atlikus kartotinių geriamųjų dozių toksinio poveikio tyrimus su žiurkėmis (26 savaičių trukmės) ir beždžionėmis (39 savaičių trukmės). Su vaistiniu preparatu susijusio nepageidaujamo poveikio žiurkėms ar beždžionėms vartojant atitinkamai iki 1 000 mg/kg per parą ar 500 mg/kg per parą dozes, nebuvo.

Remiantis 14 parų ir 28 parų toksiškumo tyrimų su beždžionėmis duomenimis, buvo stebėtas poveikis virškinimo traktui (kūno masės sumažėjimas, vėmimas, skystos ar vandeningos išmatos ir nuo vidutinės iki sunkios dehidratacijos), kuris pasireiškė dėl lokalaus vartojamo vaistinio preparato poveikio, o ne dėl sisteminio toksiškumo.

Remiantis 3 mėnesių trukmės tyrimo su žiurkėmis duomenimis, kabotegravirą suleidžiant kas mėnesį po oda (iki 100 mg/kg dozės injekcija po oda), kas mėnesį į raumenis (iki 75 mg/kg dozė) arba kas savaitę po oda (100 mg/kg dozės injekcija po oda), nepageidaujamo poveikio ar naujų toksinio poveikio taikinių nepastebėta (ekspozicijos daugiau kaip 30 kartų didesnės už ekspoziciją žmogaus, vartojančio didžiausią rekomenduojamą 400 mg dozę į raumenis, organizme).

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Manitolis (E421)
Polisorbatas 20 (E432)
Makrogolis (E1521)
Injekcinis vanduo

6.2 Nesuderinamumas

Suderinamumo tyrimų neatlikta, todėl šio vaistinio preparato maišyti su kitais negalima.

6.3 Tinkamumo laikas

Neatidarytas flakonas
3 metai.

Suspensijos švirkšte tinkamumo laikas

Nustatyta, kad 2 valandas 25 °C temperatūroje laikomo vaistinio preparato cheminės ir fizinės savybės nepakinta. Mikrobiologiniu požiūriu, įtraukus suspensiją į švirkštą, vaistinį preparatą reikia suleisti nedelsiant. Jeigu vaistinis preparatas iš karto nesuleidžiamas, už laikymą ir sąlygas prieš vartojimą atsako vartotojas.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Neatidarytas flakonas

Negalima užšaldyti.

Suspensija švirkšte

Pirmą kartą atidaryto vaistinio preparato laikymo sąlygos pateikiamos 6.3 skyriuje.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

400 mg (2 ml flakonas)

Rudas I tipo stiklo 2 ml flakonas su bromobutilo gumos kamščiu ir pilkos spalvos aliuminio gaubteliu su tamsiai pilkos spalvos plastiko atlenkiamu dangteliu.

Kiekvienoje pakuotėje yra: 1 flakonas (400 mg), 1 graduotas švirkštas (sterilus, vienkartinio naudojimo, sugraduotas kas 0,2 ml), 1 flakono adapteris ir 1 injekcinė adata (0,65 mm, 38 mm [23 dydžio, 1½ colio]).

600 mg (3 ml flakonas)

Rudas I tipo stiklo 3 ml flakonas su bromobutilo gumos kamščiu ir pilkos spalvos aliuminio gaubteliu su oranžinės spalvos plastiko atlenkiamu dangteliu.

Kiekvienoje pakuotėje yra: 1 flakonas (600 mg), 1 graduotas švirkštas (sterilus, vienkartinio naudojimo, sugraduotas kas 0,2 ml), 1 flakono adapteris ir 1 injekcinė adata (0,65 mm, 38 mm [23 dydžio, 1½ colio]).

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

Išsamios Vocabria injekcijos vartojimo ir tvarkymo instrukcijos pateikiamos pakuotės lapelyje (žr. skyrelį „Vartojimo instrukcijos“).

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

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

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data: 2020 m. gruodžio 17 d.
Paskutinio perregistravimo data:

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje https://www.ema.europa.eu/.

▼ Vykdoma papildoma šio vaistinio preparato stebėsena. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas. Apie tai, kaip pranešti apie nepageidaujamas reakcijas, žr. 4.8 skyriuje.

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Vocabria 30 mg plėvele dengtos tabletės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekvienoje tabletėje yra toks kabotegraviro natrio druskos kiekis, kuris atitinka 30 mg kabotegraviro.

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 155 mg laktozės (monohidrato pavidalu).

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Plėvele dengta tabletė (tabletė).
Baltos spalvos, ovalo formos, plėvele dengtos tabletės (maždaug 8,0 mm x 14,3 mm), kurių vienoje pusėje yra įspaudas „SV CTV“.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Vocabria tabletės skirtos vartoti kartu su rilpivirino tabletėmis trumpą laiką 1 tipo žmogaus imunodeficito virusais (ŽIV-1) užsikrėtusiems suaugusiesiems ir paaugliams (ne jaunesniems kaip 12 metų ir sveriantiems ne mažiau kaip 35 kg) gydyti, kurių viremija yra nuslopinta (ŽIV-1 RNR < 50 kopijų/ml) gydant pagal stabilų antiretrovirusinio gydymo planą, kai nėra ir nebuvo virusų atsparumo nenukleozidinių atvirkštinės transkriptazės inhibitorių (NNATI) ir integrazės inhibitorių (INI) klasės vaistiniams preparatams įrodymų ir pirmiau nebuvo virusologinio neveiksmingumo gydant NNATI ir INI klasės vaistiniais preparatais (žr. 4.2, 4.4 ir 5.1 skyrius), skiriant:

- įvadinį gydymą per burną, siekiant įvertinti Vocabria ir rilpivirino toleravimą prieš suleidžiant ilgai veikiančią kabotegraviro injekciją kartu su ilgai veikiančia rilpivirino injekcija;
- gydymą per burną suaugusiesiems ir paaugliams, praleidusiems planuotą kabotegraviro injekcijos ir rilpivirino injekcijos dozių suleidimą.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą Vocabria turi skirti gydytojas, turintis ŽIV infekcijos gydymo patirties.

Vocabria tabletės skiriamos trumpą laiką ŽIV-1 gydyti, vartojant kartu su rilpivirino tabletėmis, todėl rekomenduojamą dozavimą reikia perskaityti ir rilpivirino tablečių skyrimo informacijoje.

Prieš pradedant gydymą Vocabria, sveikatos priežiūros specialistai turi atidžiai atrinkti pacientus, kurie sutinka laikytis reikiamo injekcijų suleidimo kas mėnesį arba kas 2 mėnesius planų, ir aptarti su pacientais, kaip svarbu atvykti į paskirtus apsilankymus dozei suleisti, norint palaikyti virusų slopinimą bei sumažinti viremijos atkryčio ir galimo atsparumo atsiradimo praleidus dozes riziką (žr. 4.4 skyrių).

Sveikatos priežiūros specialistas ir pacientas gali nuspręsti, kad prieš pradedant leisti kabotegraviro injekcijas, kabotegraviro tabletės bus vartojamos per burną, kad būtų įvertintas kabotegraviro toleravimas (žr. 1 lentelę), arba gali iš karto pradėti vartoti kabotegraviro injekcijas (žr. kabotegraviro injekcijų PCS).

Dozavimas

Suaugusiesiems ir paaugliams (ne jaunesniems kaip 12 metų ir sveriantiems ne mažiau kaip 35 kg)

Įvadinis gydymas per burną
Kai yra taikomas įvadinis gydymas per burną, maždaug vieną mėnesį (ne trumpiau kaip 28 dienas) reikia vartoti Vocabria tabletes kartu su rilpivirino tabletėmis, kad būtų įvertintas kabotegraviro ir rilpivirino toleravimas (žr. 4.4 skyrių). Vieną kartą per parą reikia išgerti vieną Vocabria 30 mg tabletę ir vieną 25 mg rilpivirino tabletę.

1 lentelė. Rekomenduojamas dozavimo planas

	ĮVADINIS GYDYMAS PER BURNĄ
Vaistinis preparatas	**Pirmąjį mėnesį**
Vocabria	30 mg vieną kartą per parą
Rilpivirinas	25 mg vieną kartą per parą

Dozavimas per burną praleidus kabotegraviro injekcijas
Jeigu pacientas planuoja pavėluoti į paskirtąjį apsilankymą injekcijai suleisti ilgiau kaip 7 dienas, vietoj jos galima skirti gydymą per burną (viena Vocabria 30 mg tabletė ir viena 25 mg rilpivirino tabletė vieną kartą per parą), pakeičiant ne daugiau kaip 2 iš eilės injekcijos suleidimo kas mėnesį apsilankymus arba vieną injekcijos suleidimo kas 2 mėnesius apsilankymą. Duomenų apie pereinamąjį gydymą geriamaisiais vaistiniais preparatais su kitu visiškai slopinančiu antiretrovirusiniu gydymu (ARG) (daugiausia INI pagrindu) yra nedaug (žr. 5.1 skyrių). Jeigu gydymas per burną vartojamais vaistiniais preparatais trunka ilgiau kaip du mėnesius, rekomenduojama skirti kitą gydymo geriamaisiais vaistiniais preparatais planą.

Pirmąją geriamųjų vaistinių preparatų dozę reikia išgerti praėjus maždaug vienam mėnesiui (+/- 7 paros) po paskutiniųjų kabotegraviro ir rilpivirino dozių injekcijų suleidimo pacientams, kuriems injekcijos suleidžiamos kas mėnesį. Pacientams, kuriems injekcijos suleidžiamos kas 2 mėnesius, pirmąją geriamųjų vaistinių preparatų dozę reikia išgerti praėjus 2 mėnesiams (+/- 7 paros) po paskutiniųjų kabotegraviro ir rilpivirino dozių injekcijų suleidimo. Injekcijų dozių suleidimą galima atnaujinti tą pačią dieną, kai baigiamas gydymo geriamaisiais vaistiniais preparatais.

Praleistos dozės
Pacientas, praleidęs Vocabria tablečių dozę, turi kiek galima greičiau išgerti praleistą dozę tuo atveju, kai kitą dozę reikia vartoti ne anksčiau kaip po 12 valandų. Jeigu kitą dozę reikia vartoti anksčiau nei po 12 valandų, praleistosios dozės gerti negalima, tik reikia atnaujinti vartojimą pagal įprastą dozavimo planą.

Jeigu pacientas vemia per 4 valandų laikotarpį po Vocabria tablečių išgėrimo, reikia išgerti kitą Vocabria tabletę. Jeigu pacientas vemia praėjus daugiau kaip 4 valandoms po Vocabria tablečių išgėrimo, pacientui kitos Vocabria dozės gerti nereikia iki kitos dozės vartojimo pagal planą laiko.

Senyvi pacientai
Senyviems pacientams dozės keisti nereikia. Duomenų apie kabategraviro vartojimą 65 metų ar vyresniems pacientams yra nedaug (žr. 5.2 skyrių).

Inkstų funkcijos sutrikimas
Pacientams, kuriems yra diagnozuotas nesunkus (kreatinino klirensas yra nuo ≥ 60 iki < 90 ml/min.), vidutinio sunkumo (kreatinino klirensas yra nuo ≥ 30 iki < 60 ml/min.) arba sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (kreatinino klirensas yra nuo ≥ 15 iki < 30 ml/min. ir neatliekamos dializės [žr. 5.2 skyrių]), dozavimo keisti nereikia. Kabotegraviro vartojimas pacientams, sergantiems galutinės stadijos inkstų liga, kuriems skiriamas inkstų pakeičiamasis gydymas, netirtas. Daugiau kaip 99 % kabotegraviro prisijungia prie baltymų, todėl nesitikima, kad dializė paveiktų kabotegraviro ekspoziciją. Skiriant kabotegravirą pacientams, kuriems atliekamos procedūros pakeičiamosios inkstų terapijos procedūros, gydyti reikia atsargiai.

Kepenų funkcijos sutrikimas
Pacientams, kuriems yra diagnozuotas lengvas ar vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas (A ar B klasė pagal Child-Pugh), dozavimo keisti nereikia. Kabotegraviro vartojimas pacientams, sergantiems sunkiu kepenų funkcijos sutrikimu (C klasė pagal Child-Pugh [žr. 5.2 skyrių]), netirtas. Skiriant kabotegravirą, kuriems diagnozuotas sunkus kepenų funkcijos sutrikimas, gydyti reikia atsargiai.

Vaikų populiacija
Vocabria saugumas ir veiksmingumas jaunesniems kaip 12 metų vaikams ir paaugliams, sveriantiems mažiau kaip 35 kg, neištirti. Duomenų nėra.

Vartojimo metodas

Vartoti per burną.

Vocabria tabletes galima išgerti kartu su maistu arba be maisto. Vartojant tuo pačiu laiku, kaip ir rilpivirino tabletes, Vocabria tabletes reikia išgerti kartu su maistu.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

Vartojimas kartu su rifampicinu, rifapentinu, karbamazepinu, okskarbazepinu, fenitoinu ar fenobarbitaliu (žr. 4.5 skyrių).

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Prieš gydymą esantys veiksniai, susiję su virusologinio atsako nepakankamumu

Prieš pradedant gydymą pagal planą, reikia atsižvelgti į tai, kad įvairių kintamųjų analizės rodo, jog mažiausiai 2 iš toliau išvardytų pradinių veiksnių derinys gali būti susijęs su padidėjusia virusologinio atsako nepakankamumo rizika: esamos atsparumo rilpivirinui mutacijos, ŽIV-1 A6/A1 potipis arba KMI ≥ 30 kg/m^2. Turimi duomenys rodo, kad virusologinio atsako nepakankamumas pasireiškia dažniau, kai šie pacientai gydomi pagal dozės suleidimo kas 2 mėnesius planą, palyginti su gydymu pagal dozės suleidimo kas mėnesį planą. Pacientams, kurių gydymo istorija yra neišsami arba neaiški ir neatlikta atsparumo analizė prieš pradedant gydymą, reikia būti atsargiems, jeigu KMI yra ≥ 30 kg/m^2 arba yra ŽIV-1 A6/A1 potipis (žr. 5.1 skyrių).

Sunkios nepageidaujamos odos reakcijos (SNOR)

Gauta labai retų pranešimų apie sunkias nepageidaujamas odos reakcijas (Stivenso ir Džonsono [*Stevens-Johnson*] sindromą [SJS] bei toksinę epidermio nekrolizę [TEN]), susijusias su gydymu kabotegraviru, kurios gali kelti pavojų gyvybei ar būti mirtinos.

Skiriant vaistinį preparatą, pacientus reikia informuoti apie požymius ir simptomus bei atidžiai stebėti, ar neatsiranda odos reakcijų. Atsiradus šias reakcijas rodančių požymių ir simptomų, reikia nedelsiant nutraukti kabotegraviro vartojimą ir apsvarstyti alternatyvų gydymo būdą (jeigu reikia). Jei pacientui

vartojant kabotegravirą pasireiškė pavojinga reakcija (pvz., SJS arba TEN), šio paciento daugiau niekada nebus galima vėl gydyti kabotegraviru.

Padidėjusio jautrumo reakcijos

Gauta pranešimų apie padidėjusio jautrumo reakcijas, susijusias su integrazės inhibitoriais, įskaitant kabotegravirą. Šioms reakcijoms būdingas išbėrimas, konstituciniai pokyčiai ir kartais organų funkcijos sutrikimas, įskaitant kepenų pažaidą. Pasireiškus padidėjusio jautrumo požymiams ar simptomams (įskaitant, bet neapsiribojant, sunkų išbėrimą ar bėrimą, susijusį su karščiavimu, bendrą negalavimą, nuovargį, raumenų ar sąnarių skausmą, pūsles, burnos pažaidą, konjunktyvitą, veido edemą, hepatitą, eozinofiliją ar angioneurozinę edemą), Vocabria ir kitų įtartinų vaistinių preparatų vartojimas turi būti nedelsiant nutrauktas. Reikia stebėti klinikinę būklę, įskaitant kepenų aminotransferazių aktyvumą ir pradėti tinkamą gydymą. (Žr. 4.2, 4.8 ir 5.1 skyrius).

Hepatotoksiškumas

Pranešta, kad mažam skaičiui Vocabria vartojančių pacientų, kuriems prieš pradedant gydymą buvo ar nebuvo diagnozuota kepenų liga, pasireiškė hepatotoksinis poveikis (žr. 4.8 skyrių). Klinikiniuose tyrimuose kabotegraviro įvadinis gydymas per burną buvo naudojamas siekiant nustatyti pacientus, kuriems gali kilti hepatotoksiškumo rizika.
Rekomenduojama stebėti kepenų biocheminius rodmenis ir, įtarus hepatotoksinį poveikį, gydymą Vocabria nutraukti.

Kartu esanti HBV/HCV infekcija

Pacientai, kuriems kartu buvo diagnozuota hepatito B infekcija, nebuvo įtraukiami į Vocabria tyrimus. Nerekomenduojama pradėti gydymo Vocabria pacientams, kuriems kartu yra diagnozuota hepatito B infekcija. Gydytojai turi vadovautis galiojančiomis pacientų, kuriems kartu diagnozuota hepatito B virusų infekcija, ŽIV infekcijos gydymo gairėmis.
Duomenų apie pacientus, kuriems kartu yra diagnozuota hepatito C infekcija, yra nedaug. Rekomenduojama stebėti pacientų, kuriems kartu yra diagnozuota hepatito C infekcija, kepenų funkciją.

Sąveika su kitais vaistiniais preparatais

Vocabria tabletes reikia skirti atsargiai pacientams, vartojantiems ekspoziciją galinčių sumažinti vaistinių preparatų (žr. 4.5 skyrių).

Rūgštingumą mažinančius vaistinius preparatus, kurių sudėtyje yra polivalentinių katijonų, rekomenduojama išgerti likus ne mažiau kaip 2 valandoms iki arba praėjus ne mažiau kaip 4 valandoms po Vocabria tablečių vartojimo (žr. 4.5 skyrių).

Imuninės funkcijos atsistatymo sindromas

ŽIV užsikrėtusiems pacientams, kuriems buvo sunkus imunodeficitas pradedant kombinuotą antiretrovirusinį gydymą (KARG), gali pasireikšti uždegiminė reakcija į simptomų nesukeliančius ar likusius sąlyginai patogeninius mikroorganizmus ir ji gali sukelti sunkias klinikines būkles ar simptomų pasunkėjimą. Paprastai tokios reakcijos buvo stebėtos per pirmąsias keletą savaičių ar mėnesių nuo KARG pradžios. Atitinkami pavyzdžiai yra citomegalo virusų sukeltas retinitas, generalizuota ir (arba) židininė mikobakterijų sukeltos infekcijos ir *Pneumocystis jirovecii* sukelta pneumonija. Reikia įvertinti bet kuriuos uždegimo simptomus ir, jeigu reikia, pradėti gydymą. Be to, pranešta apie atsistačius imuninei funkcijai pasireiškusius autoimuninius sutrikimus (pvz., Greivso (*Graves*) ligą ir autoimuninį hepatitą), visgi, nurodytas atsiradimo laikas buvo įvairus ir šie reiškiniai gali pasireikšti praėjus daug mėnesių nuo gydymo pradžios.

Sąlyginai patogeninių mikroorganizmų sukeltos infekcijos

Pacientams reikia paaiškinti, kad Vocabria ar bet kuris kitas antiretrovirusinis gydymas neišgydo ŽIV infekcijos ir kad jiems vis tiek gali pasireikšti sąlyginai patogeninių mikroorganizmų sukeltos infekcijos ir kitos ŽIV infekcijos komplikacijos. Todėl pacientų klinikinę būklę turi ir toliau atidžiai stebėti gydytojai, turintys šių su ŽIV susijusių ligų gydymo patirties.

Pagalbinės medžiagos

Šio vaistinio preparato tabletėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

Šio vaistinio preparato negalima vartoti pacientams, kuriems nustatytas retas paveldimas sutrikimas – galaktozės netoleravimas, visiškas laktazės stygius arba gliukozės ir galaktozės malabsorbcija.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Vocabria tabletės, vartojamos kartu su rilpivirino tabletėmis, yra skirtos gydyti ŽIV-1, todėl apie susijusias sąveikas žr. ir rilpivirino tablečių skyrimo informacijoje.

Kitų vaistinių preparatų poveikis kabotegraviro farmakokinetikai

Kabotegraviro metabolizmą labiausiai veikia uridindifosfatgliukuronoziltransferazė (UGT) 1A1, ir mažesniu mastu – UGT1A9. Tikėtina, kad stipriai UGT1A1 ar UGT1A9 sužadinantys vaistiniai preparatai mažins kabotegraviro koncentracijas plazmoje ir dėl to gali būti nepakankamas jo veiksmingumas (žr. 4.3 skyrių ir toliau esančią 2 lentelę). Išgerto kabotegraviro vidutiniai *AUC*, C_{max} ir C_{tau} rodmenys pacientų, kurių organizme UGT1A1 veikiamas metabolizmas yra silpnas, kurie atitinka didžiausią klinikinį UGT1A1 slopinimą, organizme buvo 1,5 karto didesni. UGT1A1 inhibitoriaus poveikis gali šiek tiek sustiprėti, vis dėlto, atsižvelgus į kabotegraviro saugumo ribas, manoma, kad šis padidėjimas nebus kliniškai reikšmingas. Todėl kartu su UGT1A1 inhibitoriais (pvz.: atazanaviru, erlotinibu, sorafenibu) vartojamo Vocabria dozės keisti nerekomenduojama.

Kabotegraviras yra P glikoproteino (P-gp) ir krūties vėžio atsparumo baltymo (angl. *the breast cancer resistance protein*, *BCRP*) substratas, visgi, jam būdingas didelis pralaidumas, todėl nesitikima, kad vartojant kartu su P-gp ar *BCRP* inhibitoriais, pakistų vaistinio preparato absorbcija.

Kabotegraviro poveikis kitų vaistinių preparatų farmakokinetikai

Kabotegraviras nedaro poveikio midazolamui (citochromo P450 (CYP) 3A4 substratas) *in vivo.* Kabotegraviras nesužadina CYP1A2, CYP2B6 ar CYP3A4 *in vitro*.

Kabotegraviras slopino organinių anijonų pernašos baltymus (angl. *the organic anion transporter*, *OAT*) 1 (IC_{50} = 0,81 μM) ir *OAT3* (IC_{50} = 0,41 μM) *in vitro.* Todėl vartojant kartu su vaistiniais preparatais, kurie yra *OAT1/3* substratais ir kurių terapinis indeksas yra mažas (pvz., metotreksatu), patariama gydyti atsargiai.

Remiantis tyrimų *in vitro* ir klinikinės vaistinių preparatų tarpusavio sąveikos duomenimis, nesitikima, kad kabotegraviras keistų kitų antiretrovirusinių vaistinių preparatų, įskaitant, proteazės inhibitorių, nukleozidų atvirkštinės transkriptazės inhibitorių, nenukleozidų atvirkštinės transkriptazės inhibitorių, integrazės inhibitorių, patekimo į ląstelę inhibitorių ar ibalizumabo koncentracijas.

Duomenys apie sąveiką su kitais vaistiniais preparatais, pateikti 2 lentelėje, buvo gauti geriamojo kabotegraviro tyrimų metu (padidėjimas nurodytas „↑", sumažėjimas – „↓", pokyčio nėra – „↔", plotas po koncentracijų laiko atžvilgiu kreive – „*AUC*", didžiausia išmatuota koncentracija – „C_{max}", koncentracija dozavimo intervalo pabaigoje – „$C\tau$").

2 lentelė. Vaistinių preparatų tarpusavio sąveika

Vaistiniai preparatai pagal terapines sritis	**Sąveika Geometrinio vidurkio pokytis (%)**	**Vartojimo kartu rekomendacijos**
ŽIV-1 antivirusiniai vaistiniai preparatai		
Nenukleozidų atvirkštinės transkriptazės inhibitorius: etravirinas	Kabotegraviras ↔ *AUC* ↑ 1 % C_{max} ↑ 4 % $C\tau$ ↔ 0 %	Etravirinas nesukėlė reikšmingo kabotegraviro koncentracijos plazmoje pokyčio. Vocabria tablečių dozės keisti nebūtina.
Nenukleozidų atvirkštinės transkriptazės inhibitorius: rilpivirinas	Kabotegraviro ↔ *AUC* ↑ 12 % C_{max} ↑ 5 % Cτ ↑ 14 % Rilpivirino ↔ *AUC* ↓ 1 % C_{max} ↓ 4 % $C\tau$ ↓ 8 %	Rilpivirinas nesukėlė reikšmingo kabotegraviro koncentracijos plazmoje pokyčio. Vartojant kartu su rilpivirinu, Vocabria tablečių dozės keisti nebūtina.
Prieštraukuliniai vaistiniai preparatai		
Karbamazepinas Okskarbazepinas Fenitoinas Fenobarbitalis	Kabotegraviro ↓	Metabolizmą sužadinantys vaistiniai preparatai gali reikšmingai sumažinti kabotegraviro koncentracijas plazmoje. Vartojimas kartu yra kontraindikuotinas (žr. 4.3 skyrių).
Skrandžio rūgštingumą mažinantys vaistiniai preparatai		
Antacidiniai vaistiniai preparatai (pvz.: turintys magnio, aliuminio ar kalcio)	Kabotegraviras ↓	Kartu su skrandžio rūgštingumą mažinančiais papildais vartojamo išgerto kabotegraviro absorbcija gali sumažėti ir toks vartojimas netirtas. Skrandžio rūgštingumą mažinančius vaistinius preparatus, kurių sudėtyje yra polivalenčių katijonų, rekomenduojama išgerti likus ne mažiau kaip 2 valandoms iki ar praėjus 4 valandoms po Vocabria išgėrimo (žr. 4.4 skyrių).
Antimikobakteriniai vaistiniai preparatai		
Rifampicinas	Kabotegraviro ↓ *AUC* ↓ 59 % C_{max} ↓ 6 %	Rifampicinas reikšmingai sumažino kabotegraviro koncentraciją plazmoje, o tai gali mažinti gydomąjį poveikį. Kartu su rifampicinu vartojamo Vocabria dozavimo rekomendacijos nenustatytos, todėl Vocabria vartojimas kartu su rifampicinu yra kontraindikuotinas (žr. 4.3 skyrių).
Rifapentinas	Kabotegraviro ↓	Rifapentinas gali reikšmingai sumažinti kabotegraviro koncentracijas plazmoje. Vartojimas kartu yra kontraindikuotinas (žr. 4.3 skyrių).
Rifabutinas	Kabotegraviro ↓ *AUC* ↓ 21 % C_{max} ↓ 17 % $C\tau$ ↓ 26 %	Rifabutinas reikšmingai nekeičia kabotegraviro koncentracijos plazmoje. Dozės keisti nereikia. Prieš pradedant gydymą kabotegraviru per burną, reikia perskaityti kabotegraviro injekcijos skyrimo informaciją apie tai, kaip vartoti kartu su rifabutinu.
Geriamieji kontraceptikai		
Etinilestradiolis (EE) ir levonorgestrelis (LNG)	EE ↔ *AUC* ↑ 2 % C_{max} ↓ 8 % $C\tau$ ↔ 0 % LNG ↔ *AUC* ↑ 12 % C_{max} ↑ 5 %	Kabotegraviras nesukelia kliniškai reikšmingų etinilestradiolio ar levonorgestrelio koncentracijų plazmoje pokyčių. Kartu su Vocabria tabletėmis vartojamų geriamųjų kontraceptikų dozės keisti nebūtina

	$C\tau \uparrow$ 7 %	

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

Duomenų apie kabotegraviro vartojimą nėštumo metu yra nedaug. Vocabria poveikis žmogaus nėštumui nežinomas.

Kabotegraviras nesukėlė teratogeninio poveikio tyrimų su vaikingomis žiurkėmis ar triušėmis metu, bet esant didesnėms ekspozicijoms už tas, kurios susidaro vartojant gydomąją dozę, pasireiškė toksinis poveikis gyvūnų reprodukcijai (žr. 5.3 skyrių). Reikšmė žmogaus nėštumui nežinoma.

Vocabria tablečių nerekomenduojama vartoti nėštumo metu, nebent laukiama nauda pateisina galimą riziką vaisiui.

Žindymas

Remiantis tyrimų su gyvūnais duomenimis, tikimasi, kad kabotegraviras išsiskiria į motinos pieną, nors tyrimuose su žmonėmis tai neįrodyta.

Žindyti nerekomenduojama ŽIV infekuotoms moterims, nes per motinos pieną kūdikis gali užsikrėsti ŽIV.

Vaisingumas

Duomenų apie kabotegraviro poveikį vyrų ir moterų vaisingumui nėra. Tyrimai su gyvūnais kabotegraviro poveikio patinų ir patelių vislumui neparodė (žr. 5.3 skyrių).

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Pacientus reikia informuoti, kad vartojant Vocabria, buvo pranešta apie galvos svaigimą, nuovargį ir somnolenciją. Sprendžiant apie paciento gebėjimą vairuoti ar valdyti mechanizmus, reikia atsižvelgti į paciento klinikinę būklę ir Vocabria sukeltos nepageidaujamos reakcijos pobūdį.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Nepageidaujamos reakcijos (NR), apie kurias buvo pranešta dažniausiai buvo galvos skausmas ir karščiavimas[4].
Gauta pranešimų apie su gydymu kabotegraviru susijusias SNOR: SJS ir TEN (žr. 4.4 skyrių).

Nepageidaujamų reakcijų sąrašas lentelėje

NR, kurios pasireiškė vartojant kabotegravirą ar rilpiviriną, išvardytos 3 lentelėje pagal organų sistemų klases ir dažnį. Naudojami tokie sutrikimų dažnio apibūdinimai: labai dažnas (≥ 1/10), dažnas (nuo ≥ 1/100 iki < 1/10), nedažnas (nuo ≥ 1/1 000 iki < 1/100), retas (nuo ≥ 1/10 000 iki < 1/1 000), labai retas (< 1/10 000).

3 lentelė. Nepageidaujamų reakcijų suvestinė lentelėje [1]

***MedDRA* organų sistemų klasės (OSK)**	**Dažnio kategorija**	**NR gydant pagal planą Vocabria + rilpivirinas**
Imuninės sistemos sutrikimai	Nedažnas	Padidėjęs jautrumas *

Psichikos sutrikimai	Dažnas	Depresija Nerimas Nenormalūs sapnai Nemiga
	Nedažnas	Bandymas nusižudyti; mintys apie savižudybę (ypač pacientams, kurie anksčiau sirgo psichikos ligomis)
Nervų sistemos sutrikimai	Labai dažnas	Galvos skausmas
	Dažnas	Galvos svaigimas
	Nedažnas	Somnolencija
Virškinimo trakto sutrikimai	Dažnas	Pykinimas Vėmimas Pilvo skausmas[2] Dujų kaupimasis virškinimo trakte Viduriavimas
Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai	Nedažnas	Hepatotoksiškumas
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Dažnas	Išbėrimas[3]
	Nedažnas	Dilgėlinė * Angioneurozinė edema *
	Labai retas	Stivenso ir Džonsono sindromas*, toksinė epidermio nekrolizė*
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai	Dažnas	Raumenų skausmas
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Labai dažnas	Karščiavimas[4]
	Dažnas	Nuovargis Astenija Negalavimas
Tyrimai	Dažnas	Kūno masės padidėjimas
	Nedažnas	Transaminazių suaktyvėjimas Bilirubino koncentracijos kraujyje padidėjimas

[1] Nustatytų NR dažnis yra apskaičiuotas, remiantis visais pranešimais apie pasireiškusius reiškinius ir neapsiriboja tais, kuriuos tyrėjas laiko bent jau galimai susijusiais.
[2] Pilvo skausmas apima šią grupę pageidautinų sąvokų pagal *MedDRA*: viršutinės pilvo dalies skausmas.
[3] Išbėrimas apima šią grupę pageidautinų sąvokų pagal *MedDRA*: išbėrimas, eritematozinis bėrimas, generalizuotas bėrimas, makulinis bėrimas, makulopapulinis bėrimas, į tymus panašus bėrimas, papulinis bėrimas, niežtintysis bėrimas.
[4] Karščiavimas apima šią grupę pageidautinų sąvokų pagal *MedDRA*: karščio pojūtis, kūno temperatūros padidėjimas.
* Žr. 4.4 skyrių.

FLAIR tyrimo bendras saugumo profilis 96 ir 124 savaitę atitiko 48 savaitę stebėtą saugumo profilį, naujų saugumo duomenų nenustatyta. *FLAIR* tyrimo pratęsimo etape, iš karto pradėjus taikyti CAB LA + RPV LA dozavimą injekcijomis, nenustatyta jokių naujų saugumo problemų, susijusių su įvadinio gydymo per burną etapo praleidimu (žr. 5.1 skyrių).

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Kūno masės padidėjimas
Remiantis duomenimis 48-ąją savaitę, *FLAIR* ir *ATLAS* tyrimuose dalyvavusių tiriamųjų, vartojusių Vocabria kartu su rilpivirinu, kūno masės padidėjimo mediana buvo 1,5 kg, o toliau gydomų pagal

prieš pradedant tyrimą skirtus antiretrovirusinio gydymo planus (PARG) tiriamųjų – 1 kg (apibendrintų duomenų analizė). Remiantis atskirtais *FLAIR* ir *ATLAS* duomenimis, kūno masės padidėjimo mediana Vocabria vartojimo kartu su rilpivirinu grupėse buvo atitinkamai 1,3 kg ir 1,8 kg, palyginti su 1,5 kg ir 0,3 kg PARG grupėse.

Remiantis duomenimis 48-ąją savaitę, *ATLAS-2M* tyrime dalyvavusių tiriamųjų kūno masės padidėjimo mediana Vocabria, vartojamo kartu su rilpivirinu, dozių suleidimo kas mėnesį ir kas 2 mėnesius grupėse buvo 1,0 kg.

Laboratorinių biocheminių rodmenų pokyčiai
Gydant Vocabria kartu su rilpivirinu, buvo stebėtas nedidelis, neprogresuojantis bendrojo bilirubino koncentracijos padidėjimas (be klinikinės geltos). Šie pokyčiai nebuvo laikomi kliniškai reikšmingais, nes greičiausiai rodo konkurencinę kabotegraviro ir nekonjuguoto bilirubino sąveiką bendrame klirenso kelyje (UGT1A1).

Klinikinių tyrimų metu buvo nustatytas transaminazių (ALT/AST) aktyvumo padidėjimas Vocabria kartu su rilpivirinu vartojančių tiriamųjų organizme. Toks suaktyvėjimas visų pirma buvo susijęs su ūmiu virusiniu hepatitu. Transaminazių aktyvumo padidėjimas kai kurių geriamaisiais vaistiniais preparatais gydytų pacientų organizme buvo siejamas su įtariamu su vaistiniu preparatu susijusiu hepatotoksiškumu. Nutraukus gydymą, tokie pokyčiai buvo grįžtami (žr. 4.4 skyrių).

Klinikinių tyrimų metu vartojant Vocabria kartu su rilpivirinu, buvo stebėtas lipazių aktyvumo padidėjimas. Vartojant Vocabria kartu su rilpivirinu, 3 ir 4 laipsnio lipazių aktyvumo padidėjimas pasireiškė dažniau, palyginti su PARG. Toks aktyvumo padidėjimas dažniausiai nesukėlė simptomų ir nelėmė Vocabria vartojimo kartu su rilpivirinu nutraukimo. Atliekant *ATLAS-2M* tyrimą, buvo pranešta apie vieną mirtino pankreatito pasireiškus 4 laipsnio lipazių aktyvumo padidėjimui esant iškraipančiųjų veiksnių (įskaitant anksčiau buvusį pankreatitą) atvejį, kai negalima atmesti priežastinio ryšio su injekcijų planu.

Vaikų populiacija

Remiantis *MOCHA* tyrimo (*IMPAACT 2017*) duomenimis 16-ąją (1C kohorta, n = 30) ir 24-ąją (2 kohorta, n = 144) savaitėmis, naujų saugumo problemų paaugliams (ne jaunesniems kaip 12 metų ir sveriantiems 35 kg ar daugiau), palyginti su saugumo suaugusiesiesiems duomenimis, nenustatyta.

Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Specifinio Vocabria perdozavimo gydymo būdo nėra. Perdozavus vaistinio preparato, prireikus, tinkamai stebint, pacientui turi būti skiriamas palaikomasis gydymas.

Žinoma, kad daug kabotegraviro prisijungia prie plazmos baltymų. Todėl dializė greičiausiai nebus naudinga, pašalinant vaistinį preparatą iš organizmo.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – antivirusinis vaistinis preparatas sisteminiam vartojimui, integrazės inhibitoriai, ATC kodas – J05AJ04.

Veikimo mechanizmas

Kabotegraviras, prisijungdamas prie integrazės aktyviojo centro, slopina ŽIV integrazę ir blokuoja retrovirusinės deoksiribonukleino rūgšties (DNR) grandinės pernašos etapą integracijos proceso, kuris yra būtinas ŽIV replikacijos ciklui, metu.

Farmakodinaminis poveikis

Antivirusinis aktyvumas ląstelių kultūroje
Kabotegravirui būdingas antivirusinis aktyvumas prieš laukinio tipo ŽIV-1 laboratorines padermes: vidutinė kabotegraviro koncentracija, kuri yra būtina, kad virusų koncentracija periferinio kraujo vienabranduolėse ląstelėse (angl. *peripheral blood mononuclear cells*, *PBMCs*) sumažėtų 50 procentų (EC_{50}), yra 0,22 nM, 293T ląstelėse – 0,74 nM ir MT-4 ląstelėse – 0,57 nM. Įrodyta, kad kabotegravirui būdingas antivirusinis aktyvumas ląstelių kultūroje prieš 24 ŽIV-1 klinikinius izoliatus (po tris kiekvieno M grupės A, B, C, D, E, F ir G potipio ir 3 O grupės): EC_{50} prieš ŽIV-1 kitimo sritis nuo 0,02 nM iki 1,06 nM. Kabotegraviro EC_{50} prieš ŽIV-2 klinikinius izoliatus kitimo sritis – nuo 0,10 nM iki 0,14 nM. Klinikinių duomenų apie pacientus, užsikrėtusius ŽIV-2, nėra.

Antivirusinis aktyvumas vartojant kartu su kitais vaistiniais preparatais
Vaistiniai preparatai, pasižymintys antivirusiniu aktyvumu prieš ŽIV, nėra kabotegraviro antivirusinio poveikio antagonistai (*in vitro* tyrimai buvo atlikti, vartojant kartu su rilpivirinu, lamivudinu, tenofoviru ir emtricitabinu).

Atsparumas in vitro
Izoliacija naudojant laukinio tipo ŽIV-1 ir aktyvumas prieš atsparias padermes: persėjant IIIB padermės virusus 112 dienų, virusų, kurių atžvilgiu kabotegraviro EC_{50} būtų padidėjusi daugiau kaip 10 kartų, nepastebėta. Persėjant laukinio tipo ŽIV-1 (su T124A polimorfizmu) terpėse su kabotegraviru, atsirado toliau išvardytų atsparumo integrazėms (IN) mutacijų: Q146L (pokyčio kartais [PK] kitimo sritis – 1,3-4,6), S153Y (PK kitimo sritis – 2,8-8,4) ir I162M (PK = 2,8). Kaip nurodyta pirmiau, T124A aptikimas rodo prieš gydymą jau buvusio mažumos varianto, kurio jautrumas kabotegravirui nesiskiria, selekciją. Persėjant laukinio tipo ŽIV-1 su NL-432 terpėje, kurioje yra 6,4 nM kabotegraviro, amino rūgščių seka integrazės srityje per 56 parų laikotarpį nepakito.

Tiriant įvairius mutantus, didžiausias PK buvo stebėtas Q148K ar Q148R mutantų kultūrose. E138K/Q148H mutacija sukėlė jautrumo kabotegravirui sumažėjimą 0,92 karto, bet esant E138K/Q148R, jautrumas sumažėjo 12 kartų, o esant E138K/Q148K, jautrumas kabotegravirui sumažėjo 81 kartą. Esant G140C/Q148R ir G140S/Q148R, jautrumas kabotegravirui sumažėjo atitinkamai 22 ir 12 kartų. Tuo tarpu, N155H jautrumo kabotegravirui nekeitė, o esant N155H/Q148R, jautrumas kabotegravirui sumažėjo 61 kartą. Kiti daugybiniai mutantai, kurių jautrumo PK buvo nuo 5 iki 10, yra: T66K/L74M (PK = 6,3), G140S/Q148K (PK = 5,6), G140S/Q148H (PK = 6,1) ir E92Q/N155H (PK = 5,3).

Atsparumas in vivo
Apjungus visus *FLAIR* ir *ATLAS* tyrimų duomenis, mažas tiriamųjų skaičius atitiko patvirtinto virusologinio atsako nepakankamumo (PVAN) kriterijų. Remiantis visų duomenų analize, 7 PVAN atvejai buvo vartojant kabotegravirą kartu su rilpivirinu (7 iš 591, 1,2 %) ir 7 PVN atvejais buvo tęsiamas gydymas pagal pirmesnį antiretrovirusinio gydymo planą (7 iš 591, 1,2 %). Trimis PVAN atvejais vartojant kabotegravirą kartu su rilpivirinu *FLAIR* tyrimo metu, kuriais yra atsparumo duomenys, buvo nustatytas A1 potipis. Be to, 2 iš 3 PVAN atvejų gydymo metu pasireiškęs atsparumas integrazės inhibitoriui buvo susijęs su Q148R mutacija, o vienu iš trijų atvejų buvo G140R su sumažėjusiu fenotipiniu jautrumu kabotegravirui. Visais 3 PVAN atvejais buvo viena su atsparumu rilpivirinui susijusi mutacija: K101E, E138E/A/K/T ar E138K, o dviem iš trijų atvejų buvo nustatytas fenotipinio jautrumo rilpivirinui sumažėjimas. Trimis PVAN atvejais *ATLAS* tyrime buvo A, A1 ir AG potipiai. Vienu iš trijų PVAN atvejų, pasireiškus atsako nepakankamumui, buvo su atsparumu INI susijusi mutacija N155H su sumažėjusiu fenotipiniu jautrumu kabotegravirui. Visais trimis PVAN atvejais, pasireiškus atsako nepakankamumui, buvo viena su atsparumu rilpivirinui susijusi mutacija:

E138A, E138E/K ar E138K, ir sumažėjęs fenotipinis jautrumas rilpivirinui. Dviem iš šių trijų PVAN atvejų su rilpivirinu susijusios mutacijos, kurios buvo stebėtos pasireiškus atsako nepakankamumui, buvo taip pat stebėtos ir prieš pradedant tyrimą *PBMC* ŽIV-1 DNR. Septintuoju PVAN (*FLAIR* tyrime) atveju niekada nebuvo suleista injekcija.

Su atsparumu ilgai veikiančiai kabotegraviro injekcijai susijusios mutacijos, kurios buvo pastebėtos bendrai analizuojant *ATLAS* ir *FLAIR* tyrimų duomenis, buvo G140R (n = 1), Q148R (n = 2) ir N155H (n = 1).

ATLAS-2M tyrimo 48-ąją savaitę 10 tiriamųjų atitiko PVAN kriterijų: 8 tiriamieji (1,5 %) suleidimo kas 2 mėnesius (angl. *Q8W*) grupėje ir 2 tiriamieji (0,4 %) suleidimo kas mėnesį (angl. *Q4W*) grupėje. Aštuoni tiriamieji atitiko PVAN kriterijų 24-ąją savaitę arba prieš 24-ąją savaitę.

Remiantis *Q8W* grupės pradiniais duomenimis, 5 tiriamiesiems buvo aptiktos su atsparumu rilpivirinui susijusios mutacijos Y181Y/C + H221H/Y, Y188Y/F/H/L, Y188L, E138A ar E138E/A ir 1 tiriamajam buvo aptikta atsparumo kabotegravirui mutacija G140G/R (kartu su pirmiau nurodyta Y181Y/F/H/L su atsparumu rilpivirinui susijusia mutacija). Tuo metu, kai buvo patvirtintas atitikimas įtariamam virusologinio atsako nepakankamumui (ĮVAN) *Q8W* grupėje, 6 tiriamieji turėjo su atsparumu rilpivirinui susijusių mutacijų, iš kurių 2 tiriamiesiems buvo aptikta papildoma K101E ir 1 tiriamajam buvo aptikta papildoma E138E/K per laikotarpį nuo tyrimo pradžios iki atitikimo ĮVAN. Septynių tiriamųjų jautrumo rilpivirinui PK buvo virš biologinės ribos, kitimo sritis – nuo 2,4 iki 15. Penki iš 6 tiriamųjų, turinčių su atsparumu rilpivirinui susijusių mutacijų, taip pat turėjo su atsparumu INGPI susijusių mutacijų: N155H (n = 2); Q148R; Q148Q/R+N155N/H (n = 2). INGPI mutacija L74I buvo pastebėta 4 iš 7 tiriamųjų. Vieno tiriamojo integrazės genotipo ir fenotipo tyrimai nepavyko, o dar vieno – nėra kabotegraviro fenotipo duomenų. *Q8W* tiriamųjų kabotegraviro PK kitimo sritis yra nuo 0,6 iki 9,1, dolutegraviro – nuo 0,8 iki 2,2, biktegraviro – nuo 0,8 iki 1,7.

Remiantis *Q4W* grupės duomenimis, pradedant tyrimą, nei vienas tiriamasis neturėjo su atsparumu rilpivirinui ar INGPI susijusių mutacijų. Vienam tiriamajam buvo aptikta NNATI mutacija (G190Q) kartu su NNATI polimorfizmu (V189I). Tuo metu, kai buvo pastebėtas ĮVAN, vienas tiriamasis turėjo gydymo metu atsiradusias su atsparumu rilpivirinui susijusias mutacijas (K101E + M230L), o dar vieno organizme išsilaikė G190Q + V189I NNATI mutacijos kartu su V179V/I. Abiem tiriamiesiems buvo nustatytas sumažėjęs fenotipinis jautrumas rilpivirinui. Be to, abu tiriamieji turėjo su atsparumu INGPI susijusių mutacijų: Q148R + E138E/K arba N155N/H tuo metu, kai buvo pastebėtas ĮVAN, ir 1 tiriamajam pasireiškė sumažėjęs jautrumas kabotegravirui. Nei vienam tiriamajam nebuvo nustatyta INGPI mutacija L74I. *Q4W* grupės tiriamųjų kabotegraviro PK buvo 1,8 ir 4,6, dolutegraviro – 1,0 ir 1,4, biktegraviro – 1,1 ir 1,5.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Suaugusiesiems

Kartu su rilpivirinu vartojamo kabotegraviro veiksmingumas buvo tirtas dviejų keliuose centruose atliktų III fazės atsitiktinių imčių aktyviu vaistiniu preparatu kontroliuojamųjų lygiagrečių grupių atviro vartojimo ne blogesnio gydymo būdo įrodymo tyrimų *FLAIR* (201584 tyrimas) ir *ATLAS* (201585 tyrimas) metu. Pradinė duomenų analizė buvo atlikta po to, kai visi tiriamieji užbaigė savo 48-osios savaitės apsilankymą arba pirma laiko pasitraukė iš tyrimo.

Pacientai, kurių viremija nuslopinta (pirmiau 20 savaičių gydyti pagal planą, kurio sudėtyje yra dolutegraviras)
Remiantis *FLAIR* tyrimo, kuriame dalyvavo 629 ŽIV-1 užsikrėtę tiriamieji, duomenimis, anksčiau antiretrovirusiniais vaistiniais preparatais (ARV) negydyti tiriamieji 20 savaičių buvo gydomi pagal planus, kurių sudėtyje yra integrazės grandinės pernašos inhibitorius (INGPI) dolutegraviras (arba dolutegraviras / abakaviras / lamivudinas, arba dolutegraviras kartu su 2 kitais nukleozido atvirkštinės transkriptazės inhibitoriais, jeigu tiriamajam aptikta HLA-B*5701). Tiriamieji, kurių viremija nuslopinta (ŽIV-1 RNR < 50 kopijų/ml, n = 566), vėliau atsitiktiniu būdu (1:1) buvo suskirstyti į grupes, kuriose gydoma pagal kabotegraviro vartojimo kartu su rilpivirinu planą arba tęsiamas

gydymas pagal prieš pradedant tyrimą skirtą antiretrovirusinio gydymo (PARG) planą. Tiriamiesiems, kuriems atsitiktiniu būdu buvo paskirtas gydymas pagal kabotegraviro vartojimo kartu su rilpivirinu planą, pirmiausia buvo skirtas įvadinis gydymas per burną, išgeriant po vieną 30 mg kabotegraviro tabletę kartu su 25 mg rilpivirino tablete vieną kartą per parą ne trumpiau kaip 4 savaites, vėliau tęsiant gydymą kabotegraviro injekcijomis (pirmąjį mėnesį – 600 mg injekcija, pradedant nuo 2-ojo mėnesio ir vėliau – 400 mg injekcija) kartu su rilpivirino injekcija (pirmąjį mėnesį – 900 mg injekcija, pradedant nuo 2-ojo mėnesio ir vėliau – 600 mg injekcija) kas mėnesį papildomas 44 savaites. Šis tyrimas buvo pratęstas iki 96 savaičių.

Pacientai, kurių viremija nuslopinta (stabili būklė skiriant pirmesnį ARG ne trumpiau kaip 6 mėnesius)
Remiantis *ATLAS* tyrimo, kuriame dalyvavo 616 ŽIV-1 užsikrėtusių tiriamųjų, duomenimis, PARG vartoję tiriamieji, kurių viremija nuslopinta (ne trumpiau kaip 6 mėnesius; ŽIV-1 RNR < 50 kopijų/ml), atsitiktiniu būdu (1:1) buvo suskirstyti į grupes, kuriose gydoma pagal kabotegraviro vartojimo kartu su rilpivirinu planą arba tęsiamas gydymas pagal PARG planą. Tiriamiesiems, kuriems atsitiktiniu būdu buvo paskirtas gydymas pagal kabotegraviro vartojimo kartu su rilpivirinu planą, pirmiausia buvo skirtas įvadinis gydymas per burną, išgeriant po vieną 30 mg kabotegraviro tabletę kartu su 25 mg rilpivirino tablete vieną kartą per parą ne trumpiau kaip 4 savaites, vėliau tęsiant gydymą kabotegraviro injekcijomis (pirmąjį mėnesį – 600 mg injekcija, pradedant nuo 2-ojo mėnesio ir vėliau – 400 mg injekcija) kartu su rilpivirino injekcija (pirmąjį mėnesį – 900 mg injekcija, pradedant nuo 2-ojo mėnesio ir vėliau – 600 mg injekcija) kas mėnesį papildomas 44 savaites. Remiantis *ATLAS* tyrimo duomenimis, 50 %, 17 % ir 33 % tiriamųjų prieš atsitiktinį suskirstymą į grupes vartojo NNATI, PI ar INI (atitinkamai) klasės vaistinius preparatus kaip trečiąjį pradiniam gydymui skirtą preparatą, ir toks pasiskirstymas tarp gydymo grupių buvo panašus.

Apibendrinti duomenys
Remiantis apibendrintais duomenimis, pradedant tyrimą, amžiaus mediana kabotegraviro vartojimo kartu su rilpivirinu grupėje buvo 38 metai, 27 % tiriamųjų buvo moteriškos lyties, 27 % – ne baltųjų rasės, 1 % – 65 metų ar vyresni ir 7 % – CD4+ ląstelių kiekis buvo mažesnis kaip 350 ląstelių/mm^3. Šios savybės gydymo grupėse buvo panašios.

Abiejų tyrimų svarbiausioji vertinamoji baigtis buvo dalis tiriamųjų, kurių ŽIV-1 RNR 48-ąją savaitę yra ≥ 50 kopijų/ml (momentinio duomenų *ITT-E* populiacijoje surinkimo algoritmas).

Remiantis apibendrintais dviejų pagrindžiamųjų tyrimų duomenimis, atsižvelgiant į dalį tiriamųjų, kurių ŽIV-1 RNR koncentracija plazmoje 48-ąją savaitę yra ≥ 50 kopijų/ml (atitinkamai 1,9 % ir 1,7 %), gydymas kabotegraviru kartu su rilpivirinu buvo ne blogesnis už PARG. Remiantis apibendrintais duomenimis, koreguotasis skirtumas tarp gydymo kabotegraviru kartu su rilpivirinu ir PARG (0,2; 95 % PI: -1,4, 1,7) būdų atitiko ne blogesnio gydymo kriterijų (95 % PI viršutinė riba mažesnė kaip 4 %).

FLAIR ir *ATLAS* tyrimų svarbiausiosios vertinamosios baigties ir kitų 48-osios savaitės vertinamųjų baigčių, įskaitant baigtis, atsižvelgiant į pagrindinius pradinius veiksnius, duomenys pateikti 4 ir 5 lentelėse.

4 lentelė. Virusologinės vertinamosios baigtys 48-ąją savaitę, vartojant atsitiktiniu būdu paskirtą gydymą *FLAIR* ir *ATLAS* tyrimų metu (momentinių duomenų analizė)

	FLAIR		***ATLAS***		**Apibendrinti duomenys**	
	Kabotegraviras + RPV N = 283	**PARG N = 283**	**Kabotegraviras + RPV N = 308**	**PARG N = 308**	**Kabotegraviras + RPV N = 591**	**PARG N = 591**
ŽIV-1 RNR ≥ 50 kopijų/ml† (%)	6 (2,1)	7 (2,5)	5 (1,6)	3 (1,0)	11 (1,9)	10 (1,7)
% skirtumas tarp gydymo būdų (95 % PI)*	-0,4 (-2,8, 2,1)		0,7 (-1,2, 2,5)		0,2 (-1,4, 1,7)	
ŽIV-1 RNR < 50 kopijų/ml (%)	265 (93,6)	264 (93,3)	285 (92,5)	294 (95,5)	550 (93,1)	558 (94,4)
% skirtumas tarp gydymo būdų (95 % PI)*	0,4 (-3,7, 4,5)		-3,0 (-6,7, 0,7)		-1,4 (-4,1, 1,4)	
Nėra virusologinių duomenų 48-ąją savaitę (%)	12 (4,2)	12 (4,2)	18 (5,8)	11 (3,6)	30 (5,1)	23 (3,9)
<u>Priežastys</u>						
Pasitraukė iš tyrimo / nutraukė tiriamojo vaistinio preparato vartojimą dėl nepageidaujamo reiškinio ar mirties (%)	8 (2,8)	2 (0,7)	11 (3,6)	5 (1,6)	19 (3,2)	7 (1,2)
Pasitraukė iš tyrimo / nutraukė tiriamojo vaistinio preparato vartojimą dėl kitų priežasčių (%)	4 (1,4)	10 (3,5)	7 (2,3)	6 (1,9)	11 (1,9)	16 (2,7)
Trūksta laikotarpio duomenų, bet tyrime dalyvauja (%)	0	0	0	0	0	0

***** Duomenys koreguoti, atsižvelgiant į pradinius sluoksniavimo veiksnius.
† Įskaitant tiriamuosius, kurie pasitraukė dėl nepakankamo veiksmingumo, nenuslopintos viremijos.
N = tiriamųjų kiekvienoje gydymo grupėje skaičius. PI = pasikliautinasis intervalas. PARG = prieš pradedant tyrimą skirtas antiretrovirusinis gydymas.

5 lentelė. Tiriamųjų, kurių plazmoje ŽIV-1 RNR yra ≥ 50 kopijų/ml, dalis 48-ąją savaitę, atsižvelgiant į pagrindinius pradinius veiksnius (momentinės vertinamosios baigtys).

Pradiniai veiksniai		Apibendrinti *FLAIR* ir *ATLAS* duomenys	
		Kabotegraviras+RPV N = 591 n/N (%)	**PARG N = 591 n/N (%)**
Pradinis CD4+ kiekis (ląstelių/mm^3)	< 350	0 iš 42	2 iš 54 (3,7)
	Nuo ≥ 350 iki < 500	5 iš 120 (4,2)	0 iš 117
	≥ 500	6 iš 429 (1,4)	8 iš 420 (1,9)
Lytis	Vyriška	6 iš 429 (1,4)	9 iš 423 (2,1)
	Moteriška	5 iš 162 (3,1)	1 iš 168 (0,6)
Rasė	Baltieji	9 iš 430 (2,1)	7 iš 408 (1,7)
	Juodaodžiai ar afroamerikiečiai	2 iš 109 (1,8)	3 iš 133 (2,3)
	Azijiečiai ar kiti	0 iš 52	0 iš 48
KMI	< 30 kg/m^2	6 iš 491 (1,2)	8 iš 488 (1,6)
	≥ 30 kg/m^2	5 iš 100 (5,0)	2 iš 103 (1,9)
Amžius (metai)	< 50	9 iš 492 (1,8)	8 iš 466 (1,7)
	≥ 50	2 iš 99 (2,0)	2 iš 125 (1,6)
Pradinis antivirusinis gydymas atsitiktinės atrankos metu	PI	1 iš 51 (2,0)	0 iš 54
	INI	6 iš 385 (1,6)	9 iš 382 (2,4)
	NNATI	4 iš 155 (2,6)	1 iš 155 (0,6)

KMI = kūno masės indeksas.
PI = proteazės inhibitorius.
INI = integrazės inhibitorius.
NNATI = nenukleozidų atvirkštinės transkriptazės inhibitorius.

Remiantis *FLAIR* ir *ATLAS* tyrimų duomenimis, skirtumas tarp gydymo būdų atsižvelgiant į pradines savybes (CD4+ kiekis, lytis, rasė, KMI, amžius, pradedant tyrimą vartoto trečiojo vaistinio preparato klasė) buvo panašus.

96 savaitė FLAIR
Remiantis *FLAIR* tyrimo 96-osios savaitės duomenimis, rezultatai atitiko 48-osios savaitės duomenis. Tiriamųjų, kurių plazmoje ŽIV-1 RNR buvo ≥ 50 kopijų/ml, dalis gydymo kabotegraviru kartu su rilpivirinu (n = 283) ir PARG (n = 283) grupėse buvo atitinkamai 3,2 % ir 3,2 % (koreguotasis skirtumas tarp gydymo kabotegraviru kartu su rilpivirinu ir PARG būdų [0,0; 95 % PI: -2,9, 2,9]). Tiriamųjų, kurių plazmoje ŽIV-1 RNR buvo < 50 kopijų/ml, dalis gydymo kabotegraviru kartu su rilpivirinu ir PARG grupėse buvo atitinkamai 87 % ir 89 % (koreguotasis skirtumas tarp gydymo kabotegraviru kartu su rilpivirinu ir PARG būdų [-2,8; 95 % PI: -8,2, 2,5]).

FLAIR 124 savaitę gydymo injekcijomis iš karto palyginimas su įvadiniu gydymu per burną
FLAIR tyrimo metu 124 savaitę buvo vertinamas pacientų, kurie nusprendė pereiti nuo abakaviro / dolutegraviro / lamivudino prie kabotegraviro ir rilpivirino pratęsimo fazėje, saugumas ir veiksmingumas (100 savaitę). Tiriamiesiems buvo suteikta galimybė pereiti į kitą gydymo būdą su įvadinio gydymo per burną etapu arba be jo, todėl buvo sudaryta įvadinio gydymo per burną (OLI) grupė (n = 121) ir gydymo taikymo iš karto injekcijomis (DTI) grupė (n = 111).

124 savaitę tiriamųjų, kurių ŽIV-1 RNR buvo ≥ 50 kopijų/ml, dalis buvo 0,8 proc. ir 0,9 proc. atitinkamai įvadinio gydymo per burną ir gydymo taikymo injekcijomis iš karto grupėse.

Virusologinio slopinimo (ŽIV-1 RNR < 50 k/ml) rodikliai buvo panašūs tiek OLI (93,4 %), tiek DTI (99,1 %) grupėse.

Dozės suleidimas kas 2 mėnesius
Pacientai, kurių viremija nuslopinta (stabili būklė skiriant pirmesnį gydymą ARV ne trumpiau kaip 6 mėnesius)
Kas 2 mėnesius suleidžiamos kabotegraviroa injekcijos veiksmingumas ir saugumas buvo tirti keliose centruose atlikto IIIb fazės atsitiktinių imčių lygiagrečių grupių atviru būdu skiriamo ne blogesnio gydymo tyrimo *ATLAS-2M* (207966) metu. Pirminė duomenų analizė buvo atlikta po to, kai visi tiriamieji užbaigė 48-osios savaitės apsilankymą ar pasitraukė iš tyrimo pirma laiko.

ATLAS-2M tyrime, kuriame dalyvavo 1 045 ŽIV-1 užsikrėtę tiriamieji, gydyti ARV, duomenimis, tiriamieji, kurių viremija yra nuslopinta, atsitiktiniu būdu (1:1) buvo suskirstyti į grupes ir jiems pagal gydymo planą arba kas 2 mėnesius, arba kas mėnesį buvo suleidžiamos kabotegraviroir rilpivirino injekcijos. Pirmiausia tiriamieji, kurie prieš pradedant tyrimą buvo gydyti pagal planus, kurių sudėtyje nėra kabotegraviro/rilpivirino, vartojo per burną įvadinio gydymo vaistinius preparatus (po vieną 30 mg kabotegraviro tabletę kartu su viena 25 mg rilpivirino tablete vieną kartą per parą ne trumpiau kaip 4 savaites). Tiriamieji, kurie atsitiktiniu būdu buvo paskirti į grupę, kurioje kas mėnesį buvo suleidžiama kabotegraviro injekcija (pirmąjį mėnesį – 600 mg injekcija, pradedant nuo 2-ojo mėnesio ir vėliau – 400 mg injekcijos) ir rilpivirino injekcija (pirmąjį mėnesį – 900 mg injekcija, pradedant nuo 2-ojo mėnesio ir vėliau – 600 mg injekcija), buvo papildomai gydyti 44 savaites. Tiriamieji, kuriems atsitiktiniu būdu paskyrus kas 2 mėnesius buvo suleidžiamos kabotegraviro injekcijos (600 mg injekcija 1-ąjį, 2-ąjį, 4-ąjį ir vėliau kas 2 mėnesius) ir rilpivirino injekcijos (900 mg injekcija 1-ąjį, 2-ąjį, 4-ąjį ir vėliau kas 2 mėnesius), buvo papildomai gydyti 44 savaites. Prieš atsitiktinį suskirstymą į grupes, 63 %, 13 % ir 24 % tiriamųjų buvo gydyti kabotegraviru kartu su rilpivirinu atitinkamai 0 savaičių, 1-24 savaites ir ilgiau kaip 24 savaites.

Pradedant tyrimą, tiriamųjų amžiaus mediana buvo 42 metai, 27 % tiriamųjų buvo moteriškos lyties, 27 % – ne baltųjų rasės, 4 % buvo 65 metų ar vyresni ir 6 % CD4+ ląstelių kiekis buvo mažesnis kaip 350 ląstelių/mm^3. Šios savybės gydymo grupėse buvo panašios.
ATLAS-2M tyrimo svarbiausioji vertinamoji baigtis buvo dalis tiriamųjų, kurių ŽIV-1 RNR plazmoje 48-ąją savaitę buvo ≥ 50 kopijų/ml (momentinių duomenų *ITT-E* populiacijoje algoritmas).

Remiantis *ATLAS-2M* tyrimo duomenimis, gydymas kas 2 mėnesius suleidžiant kabotegravirą ir rilpiviriną, buvo ne blogesnis už gydymą kabotegraviru ir rilpivirinu, suleidžiamais kas mėnesį, atsižvelgiant į dalį tiriamųjų, kurių ŽIV-1 RNR plazmoje 48-ąją savaitę buvo ≥ 50 kopijų/ml (atitinkamai 1,7 % ir 1,0 %). Koreguotasis skirtumas tarp gydymo kabotegraviru ir rilpivirinu, suleidžiamais kas 2 mėnesius ir kas mėnesį (0,8; 95 % PI: -0,6, 2,2), būdų atitiko ne blogesnio gydymo būdo kriterijų (95 % PI viršutinė riba mažesnė kaip 4 %).

6 lentelė. ***ATLAS-2M*** **tyrimo virusologinės vertinamosios baigtys 48-ąją savaitę, vartojant atsitiktiniu būdu paskirtą gydymą (momentinių duomenų analizė)**

	Dozės suleidimas kas 2 mėnesius (*Q8W*)	**Dozės suleidimas kas mėnesį (*Q4W*)**
	N = 522 (%)	**N = 523 (%)**
ŽIV-1 RNR ≥ 50 kopijų/ml† (%)	9 (1,7)	5 (1,0)
% skirtumas tarp gydymo būdų (95 % PI)*	0,8 (-0,6, 2,2)	
ŽIV-1 RNR < 50 kopijų/ml (%)	492 (94,3)	489 (93,5)
% skirtumas tarp gydymo būdų (95 % PI)*	0,8 (-2,1, 3,7)	
Nėra virusologinių duomenų 48-ąją savaitę	21 (4,0)	29 (5,5)
Priežastys:		
Pasitraukė iš tyrimo dėl NR ar mirties (%)	9 (1,7)	13 (2,5)
Pasitraukė iš tyrimo dėl kitos priežasties (%)	12 (2,3)	16 (3,1)
Dalyvauja tyrime, bet trūksta laikotarpio duomenų (%)	0	0

* Duomenys koreguoti, atsižvelgiant į pradinius sluoksniavimo veiksnius.
† Įskaitant tiriamuosius, kurie nutraukė dalyvavimą tyrime dėl nepakankamo veiksmingumo, nenuslopintos viremijos.
N = tiriamųjų kiekvienoje gydymo grupėje skaičius. PI = pasikliautinasis intervalas. PARG = prieš pradedant tyrimą skirtas antiretrovirusinis gydymas.

7 lentelė. Dalis tiriamųjų, kurių ŽIV-1 RNR plazmoje 48-ąją savaitę ≥ 50 kopijų/ml, atsižvelgiant į pagrindinius veiksnius prieš pradedant tyrimą (momentinės vertinamosios baigtys).

Pradiniai veiksniai		**Skaičius tiriamųjų, kurių ŽIV-1 RNR ≥ 50 kopijų/ml, tarp visų ištirtų tiriamųjų (%)**	
		Dozės suleidimas kas 2 mėnesius (*Q8W*)	**Dozės suleidimas kas mėnesį (*Q4W*)**
CD4+ ląstelių kiekis prieš pradedant tyrimą (ląstelių/mm^3)	< 350	1 iš 35 (2,9)	1 iš 27 (3,7)
	Nuo 350 iki < 500	1 iš 96 (1,0)	0 iš 89
	≥ 500	7 iš 391 (1,8)	4 iš 407 (1,0)
Lytis	Vyriška	4 iš 385 (1,0)	5 iš 380 (1,3)
	Moteriška	5 iš 137 (3,5)	0 iš 143
Rasė	Baltieji	5 iš 370 (1,4)	5 iš 393 (1,3)
	Ne baltaodžiai	4 iš 152 (2,6)	0 iš 130
	Juodaodžiai ar afroamerikiečiai	4 iš 101 (4,0)	0 iš 90
	Ne juodaodžiai ar afroamerikiečiai	5 iš 421 (1,2)	5 iš 421 (1,2)
KMI	< 30 kg/m^2	3 iš 409 (0,7)	3 iš 425 (0,7)
	≥ 30 kg/m^2	6 iš 113 (5,3)	2 iš 98 (2,0)

Pradiniai veiksniai		Skaičius tiriamųjų, kurių ŽIV-1 RNR ≥ 50 kopijų/ml, tarp visų ištirtų tiriamųjų (%)	
		Dozės suleidimas kas 2 mėnesius (*Q8W*)	**Dozės suleidimas kas mėnesį (*Q4W*)**
Amžius (metai)	< 35	4 iš 137 (2,9)	1 iš 145 (0,7)
	Nuo 35 iki < 50	3 iš 242 (1,2)	2 iš 239 (0,8)
	≥ 50	2 iš 143 (1.4)	2 iš 139 (1,4)
Pirmesnė CAB/RPV ekspozicija	Nėra	5 iš 327 (1,5)	5 iš 327 (1,5)
	1-24 savaitės	3 iš 69 (4,3)	0 iš 68
	> 24 savaičių	1 iš 126 (0,8)	0 iš 128

KMI = kūno masės indeksas

Remiantis *ATLAS-2M* tyrimo duomenimis, skirtumas tarp gydymo būdų, vertinant svarbiausiąją vertinamąją baigtį atsižvelgiant į pradines savybes (CD4+ limfocitų kiekį, lytį, rasę, KMI, amžių ir pirmiau buvusią kabotegraviro / rilpivirino ekspoziciją), buvo kliniškai nereikšmingas.

Veiksmingumo 96-ąją savaitę duomenys atitiko svarbiausiosios vertinamosios baigties 48-ąją savaitę duomenis. Kabotegraviro kartu su rilpivirinu injekcijas suleidžiant kas 2 mėnesius, poveikis buvo ne blogesnis už kas mėnesį vartojamų kabotegraviro ir rilpivirino. Tiriamųjų, kurių plazmoje ŽIV-1 RNR 96-ąją savaitę buvo ≥ 50 kopijų/ml, dalis kabotegraviro kartu su rilpivirinu dozių suleidimo kas 2 mėnesius (n = 522) ir kabotegraviro kartu su rilpivirinu dozių suleidimo kas mėnesį (n = 523) grupėse buvo atitinkamai 2,1 % ir 1,1 % (koreguotasis skirtumas tarp gydymo būdų, kai kabotegraviro kartu su rilpivirinu dozės suleidžiamos kas 2 mėnesius arba dozės suleidžiamos kas mėnesį [1,0; 95 % PI: -0,6, 2,5]). Tiriamųjų, kurių plazmoje ŽIV-1 RNR 96-ąją savaitę buvo < 50 kopijų/ml, dalis kabotegraviro kartu su rilpivirinu dozių suleidimo kas 2 mėnesius ir kabotegraviro kartu su rilpivirinu dozių suleidimo kas mėnesį grupėse buvo atitinkamai 91 % ir 90,2 % (koreguotasis skirtumas tarp gydymo būdų, kai kabotegraviro kartu su rilpivirinu dozės suleidžiamos kas 2 mėnesius arba dozės suleidžiamos kas mėnesį [0,8; 95 % PI: -2,8, 4,3]).

Veiksmingumo 152-ąją savaitę duomenys atitiko svarbiausiosios vertinamosios baigties 48-ąją ir 96-ąją savaitėmis duomenis. Kabotegraviro kartu su rilpivirinu injekcijas suleidžiant kas 2 mėnesius, poveikis buvo ne blogesnis už kas mėnesį vartojamų kabotegraviro ir rilpivirino. Remiantis *ITT* duomenų analize, tiriamųjų, kurių plazmoje ŽIV-1 RNR 152-ąją savaitę buvo ≥ 50 kopijų/ml, dalis kabotegraviro kartu su rilpivirinu dozės suleidimo kas 2 mėnesius (n = 522) ir kabotegraviro kartu su rilpivirinu dozė suleidimo kas mėnesį (n = 523) grupėse buvo atitinkamai 2,7 % ir 1,0 % (koreguotasis skirtumas tarp gydymo būdų, kai kabotegraviro kartu su rilpivirinu dozės suleidžiamos kas 2 mėnesius arba dozės suleidžiamos kas mėnesį [1,7; 95 % PI: 0,1, 3,3]). Remiantis *ITT* duomenų analize, tiriamųjų, kurių plazmoje ŽIV-1 RNR 152-ąją savaitę buvo < 50 kopijų/ml, dalis kabotegraviro kartu su rilpivirinu dozės suleidimo kas 2 mėnesius ir kabotegraviro kartu su rilpivirinu dozės suleidimo kas mėnesį grupėse buvo atitinkamai 87 % ir 86 % (koreguotasis skirtumas tarp gydymo būdų, kai kabotegraviro kartu su rilpivirinu dozės suleidžiamos kas 2 mėnesius arba dozės suleidžiamos kas mėnesį [1,5; 95 % PI: -2,6, 5,6]).

Vėlesnės (angl. post-hoc) duomenų analizės
Apibendrintų III fazės tyrimų (*ATLAS* 96 savaičių, *FLAIR* 124 savaičių ir *ATLAS-2M* 152 savaičių) duomenų daugiamatės analizės metu buvo nagrinėjama įvairių veiksnių įtaka PVAN rizikai. Atliekant pradinių veiksnių analizę (PVA), buvo nagrinėjamos pradinės virusų ir tyrimo dalyvių savybės bei dozavimo planas. Daugiamatė analizė (DMA) apėmė pradinius veiksnius ir buvo įtrauktos vėlesnės nei pradinės prognozuojamos vaistinio preparato koncentracijos plazmoje pasireiškus PVAN, naudojant regresijos modelį su kintamųjų atrankos procedūra. Nekoreguotasis PVAN naujų atvejų

dažnis po iš viso 4 291 asmens metų buvo 0,54 atvejo per 100 asmens metų. Buvo pranešta apie 23 PVAN atvejus (1,4 % tarp 1 651 tiriamojo šiuose tyrimuose).

PVA atskleidė, kad atsparumo rilpivirinui mutacijos (santykinis pasireiškimo dažnis SPD =21,65, $p < 0,0001$), A6/A1 potipio ŽIV-1 (SPD = 12,87, $p < 0,0001$) ir kūno masės indeksas (SPD = 1,09 atvejo padidėjus 1 vienetu, $p = 0,04$; SPD = 3,97 $\geq$ 30 kg/m^2, $p = 0,01$) yra susiję su PVAN. Kitų kintamųjų, įskaitant dozės suleidimą *Q4W* ar *Q8W*, moterišką lytį ar atsparumo CAB/INSTI mutacijas, ryšys su PVAN buvo nereikšmingas. Ne mažiau kaip 2 toliau išvardytų pagrindinių pradinių veiksnių derinys buvo susijęs su PVAN rizikos padidėjimu: atsparumo rilpivirinui mutacijos, ŽIV-1 A6/A1 potipis ar KMI $\geq$ 30 kg/m^2 (žr. 8 lentelę).

8 lentelė. Virusologinės vertinamosios baigtys, kai yra pagrindiniai pradiniai veiksniai: atsparumo rilpivirinui s mutacijos, A6/A1 potipis [1] ir KMI ≥ 30 kg/m^2

Pradiniai veiksniai (skaičius)	Virusologinė sėkmė (%) [2]	Patvirtintas virusologinio atsako nepakankamumas (%) [3]
0	844 iš 970 (87,0)	4 iš 970 (0,4)
1	343 iš 404 (84,9)	8 iš 404 (2,0) [4]
≥ 2	44 iš 57 (77,2)	11 iš 57 (19,3) [5]
IŠ VISO (95 % pasikliautinasis intervalas)	1 231 iš 1 431 (86,0) (84,1 %, 87,8 %)	23 iš 1 431 (1,6) [6] (1,0 %, 2,4 %)

[1] ŽIV-1 A1 ar A6 potipių klasifikacija pagal Los Alamos nacionalinės bibliotekos skalę ŽIV sekos duomenų bazėje (2020 m. birželio mėn.)
[2] Remiantis *FDA* momentinių duomenų algoritmu, RNR < 50 kopijų/ml 48-ąją *ATLAS* tyrimo savaitę, 124-ąją *FLAIR* tyrimo savaitę, 152-ąją *ATLAS-2M* tyrimo savaitę.
[3] Apibrėžiamas du kartus iš eilės išmatuota ŽIV RNR koncentracija ≥ 200 kopijų/ml.
[4] Teigiama prognozuojamoji vertė (TPV) – < 2 %. Neigiama prognozuojamoji vertė (NPV) – 98,5 %. Jautrumas – 34,8 %. Specifiškumas – 71,6 %.
[5] TPV – 19,3 %. NPV – 99,1 %. Jautrumas – 47,8 %. Specifiškumas – 96,7 %.
[6] Analizuojamas duomenų rinkinys su visais netrūkstamais pradinių veiksnių lydinčiaisiais kintamaisiais (iš viso 1 651 asmens duomenys).

Tiriamųjų, kuriems pasireiškė PVAN, dalis bent du iš šių rizikos veiksnių turinčių pacientų grupėje buvo didesnė nei pacientų, kurie neturėjo nė vieno rizikos veiksnio arba turėjo vieną rizikos veiksnį, grupėje: PVAN buvo nustatytas 6 iš 24 pacientų [25,0 %, 95 % PI (9,8 %, 46,7 %)], gydytų pagal dozės suleidimo kas 2 mėnesius planą, ir 5 iš 33 pacientų [15,2 %, 95 % PI (5,1 %, 31,9 %)], gydytų pagal dozės suleidimo kas mėnesį planą.

Pereinamasis gydymas geriamaisiais vaistiniais preparatais su kitokiu ARG
Į retrospektyviąją 3 klinikinių tyrimų (*FLAIR*, *ATLAS-2M* ir *LATTE-2* / tyrimas 200056) duomenų analizę buvo įtraukti duomenys 29 tiriamųjų, kuriems gydymo ilgai veikiančiomis (IV) kabotegraviro kartu su rilpivirinu injekcijomis į raumenis (i.m.) metu buvo paskirtas pereinamasis gydymas geriamaisiais vaistiniais preparatais su ARG, kitokiu nei kabotegraviras kartu su rilpivirinu. Pereimanojo gydymo trukmės mediana buvo 59 dienos (25-asis ir 75-asis procentilis 53-135). Tiriamųjų amžiaus mediana buvo 32 metai, 14 % tiriamųjų buvo moteriškos lyties, 31 % – ne baltųjų rasės, 97 % buvo gydyti pagal alternatyvaus pereinamojo gydymo geriamaisiais vaistiniais preparatais planą integrazės inhibitoriaus (INI) pagrindu, 41 % į alternatyvaus pereinamojo gydymo geriamaisiais vaistiniais preparatais planą buvo įtrauktas NNATI (įskaitant rilpiviriną 11 iš 12 atvejų) ir 62 % vartojo NATI. Trys tiriamieji pasitraukė iš tyrimo pereinamojo gydymo geriamaisiais vaistiniais preparatais laikotarpiu arba netrukus po pereinamojo gydymo geriamaisiais vaistiniais preparatais ne dėl saugumo priežasčių. Daugumos (96 % ar daugiau) tiriamųjų organizme buvo palaikomas virusologinis slopinimas (ŽIV-1 RNR koncentracijos plazmoje mažesnės kaip 50 kopijų/ml). Pereinamojo gydymo su alternatyviais geriamaisiais vaistiniais preparatais laikotarpiu ir laikotarpiu po pereinamojo alternatyvaus gydymo geriamaisiais vaistiniais preparatais (ne daugiau kaip 2 kabotegraviro kartu su rilpivirinu injekcijos po pereinamojo gydymo geriamaisiais vaistiniais preparatais) PVAN atvejų nepastebėta (ŽIV-1 RNR koncentracijos plazmoje buvo ≥ 200 kopijų/ml).

Vaikų populiacija
Ilgai veikiančio injekcinio kabotegraviro derinio su ilgai veikiančiu injekciniu rilpivirinu saugumas, toleravimas ir farmakokinetinės savybės (FK) paaugliams tiriami daugelyje centrų atviru būdu tebevykdant I / II fazės ne palyginamąjį tyrimą *MOCHA* (*IMPAACT 2017*).

Šio antrosios (2) kohortos tyrimo duomenimis, 144 paauglių, kurių viremija yra nuslopinta, gydymas pagal iki tyrimo skirtą KARG planą buvo nutrauktas ir jie vartojo 30 mg kabotegraviro tabletę ir 25 mg rilpivirino tabletę vieną kartą per parą ne trumpiau kaip 4 savaites, o po to jiems kas 2 mėnesius buvo suleidžiamos kabotegraviro injekcijos į raumenis (pirmąjį [1] ir antrąjį [2] mėnesiais – 600 mg injekcija, o po to – 600 mg injekcija kas 2 mėnesius) ir rilpivirino injekcijos į raumenis (1 ir 2 mėnesiais – 900 mg injekcija, o po to – 900 mg injekcija kas 2 mėnesius).

Pradedant tyrimą, dalyvių amžiaus mediana buvo 15,0 metų, kūno masės mediana – 48,5 kg (kitimo sritis – 35,2, 100,9), KMI mediana – 19,5 kg/m^2 (kitimo sritis – 16,0, 34,3), 51,4 % tiriamųjų buvo moteriškos lyties, 98,6 % – ne baltųjų rasės ir 4 dalyvių CD4+ ląstelių kiekis buvo mažesnis kaip 350 ląstelių/mm^3.

Kaip antraeilė vertinamoji baigtis buvo įvertintas antivirusinis aktyvumas ir 139 iš 144 dalyvių (96,5 %) (momentinių duomenų algoritmas) viremija išliko nuslopinta (ŽIV-1 RNR plazmoje rodmenys < 50 kopijų/ml) 24-ąją savaitę.

Europos vaistų agentūra atidėjo įpareigojimą pateikti kabotegraviro plėvele dengtų tablečių ir pailginto atpalaidavimo injekcinės suspensijos tyrimų su vienu ar daugiau vaikų populiacijos pogrupių duomenis ŽIV-1 infekcijos gydymo indikacijai (vartojimo vaikų populiacijos pacientams informaciją žr. 4.2 skyriuje).

5.2 Farmakokinetinės savybės

Suaugusieji

Kabotegraviro farmakokinetinės savybės sveikų ir ŽIV užsikrėtusių tiriamųjų organizme yra panašios. Kabotegraviro FK kintamumas yra vidutinis. Remiantis I fazės tyrimų, kuriuose dalyvavo sveiki tiriamieji, duomenimis, *AUC*, C_{max} ir C_{tau} *CVb* % skirtingų tiriamųjų organizme buvo nuo 26 iki 34 % sveikų tiriamųjų duomenimis ir nuo 28 iki 56 % ŽIV-1 užsikrėtusių tiriamųjų duomenimis. Kintamumas to paties tiriamojo organizme (*CVw %*) yra mažesnis nei kintamumas tarp skirtingų tiriamųjų.

9 lentelė. Farmakokinetikos parametrai po kabotegraviro pavartojimo vieną kartą per parą per burną suaugusiems dalyviams

		Geometrinis vidurkis (5-oji, 95-oji procentilės) [a]		
Dozavimo etapas	**Dozavimo planas**	**$AUC_{(0\text{-}tau)}$ [b] (µg•val./ml)**	**C_{max} (µg/ml)**	**C_{tau} (µg/ml)**
Įvadinis gydymas per burną [c]	30 mg vieną kartą per parą	145 (93,5, 224)	8,0 (5,3, 11,9)	4,6 (2,8, 7,5)

[a] Farmakokinetikos (FK) parametrų rodmenys buvo pagrįsti apibendrintais individualiais *FLAIR* ir *ATLAS* tyrimuose dalyvavusių tiriamųjų *post-hoc* įverčiais remiantis FK populiacijoje modeliu (n = 581)
[b] *tau* yra dozavimo intervalas: 24 valandos vartojant per burną.
[c] Įvadinio gydymo per burną farmakokinetikos parametrų rodmenys rodo pusiausvyros būseną.

Absorbcija

Išgertas kabotegraviras yra greitai absorbuojamas, T_{max} mediana – 3 valandos po tablečių dozės išgėrimo. Vartojant vieną kartą per patą, pusiausvyros apykaitos farmakokinetika pasiekiama per 7 paras.

Kabotegravirą galima vartoti valgant arba be maisto. Maistas padidina absorbuoto kabotegraviro kiekį. Kabotegraviro biologinis įsisavinamumas nepriklauso nuo maisto sudėties: labai riebus maistas padidina kabotegraviro $AUC_{(0-\infty)}$ 14 % ir C_{max} 14 %, palyginti su rodmenimis nevalgius. Toks padidėjimas nėra kliniškai reikšmingas.
Absoliutusis kabategraviro biologinis įsisavinamumas nenustatytas.

Pasiskirstymas

Remiantis tyrimų *in vitro* duomenimis, daug (> 99 %) kabotegraviro prisijungia prie žmogaus plazmos baltymų. Išgėrus tablečių, vidutinis tariamasis išgerto vaistinio preparato pasiskirstymo tūris (*Vz/F*) plazmoje buvo 12,3 l. Kabotegraviro plazmoje *Vc/F* įvertis žmogaus organizme buvo 5,27 l, o *Vp/F* – 2,43 l. Šie tūrio įverčiai kartu su didelio biologinio įsisavinamumo prielaida rodo, kad tam tikra dalis kabotegraviro pasiskirsto tarpląstelinėje erdvėje.

Kabotegraviras patenka į moteriškus ir vyriškus lytinius takus. Suleidus po vieną 400 mg injekciją į raumenis (i.m.) 4-ąją, 8-ąją ir 12-ąją savaitėmis, kiekio gimdos kaklelio ir makšties audiniuose santykio su kiekiu plazmoje po dozės suleidimo medianos kitimo sritis buvo nuo 0,16 iki 0,28, o kiekio tiesiosios žarnos audiniuose santykio su kiekiu plazmoje po dozės suleidimo mediana – ≤ 0,08.

Kabotegraviras patenka į smegenų skystį. Remiantis ŽIV užsikrėtusių tiriamųjų, gydytų pagal gydymo kabotegraviro injekcijomis kartu su rilpivirino injekcijomis planus, duomenimis, kabotegraviro koncentracijos smegenų skystyje santykis su koncentracija plazmoje [mediana (kitimo sritis)] (n = 16) buvo 0,003 (kitimo sritis: nuo 0,002 iki 0,004) praėjus vienai savaitei po to, kai pasiekiama ilgai veikiančios kabotegraviro injekcijos pusiausvyros apykaita (*Q4W* ar *Q8W*). Esant gydomosioms kabotegraviro koncentracijoms smegenų skystyje, ŽIV-1 RNR < 50 kopijų/ml buvo 100 % ir < 2 kopijų/ml 15 iš 16 (94 %) tiriamųjų (n = 16) smegenų skystyje. Tuo pačiu laiku ŽIV-1 RNR < 50 kopijų/ml buvo 100 % ir < 2 kopijų/ml 12 iš 18 (66,7 %) tiriamųjų (n = 18) plazmoje.

Remiantis tyrimų *in vitro* duomenimis, kabotegraviras nebuvo organinių anijonų pernašos polipeptidų (angl. *organic anion transporting polypeptide*, *OATP*) *OATP1B1*, OATP2B1, *OATP1B3* ar organinių katijonų pernašos baltymo 1 (angl. *organic cation transporter*, *OCT1*) substratas.

Biotransformacija

Kabotegraviras daugiausia metabolizuojamas veikiant UGT1A1 ir nedaug veikiant UGT1A9. Kabotegraviras yra pagrindinė plazmoje esanti medžiaga, sudaranti daugiau kaip 90 % viso plazmoje esančio radioaktyvios anglies kiekio. Žmogaus išgertas kabotegraviras daugiausia eliminuojamas metabolizmo būdu. Per inkstus nepakitusio kabotegraviro pašalinama mažai (< 1 % dozės). Keturiasdešimt septyni procentai visos išgertos dozės yra pašalinama nepakitusio kabotegraviro pavidalu su išmatomis. Nežinoma, ar visą arba dalį šio kiekio sudaro neabsorbuotas vaistas ar su tulžimi išsiskyrę konjugacijos būdu susiformavę gliukuronidai, kurie gali būti toliau skaidomi suformuodami pirminę medžiagą žarnų spindyje. Kabotegraviro aptikta dvylikapirštės žarnos tulžies mėginiuose. Be to, kai kuriuose, bet ne visuose dvylikapirštės žarnos tulžies mėginiuose buvo aptikta metabolitų gliukuronidų. Dvidešimt septyni procentai visos išgertos dozės buvo pašalinta su šlapimu, daugiausia metabolitų gliukuronidų pavidalu (75 % šlapime išmatuoto radioaktyvumo, 20 % visos dozės).

Kabotegraviras kliniškai reikšmingai neslopina išvardytų fermentų ir pernašos baltymų: CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4, UGT1A1, UGT1A3, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9, UGT2B4, UGT2B7, UGT2B15 ir UGT2B17, P-gp, *BCRP*, tulžies druskų šalinimo iš ląstelės siurblio (angl. *the bile salt export pump*, *BSEP*), *OCT1*, *OCT2*, *OATP1B1*, *OATP1B3*, įvairių vaistų ir toksinų šalinimo iš ląstelės nešiklių (angl. *the multidrug and toxin extrusion transporter*, *MATE*) *MATE* 1 ir *MATE* 2-K, atsparumo įvairiems vaistams baltymų (angl. *the multidrug resistance protein*, *MRP*) *MRP*2 ar *MRP*4.

Eliminacija

Kabotegraviro vidutinis tariamasis galutinės fazės pusinės eliminacijos periodas trunka 41 val., o tariamasis klirensas (*CL/F*) yra 0,21 l/val.

Polimorfizmas
Remiantis tyrimų metu gautų sveikų ir ŽIV užsikrėtusių tiriamųjų duomenų metaanalize, tiriamųjų, turinčių UGT1A1 genotipą, susijusį su menku kabotegraviro metabolizmu, organizme kabotegraviro *AUC*, C_{max} ir C_{tau} pusiausvyros apykaitos sąlygomis buvo vidutiniškai 1,3-1,5 karto didesni, palyginti su tiriamųjų, turinčių genotipą, susijusį su normaliu UGT1A1 veikiamu metabolizmu. Šie skirtumai nelaikomi kliniškai reikšmingais. Dozės keisti tiriamiesiems dėl UGT1A1polimorfizmo nereikia.

Ypatingų populiacijų pacientai

Lytis
Farmakokinetikos populiacijoje analizė kliniškai reikšmingos lyties įtakos kabotegraviro ekspozicijai neparodė, todėl dozės keisti atsižvelgiant į lytį nereikia.

Rasė
Farmakokinetikos populiacijoje analizė kliniškai reikšmingos rasės įtakos kabotegraviro ekspozicijai neparodė, todėl dozės keisti atsižvelgiant į rasę nereikia.

Kūno masės indeksas (KMI)
Farmakokinetikos populiacijoje analizė kliniškai reikšmingos KMI įtakos kabotegraviro ekspozicijai neparodė, todėl dozės keisti atsižvelgiant į KMI nereikia.

Senyvi pacientai
Kabotegraviro farmakokinetikos populiacijoje analizė kliniškai reikšmingos amžiaus įtakos kabotegraviro ekspozicijai neparodė. Kabotegraviro farmakokinetikos duomenų apie vyresnius kaip 65 metų tiriamuosius yra nedaug.

Inkstų funkcijos sutrikimas
Kliniškai reikšmingų farmakokinetikos skirtumų tiriamųjų, kuriems yra diagnozuotas sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (kreatinino klirensas nuo ≥ 15 iki < 30 ml/min. ir neatliekamos dializės), ir atitinkamų sveikų tiriamųjų organizmuose nepastebėta. Dozės keisti pacientams, kuriems yra diagnozuotas nesunkus, vidutinio sunkumo arba sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (kai dializės neatliekamos), nereikia. Kabotegraviro tyrimų su pacientais, kuriems atliekamos dializės, neatlikta.

Kepenų funkcijos sutrikimas
Kliniškai reikšmingų farmakokinetikos skirtumų tiriamųjų, kuriems yra diagnozuotas vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas, ir atitinkamų sveikų tiriamųjų organizmuose nepastebėta. Dozės keisti pacientams, kuriems yra diagnozuotas lengvas ar vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas (A ar B klasės pagal Child-Pugh), nereikia. Sunkaus kepenų funkcijos sutrikimo (C klasės pagal Child-Pugh) poveikis kabotegraviro farmakokinetikai netirtas.

Vaikų populiacija
Farmakokinetinių savybių populiacijoje simuliacinė analizė neatskleidė kliniškai reikšmingų ekspozicijos skirtumų tarp kabotegraviro vystymo programoje dalyvavusių dalyvių paauglių (ne jaunesnių kaip 12 metų ir sveriančių 35 kg ar daugiau) ir ŽIV-1 infekuotų bei neinfekuotų suaugusių dalyvių, todėl paaugliams, sveriantiems 35 kg ar daugiau, dozes keisti nereikia.

10 lentelė. Farmakokinetikos parametrai po kabotegraviro pavartojimo per burną vieną kartą per parą dalyviams paaugliams (12 metų ir vyresniems, bet ne vyresniems kaip 18 metų; ≥35 kg)

Dozavimo etapas	Dozavimo planas	Geometrinis vidurkis (5-oji, 95-oji percentilės)[a]		
		$AUC_{(0\text{-}tau)}$[b] (µg•val./ml)	C_{max} (µg/ml)	C_{tau} (µg/ml)
Įvadinis gydymas per burną [c]	30 mg vieną kartą per parą	203 (136, 320)	11 (7,4, 16,6)	6,4 (4,2, 10,5)

[a] Farmakokinetikos (FK) parametrų rodmenys buvo pagrįsti individualiais aposteriorinės analizės (angl. *post-hoc*) įverčiais, gautais iš FK populiacijoje modelių, naudojant ir ŽIV-1 užsikrėtusiųjų populiacijos paauglių (n = 147), sveriančių 35,2–98,5 kg, ir ŽIV-1 neužsikrėtusiųjų populiacijos paauglių (n = 62), sveriančių 39,9–167 kg, duomenis.

[b] *tau* yra dozavimo intervalas: 24 valandos vartojant per burną,

[c] Įvadinio gydymo per burną farmakokinetikos parametrų rodmenys atitinka pusiausvyros apykaitą.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Kancerogenezė ir mutagenezė

Kabotegraviras nesukėlė mutageninio ar klastogeninio poveikio atliekant tyrimus *in vitro* su bakterijomis ir žinduolių ląstelių kultūromis bei tyrimą *in vivo* su graužikų mikrobranduoliais. Kabotegraviras nesukėlė kancerogeninio poveikio ilgalaikių tyrimų su pelėmis ar žiurkėmis metu.

Toksinio poveikio reprodukcijai tyrimai

Žiurkėms girdant iki 1 000 mg/kg kabotegraviro per parą dozes (daugiau kaip 20 kartų didesnė ekspozicija nei žmogaus, vartojančio didžiausią rekomenduojamą dozę, organizme), poveikio patinų ar patelių vislumui nepastebėta.

Embriono ir vaisiaus vystymosi tyrimų duomenimis, nepageidaujamo poveikio vystymosi baigtims po kabotegraviro sugirdymo vaikingoms triušėms, kurioms buvo vartotos iki 2 000 mg/kg per parą dozės (0,66 karto mažesnė ekspozicija nei žmogaus, vartojančio didžiausią rekomenduojamą dozę, organizme), sukėlusios toksinį poveikį patelei, ar vaikingoms žiurkėms, kurioms buvo vartotos iki 1 000 mg/kg per parą dozės (daugiau kaip 30 kartų didesnė ekspozicija nei žmogaus, vartojančio didžiausią rekomenduojamą dozę, organizme), nebuvo. Tyrimų su žiurkėmis duomenimis, buvo pastebėta vaisiaus augimo pokyčių (sumažėjusi kūno masė) vartojant 1 000 mg/kg per parą. Tyrimai su vaikingomis žiurkėmis parodė, kad kabotegraviras prasiskverbia per placentą ir jo galima aptikti vaisiaus audiniuose.

Prenatalinių ir postnatalinių (PPN) tyrimų su žiurkėmis duomenimis, vartojant kartotines kabotegraviro dozes, vėliau prasidėdavo gimdymo veikla, padaugėjo negyvagimių ir padidėjo atsivestų jauniklių mirtingumas vartojant 1 000 mg/kg per parą dozę (daugiau kaip 30 kartų didesnė ekspozicija nei žmogaus, vartojančio didžiausią rekomenduojamą dozę, organizme). Mažesnė 5 mg/kg per parą kabotegraviro dozė (maždaug 10 kartų didesnė ekspozicija nei žmogaus, vartojančio didžiausią rekomenduojamą dozę, organizme) nebuvo susijusi su gimdymo vėlavimu ar atsivestų jauniklių mirtingumu. Tyrimų su triušiais ir žiurkėmis duomenimis, jeigu jauniklis buvo atsivedamas per cezario pjūvio operaciją, poveikio išgyvenamumui nebuvo. Atsižvelgiant į santykinę ekspoziciją, šių duomenų reikšmė žmogui nežinoma.

Kartotinių dozių toksiškumas

Ilgalaikio gydymo didelėmis kartotinėmis kasdieninėmis kabotegraviro dozėmis poveikis buvo įvertintas, atlikus kartotinių geriamųjų dozių toksinio poveikio tyrimus su žiurkėmis (26 savaičių trukmės) ir beždžionėmis (39 savaičių trukmės). Su vaistiniu preparatu susijusio nepageidaujamo

poveikio žiurkėms ar beždžionėms vartojant atitinkamai iki 1 000 mg/kg per parą ar 500 mg/kg per parą dozes, nebuvo.

Remiantis 14 parų ir 28 parų toksiškumo tyrimų su beždžionėmis duomenimis, buvo stebėtas poveikis virškinimo traktui (kūno masės sumažėjimas, vėmimas, skystos ar vandeningos išmatos ir nuo vidutinės iki sunkios dehidratacijos), kuris pasireiškė dėl lokalaus vartojamo vaistinio preparato poveikio, o ne dėl sisteminio toksiškumo.

Remiantis 3 mėnesių trukmės tyrimo su žiurkėmis duomenimis, kabotegravirą suleidžiant kas mėnesį po oda (iki 100 mg/kg dozės injekcija po oda), kas mėnesį į raumenis (iki 75 mg/kg dozė) arba kas savaitę po oda (100 mg/kg dozės injekcija po oda), nepageidaujamo poveikio ar naujų toksinio poveikio taikinių nepastebėta (ekspozicijos daugiau kaip 30 kartų didesnės už ekspoziciją žmogaus, vartojančio didžiausią rekomenduojamą 400 mg dozę į raumenis, organizme).

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Tabletės branduolys
Laktozė monohidratas
Mikrokristalinė celiuliozė (E460)
Hipromeliozė (E464)
Karboksimetilkrakmolo natrio druska
Magnio stearatas

Tabletės plėvelė
Hipromeliozė (E464)
Titano dioksidas (E171)
Makrogolis (E1521)

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtini.

6.3 Tinkamumo laikas

5 metai.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Šiam vaistiniam preparatui specialių laikymo sąlygų nereikia.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Baltos spalvos DTPE (didelio tankio polietileno) buteliukai, uždaryti polipropileno vaikų sunkiai atidaromu uždoriu su polietilenu dengtu indukciniu šilumos sandarinimo įdėklu. Kiekviename buteliuke yra 30 plėvele dengtų tablečių.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/20/1481/001

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data: 2020 m. gruodžio 17 d.
Paskutinio perregistravimo data:

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje https://www.ema.europa.eu/.

II PRIEDAS

A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Gamintojo (-ų), atsakingo (-ų) už serijų išleidimą, pavadinimas (-ai) ir adresas (-ai)

Pailginto atpalaidavimo injekcinė suspensija
GlaxoSmithKline Manufacturing SpA
Strada Provinciale Asolana, 90
San Polo di Torrile
Parma, 43056
Italija

Plėvele dengtos tabletės
Glaxo Wellcome, S.A.
Avda. Extremadura, 3
Aranda De Duero
Burgos 09400
Ispanija

Su pakuote pateikiamame lapelyje nurodomas gamintojo, atsakingo už konkrečios serijos išleidimą, pavadinimas ir adresas.

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo [preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

- **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)**

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatytame Sąjungos referencinių datų sąraše (EURD sąraše), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

- **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:
- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

- **Papildomos rizikos mažinimo priemonės**

- **Įpareigojimas vykdyti poregistracines užduotis**

Registruotojas per nustatytus terminus turi įvykdyti šias užduotis.

Aprašymas	Terminas
Registruotojas atliks perspektyvųjį kohortos tyrimą (*COMBINE-2* tyrimas), kad būtų surinkti pacientų duomenys, kurie padėtų įvertinti realųjį klinikinį veiksmingumą, gydytojo nurodymų laikymąsi, veiksmingumo patvarumą ir gydymo nutraukimą pradėjus gydyti pagal ilgai trunkančio poveikio kabotegraviro ir rilpivirino vartojimo planą. Tyrimo metu taip pat bus stebimas atsparumas ir atsakas į vėlesnius antiretrovirusinius gydymo planus pacientams, kurie gydymą pagal ilgai trunkančio poveikio kabotegraviro ir rilpivirino vartojimo planą pakeitė į kitą gydymo planą. Registruotojas kasmet pateiks tarpinius tyrimo ir galutinius tyrimo rezultatus iki 2026 m. rugsėjo mėn.	2026 m. rugsėjo mėn.
Registruotojas atliks penkerių metų trukmės vartojimo realiomis klinikinėmis sąlygomis tyrimą (angl. *the Drug Utilisation Study, DUS*). Šio kohortos stebėjimo tyrimo tikslas – geriau suprasti pagal planus, kuriuose yra ilgai trunkančio poveikio kabotegraviro injekcija ir (arba) ilgai trunkančio poveikio rilpivirino injekcija, gydomų pacientų populiaciją įprastoje klinikinėje praktikoje. Tyrimo metu bus įvertinti gydymo pagal šiuos planus modeliai, gydytojo nurodymų laikymasis ir šių planų realusis klinikinis veiksmingumas po vaistinio preparato registracijos bei įvertintas atsparumas pasireiškus virusologinio atsako nepakankamumui tais atvejais, kai bus atsparumo tyrimų duomenys. Registruotojas kasmet pateiks tarpinius tyrimo ir galutinius *DUS* duomenis iki 2027 m. rugsėjo mėn.	2027 m. rugsėjo mėn.

III PRIEDAS

ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

KARTONO DĖŽUTĖ – 400 MG INJEKCIJA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Vocabria 400 mg pailginto atpalaidavimo injekcinė suspensija
kabotegraviras

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekviename flakone yra 400 mg kabotegraviro.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje taip pat yra: manitolio, polisorbato 20, makrogolio ir injekcinio vandens.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Pailginto atpalaidavimo injekcinė suspensija injekcija
Turinys: 1 flakonas
1 flakono adapteris
1 švirkštas
1 injekcinė adata

2 ml

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Atidarykite čia
Leisti į raumenis.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Negalima užšaldyti

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/20/1481/002

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Priimtas pagrindimas informacijos Brailio raštu nepateikti.

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

INFORMACIJA ANT TARPINĖS PAKUOTĖS

KORTELĖ – 400 MG INJEKCIJA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Vocabria 400 mg pailginto atpalaidavimo injekcinė suspensija
kabotegraviras

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

2 ml

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš ruošdami Vocabria, perskaitykite vartojimo instrukcijas.
Leisti į raumenis

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

13. SERIJOS NUMERIS

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ

FLAKONO ETIKETĖ – 400 MG INJEKCIJA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)

Vocabria 400 mg pailginto atpalaidavimo injekcinė suspensija
kabotegraviras
i.m.

2. VARTOJIMO METODAS

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

2 ml

6. KITA

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

KARTONO DĖŽUTĖ – 600 MG INJEKCIJA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Vocabria 600 mg pailginto atpalaidavimo injekcinė suspensija
kabotegraviras

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekviename flakone yra 600 mg kabotegraviro.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje taip pat yra: manitolio, polisorbato 20, makrogolio ir injekcinio vandens.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Pailginto atpalaidavimo injekcinė suspensija
Turinys: 1 flakonas
1 flakono adapteris
1 švirkštas
1 injekcinė adata

3 ml

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Atidarykite čia
Leisti į raumenis

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Negalima užšaldyti

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/20/1481/003

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Priimtas pagrindimas informacijos Brailio raštu nepateikti

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

INFORMACIJA ANT TARPINĖS PAKUOTĖS

KORTELĖ- 600 MG INJEKCIJA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Vocabria 600 mg pailginto atpalaidavimo injekcinė suspensija
kabotegraviras

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

3 ml

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš ruošdami Vocabria, perskaitykite vartojimo instrukcijas
Leisti į raumenis

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

13. SERIJOS NUMERIS

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ

FLAKONO ETIKETĖ – 600 MG INJEKCIJA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)

Vocabria 600 mg pailginto atpalaidavimo injekcinė suspensija
kabotegraviras
i.m.

2. VARTOJIMO METODAS

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

3 ml

6. KITA

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

KARTONO DĖŽUTĖ - TABLETĖS

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Vocabria 30 mg plėvele dengtos tabletės
kabotegraviras

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 30 mg kabotegraviro (natrio druskos pavidalu).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės monohidrato (žr. pakuotės lapelyje).

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

30 tablečių.

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/20/1481/001

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

vocabria

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

INFORMACIJA ANT VIDINĖS PAKUOTĖS

BUTELIUKO ETIKETĖ - TABLETĖS

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Vocabria 30 mg plėvele dengtos tabletės
kabotegraviras

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 30 mg kabotegraviro (natrio druskos pavidalu).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

30 tablečių.

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

ViiV Healthcare BV

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/20/1481/001

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija pacientui

Vocabria 400 mg pailginto atpalaidavimo injekcinė suspensija
kabotegraviras

▼Vykdoma papildoma šio vaisto stebėsena. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Mums galite padėti pranešdami apie bet kokį Jums pasireiškiantį šalutinį poveikį. Apie tai, kaip pranešti apie šalutinį poveikį, žr. 4 skyriaus pabaigoje.

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.
- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba slaugytoją.
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba slaugytoją. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Vocabria ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Vocabria
3. Kaip suleisti Vocabria injekcijas
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Vocabria
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Vocabria ir kam jis vartojamas

Vocabria injekcijos sudėtyje yra veikliosios medžiagos kabotegraviro. Kabotegraviras priklauso *integrazės inhibitoriais* (*INI*) vadinamų antiretrovirusinių vaistų grupei.

Vocabria injekcijos skirtos gydyti ŽIV (žmogaus imunodeficito virusų) infekciją suaugusiesiems ir paaugliams (ne jaunesniems kaip 12 metų ir sveriantiems ne mažiau kaip 35 kg), kuriems taip pat vartojamas kitas antiretrovirusinis vaistas, vadinamas rilpivirinu, kai ŽIV-1 infekcija yra kontroliuojama.

Vocabria injekcijos neišgydo ŽIV infekcijos – jos padeda išlaikyti mažas viruso koncentracijas Jūsų organizme. Tai padeda palaikyti CD4 ląstelių kiekį Jūsų kraujyje. CD4 ląstelės yra baltųjų kraujo ląstelių rūšis, kurios yra svarbios, padedant organizmui kovoti su infekcija.

Vocabria injekcija visada suleidžiama kartu su kito antiretrovirusinio vaisto injekcija, kuri vadinama *rilpivirino injekcija*. Informaciją apie šį vaistą perskaitykite rilpivirino pakuotės lapelyje.

2. Kas žinotina prieš vartojant Vocabria

Vocabria vartoti draudžiama
- jeigu Jums kada nors buvo pasireiškę sunkus odos bėrimas, odos lupimasis, pūslės ir (arba) burnos opos;
- jeigu yra **alergija** *(padidėjęs jautrumas)* kabotegravirui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);
- jeigu vartojate kuriuos nors iš išvardytų vaistų, nes jie gali keisti Vocabria poveikį:
  - **karbamazepinas, okskarbazepinas, fenitoinas, fenobarbitalis** (vaistai, kuriais gydoma epilepsija ar vartojami priepuolių profilaktikai);
  - **rifampicinas** ar **rifapentinas** (vaistai, kuriais gydoma tam tikra bakterinė infekcija, pavyzdžiui, tuberkuliozė).

➔ Jeigu galvojate, kad tai tinka Jums, **pasakykite savo gydytojui**.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Sunki odos reakcija:
Labai retais atvejais buvo pranešta apie pavojingas odos reakcijas (Stivenso ir Džonsono sindromą bei toksinę epidermio nekrolizę), susijusias su Vocabria vartojimu. Jeigu pastebėjote kurį nors su šiomis pavojingomis odos reakcijomis susijusį simptomą, nutraukite Vocabria vartojimą ir nedelsdami kreipkitės medicininės pagalbos.

➔ **Perskaitykite informaciją** šio pakuotės lapelio 4 skyriuje („Galimas šalutinis poveikis“).

Alerginė reakcija
Vocabria sudėtyje yra kabotegraviro, kuris yra integrazės inhibitorius. Integrazės inhibitoriai, įskaitant kabotegravirą, gali sukelti sunkią alerginę reakciją, kuri vadinama *padidėjusio jautrumo reakcija.* Turite žinoti apie svarbius požymius ir simptomus, į kuriuos reikia atkreipti dėmesį vartojant Vocabria.

➔ **Perskaitykite informaciją** šio pakuotės lapelio 4 skyriuje.

Kepenų sutrikimai, įskaitant hepatitą B ir (arba) C
Jeigu yra arba buvo pasireiškęs kepenų sutrikimas, įskaitant hepatitą B ir (arba) C, apie tai pasakykite gydytojui. Jūsų gydytojas gali įvertinti Jūsų kepenų ligos sunkumą prieš nuspręsdamas, ar galite vartoti Vocabria.

Atkreipkite dėmesį į svarbius simptomus
Kai kuriems vaistų ŽIV infekcijai gydyti vartojantiems žmonėms pasireiškia kitos būklės, kurios gali būti sunkios.
Turite žinoti apie svarbius požymius ar simptomus, į kuriuos reikia atkreipti dėmesį vartojant Vocabria. Tai yra:
- infekcijos simptomai;
- kepenų pažaidos simptomai.

➔ **Perskaitykite informaciją** šio pakuotės lapelio 4 skyriuje („Galimas šalutinis poveikis“).

Pasireiškus kokiems nors infekcijos ar kepenų pažaidos simptomams,

➔ **apie tai nedelsdami pasakykite gydytojui**. Nevartokite kitų vaistų infekcijai gydyti be gydytojo nurodymo.

Svarbūs reguliarūs apsilankymai
Svarbu, kad **atvyktumėte į Jums paskirtus apsilankymus** Vocabria injekcijai suleisti, kad ŽIV infekcija Jūsų organizme būtų kontroliuojama ir liga nesunkėtų. Jeigu galvojate apie gydymo nutraukimą, apie tai pasakykite savo gydytojui. Pavėlavus suleisti Vocabria injekciją arba nutraukus Vocabria vartojimą, Jums reikės vartoti kitų vaistų ŽIV infekcijai gydyti, kad sumažėtų virusų atsparumo atsiradimo rizika.

Vocabria injekcija yra ilgai veikiantis vaistas. Nutraukus gydymą, mažos kabotegraviro (Vocabria veiklioji medžiaga) koncentracijos gali išlikti Jūsų organizme iki 12 mėnesių po paskutiniosios injekcijos suleidimo ar ilgiau. Šios mažos kabotegraviro koncentracijos neapsaugos Jūsų nuo virusų, o virusai gali tapti atsparūs. Turite pradėti kitą ŽIV gydymą per vieną mėnesį po paskutiniosios Vocabria injekcijos suleidimo, jeigu injekcijos Jums suleidžiamos kas mėnesį, ir per du mėnesius po paskutiniosios Vocabria injekcijos suleidimo, jeigu injekcijos Jums suleidžiamos kas du mėnesius.

Vaikai ir paaugliai
Šio vaisto neskiriama vartoti jaunesniems kaip 12 metų vaikams ar paaugliams, sveriantiems mažiau kaip 35 kg, nes vartojimas tokiems pacientams netirtas.

Kiti vaistai ir Vocabria injekcija
Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų, įskaitant be recepto įsigytus vaistus, arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui.

Vocabria negalima vartoti kartu su kai kuriais kitais vaistais (žr. 2 skyriuje pirmiau esantį skyrelį „Vocabria injekcijos vartoti negalima“).

Kai kurie vaistai gali keisti Vocabria poveikį arba paskatinti **šalutinio poveikio** atsiradimą. Be to, Vocabria gali keisti kai kurių kitų vaistų poveikį.

Pasakykite savo gydytojui, jeigu vartojate:

- **rifabutiną** (kai kurioms bakterinėms infekcijoms, pavyzdžiui, tuberkuliozei gydyti).

➔ Jeigu galvojate, kad vartojate šį vaistą, apie tai **pasakykite savo gydytojui ar vaistininkui**. Jūsų gydytojas gali nuspręsti, kad turite pasitikrinti papildomai.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti,

➔ **apie tai pasakykite gydytojui** prieš suleidžiant Vocabria injekciją.

Nėštumas
- **Vocabria nerekomenduojama vartoti nėštumo metu.** Jeigu reikia, Jūsų gydytojas įvertins Vocabria injekcijų suleidimo nėštumo metu naudą Jums ir riziką Jūsų vaisiui. Jeigu planuojate pastoti, **iš anksto pasitarkite su gydytoju.**
- Jeigu pastojote, nenutraukite apsilankymų Vocabria injekcijai suleisti nepasitarusi su savo gydytoju.

Žindymo laikotarpis
Žindyti **nerekomenduojama** ŽIV infekuotoms moterims, nes per motinos pieną kūdikis gali užsikrėsti ŽIV.

Nežinoma, ar Vocabria injekcijos sudėtyje esančios medžiagos patenka į motinos pieną. Vis dėlto, tikėtina, kad kabotegraviras gali patekti į motinos pieną dar 12 mėnesių po paskutiniosios Vocabria injekcijos suleidimo.

Jeigu žindote arba svarstote galimybę žindyti, **turite kuo greičiau pasitarti su gydytoju**.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Vocabria gali sukelti galvos svaigimą ir kitokį šalutinį poveikį, dėl kurio gali sumažėti Jūsų budrumas.

➔ **Vairuoti ir mechanizmų valdyti negalima,** nebent esate įsitikinę, kad vaistas Jūsų nepageidaujamai neveikia.

Svarbi informacija apie kai kurias Vocabria sudėtyje esančias medžiagas
Vocabria injekcinėje suspensijoje yra polisorbato. Šio vaisto 2 ml dozėje yra 40 mg polisorbato. Polisorbatai gali sukelti alerginių reakcijų. Jeigu žinote, kad Jūs esate alergiškas bet kokiai medžiagai, pasakykite gydytojui.

3. Kaip suleisti Vocabria injekcijas

Vocabria **suleidžiamas injekcijos būdu** kas mėnesį arba kas 2 mėnesius kartu su kito vaisto, vadinamo rilpivirinu, injekcija. Dozavimo planą Jums paskirs Jūsų gydytojas.

Slaugytojas ar gydytojas suleis Jums Vocabria injekciją į sėdmens raumenis (*injekcija į raumenis arba i.m. injekcija*).

- **Pirmą kartą pradėdami gydymą** Vocabria, kartu su gydytoju galite nuspręsti pradėti gydymą kabotegraviro tabletėmis arba iš karto pradėti gydymą Vocabria injekcijomis: Jei nuspręsite pradėti gydymą tabletėmis, gydytojas jums nurodys:
  - gerti po vieną Vocabria 30 mg tabletę ir vieną 25 mg rilpivirino tabletę vieną kartą per parą maždaug **vieną mėnesį;**
  - vėliau **injekcijas suleisti kas mėnesį arba kas 2 mėnesius**.

Pirmasis Vocabria ir rilpivirino tablečių vartojimo mėnuo vadinamas vartojimo per burną **įvadiniu laikotarpiu**. Tai leidžia gydytojui įvertinti, ar galima pereiti prie injekcijų suleidimo.

Injekcijų planas, suleidžiant dozę kas mėnesį

	Kada	
Koks vaistas	**Pirmoji injekcija**	**Antroji injekcija ir vėliau, kiekvieną mėnesį**
Vocabria	600 mg injekcija	400 mg injekcija kas mėnesį
Rilpivirinas	900 mg injekcija	600 mg injekcija kas mėnesį

Injekcijų planas, suleidžiant dozę kas 2 mėnesius

Koks vaistas	**Kada**	
	Pirmoji ir antroji injekcijos su vieno mėnesio intervalu	**Trečioji injekcija ir vėliau, kas du mėnesius**
Vocabria	600 mg injekcija	600 mg injekcija kas 2 mėnesius
Rilpivirinas	900 mg injekcija	900 mg injekcija kas 2 mėnesius

Jeigu praleidote Vocabria injekciją,

➔ **nedelsdami kreipkitės į savo gydytoją,** kad suderintumėte apsilankymą iš naujo.

Svarbu reguliariai atvykti į suplanuotus apsilankymus suleisti injekciją, kad ŽIV kiekis Jūsų organizme būtų kontroliuojamas ir liga nesunkėtų. Pasitarkite su gydytoju, jeigu galvojate nutraukti gydymą.

Pasakykite savo gydytojui, jeigu galvojate, kad negalėsite atvykti suleisti Vocabria injekcijos įprastu laiku. Jūsų gydytojas gali rekomenduoti vietoj injekcijos vartoti Vocabria tabletes arba kitokį ŽIV gydymą tol, kol vėl galėsite atvykti suleisti Vocabria injekciją.

Ką daryti pavartojus per didelę Vocabria dozę
Šį vaistą Jums suleis gydytojas arba slaugytojas, todėl mažai tikėtina, kad vaisto bus suleista per daug. Jeigu abejojate, apie tai pasakykite savo gydytojui arba slaugytojui.

Nenutraukite Vocabria injekcijų vartojimo nepasitarę su savo gydytoju.
Vartokite Vocabria injekcijas tol, kol rekomenduoja gydytojas. Nenutraukite gydymo, nebent tai padaryti nurodo Jums gydytojas. Nutraukus vartojimą, Jūsų gydytojas turės Jums paskirti kitą ŽIV gydymą per vieną mėnesį po paskutiniosios Vocabria injekcijos suleidimo, jeigu injekcijos leidžiamos kas mėnesį, ir per du mėnesius po paskutiniosios Vocabria injekcijos suleidimo, jeigu injekcijos leidžiamos kas du mėnesius, kad būtų mažesnė atsparumo virusams atsiradimo rizika.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į savo gydytoją arba vaistininką.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Jeigu pastebėjote kurį nors iš toliau išvardytų simptomų, **nutraukite Vocabria vartojimą ir nedelsdami kreipkitės medicininės pagalbos:**
- rausvos spalvos, neiškilios, į taikinį panašios arba apskritos dėmės ant liemens, dažnai su centre esančiomis pūslėmis, odos lupimasis, burnos, gerklės, nosies, lytinių organų ir akių opos. Prieš atsirandant šiems pavojingiems odos bėrimams, gali pasireikšti karščiavimas ir į gripą panašūs simptomai (Stivenso ir Džonsono sindromas, toksinė epidermio nekrolizė). Tokios pavojingos odos reakcijos yra labai retos (gali pasireikšti **rečiau kaip 1 iš 10 000** asmenų).

Alerginės reakcijos

Vocabria sudėtyje yra kabotegraviro, kuris yra integrazės inhibitorius. Integrazės inhibitoriai, įskaitant kabotegravirą, gali sukelti pavojingą alerginę reakciją, vadinamą padidėjusio jautrumo reakcija. Tokios padidėjusio jautrumo reakcijos yra nedažnos (gali pasireikšti rečiau kaip **1 iš 100** asmenų).

Jeigu Jums pasireiškia kuris nors iš toliau išvardytų simptomų:
- odos reakcija (*bėrimas*, *dilgėlinė*);
- aukšta kūno temperatūra (*karščiavimas*);
- energijos stoka (*nuovargis*);
- patinimas, kartais apimantis veidą ar burną (*angioneurozinė edema*), dėl kurio pasunkėja kvėpavimas;
- raumenų ar sąnarių skausmai.

➔ **Iš karto kreipkitės į gydytoją.** Gydytojas gali nuspręsti atlikti tyrimus Jūsų kepenų, inkstų ar kraujo būklei ištirti ir nurodyti Jums nutraukti Vocabria vartojimą.

Labai dažnas šalutinis poveikis
Toks gali pasireikšti **ne rečiau kaip 1 iš 10** asmenų
- galvos skausmas;
- reakcijos injekcijos vietoje. Klinikinių tyrimų duomenimis, dauguma tokių reakcijų dažniausiai buvo nesunkios ar vidutinio sunkumo ir, bėgant laikui, retėjo. Simptomai gali būti:
  - skausmas (retais atvejais dėl jo laikinai gali būti sunku vaikščioti) ir diskomfortas, sukietėjimas ar gumbas;
- karščio pojūtis (*karščiavimas*), kuris gali pasireikšti pirmąja savaitę po injekcijos.

Dažnas šalutinis poveikis
Toks gali pasireikšti **rečiau kaip 1 iš 10** asmenų
- depresija;
- nerimas;

- nenormalūs sapnai;
- negalėjimas miegoti *(nemiga)*;
- galvos svaigimas;
- blogavimas *(pykinimas)*;
- vėmimas;
- pilvo skausmas;
- dujų kaupimasis virškinimo trakte *(meteorizmas)*;
- viduriavimas;
- išbėrimas;
- raumenų skausmas *(mialgija)*;
- energijos stoka *(nuovargis)*;
- silpnumo jutimas *(astenija)*;
- bendra bloga savijauta *(negalavimas)*;
- kūno masės padidėjimas;
- reakcijos injekcijos vietoje. Remiantis klinikinių tyrimų duomenimis, dauguma jų buvo nesunkios ar vidutinio sunkumo ir, laikui bėgant, retėjo. Simptomai gali būti: paraudimas, niežėjimas, patinimas, šiluma, kraujosruvos (kurios gali pasireikšti odos spalvos pokyčiu arba kraujo kaupimusi po oda).

Nedažnas šalutinis poveikis
Toks gali pasireikšti **rečiau kaip 1 iš 100** asmenų
- bandymas nusižudyti ir mintys apie savižudybę (ypač pacientams, kurie anksčiau sirgo depresija ar psichinės sveikatos problemomis);
- alerginė reakcija (*padidėjęs jautrumas*);
- dilgėlinė (*urtikarija*);
- patinimas, kartais apimantis veidą ar burną (*angioneurozinė edema*), sukeliantis kvėpavimo pasunkėjimą;
- mieguistumo jutimas (*somnolencija*);
- apsvaigimo jutimas injekcijos metu arba po injekcijos. Dėl to galimas apalpimas;
- kepenų pažaida (požymiai gali būti odos ir akių baltymų pageltimas, apetito nebuvimas, niežulys, pilvo jautrumas, šviesios spalvos išmatos ar neįprastai tamsus šlapimas);
- kepenų rodmenų pokyčiai kraujo tyrimuose (*transaminazių* suaktyvėjimas ar *bilirubino* koncentracijos padidėjimas);
- reakcijos injekcijos vietoje. Remiantis klinikinių tyrimų duomenimis, dauguma jų buvo nesunkios ar vidutinio sunkumo ir, laikui bėgant, retėjo. Simptomai gali būti: nutirpimas, nedidelis kraujavimas, abscesas (pūlių kaupimasis) arba celiulitas (karštis, patinimas ar paraudimas).

Kitas galimas šalutinis poveikis, kurį gali rodyti kraujo tyrimai
- lipazių (kasoje gaminamos medžiagos) aktyvumo padidėjimas.

Kitas galimas šalutinis poveikis

Vocabria ir rilpiviriną ŽIV gydyti vartojantiems žmonėms gali pasireikšti kitas šalutinis poveikis.

Pankreatitas

Jeigu Jums pasireiškia stiprus pilvo skausmas, tai gali būti kasos uždegimas (pankreatitas).

➔ **Pasakykite gydytojui**, ypač jei skausmas plinta ir stiprėja.

Infekcijos ir uždegimo simptomai

Žmonių, sergančių pažengusia ŽIV infekcija (AIDS), imuninė sistema yra nusilpusi ir yra padidėjusi sunkių infekcinių ligų rizika *(sąlyginai patogeninių mikroorganizmų infekcijos)*. Pradėjus tokių žmonių gydymą, imuninė sistema sustiprėja, todėl organizmas pradeda kovoti su infekcijomis.

Gali atsirasti infekcijos ir uždegimo simptomų, kuriuos gali sukelti:
- seniai esančios, slaptos infekcijos suaktyvėjimas organizmui pradėjus vėl su ja kovoti;
- imuninės sistemos ataka prieš sveikus organizmo audinius (*autoimuniniai sutrikimai*).

Autoimuninių sutrikimų simptomai gali pasireikšti praėjus daug mėnesių nuo vaistų ŽIV infekcijai gydyti vartojimo pradžios.

Simptomai gali būti:
- **raumenų silpnumas** ir (arba) **raumenų skausmas;**
- **sąnarių skausmas** ar **patinimas;**
- **silpnumas,** prasidedantis rankose ir kojose, plintantis aukštyn link liemens;
- **palpitacijos** ar **drebulys;**
- **pernelyg didelis aktyvumas** (per didelis neramumas ir judėjimas).

Jei pasireiškia koks nors infekcijos simptomas,

➔ **apie tai nedelsdami pasakykite savo gydytojui.** Negalima vartoti vaistų infekcijai gydyti, kol to daryti nenurodė gydytojas.

Pranešimas apie šalutinį poveikį
Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba slaugytojui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Vocabria

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant etiketės ir kartono dėžutės po „*EXP*“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Negalima užšaldyti.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Vocabria sudėtis
- Veiklioji medžiaga yra kabotegraviras.

Kiekviename 2 ml flakone yra 400 mg kabotegraviro.

Pagalbinės medžiagos yra:
manitolis (E421);
polisorbatas 20 (E432);
makrogolis (E1521);
injekcinis vanduo.

Vocabria išvaizda ir kiekis pakuotėje
Kabotegraviro pailginto atpalaidavimo injekcinė suspensija tiekiama rudos spalvos stiklo flakonuose su gumos kamšteliu. Be to, pakuotėje yra 1 švirkštas, 1 flakono adapteris ir 1 injekcinė adata.

Registruotojas
ViiV Healthcare BV
Van Asch van Wijckstraat 55H,

3811 LP Amersfoort
Nyderlandai

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

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 A.E.B.E.
Τηλ: + 30 210 68 82 100

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

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

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

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

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

Hrvatska

România

ViiV Healthcare BV
Tel: + 385 800787089

Ireland
GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: + 353 800787089

Ísland
Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000

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

Κύπρος
ViiV Healthcare BV
Τηλ: + 357 80070017

Latvija
ViiV Healthcare BV
Tel: + 371 80205045

ViiV Healthcare BV
Tel: + 40 800672524

Slovenija
ViiV Healthcare BV
Tel: + 386 80688869

Slovenská republika
ViiV Healthcare BV
Tel: + 421 800500589

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

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas {MMMM m. {mėnesio} mėn.}.

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje https://www.ema.europa.eu/

Toliau pateikta informacija skirta tik sveikatos priežiūros specialistams:

Vocabria 2 ml injekcijos vartojimo instrukcijos:

Apžvalga
Norint suvartoti visą dozę, reikia suleisti dvi injekcijas: **VOCABRIA ir rilpivirino**.
2 ml kabotegraviro ir 2 ml rilpivirino.
Kabotegraviras ir rilpivirinas yra suspensijos, kurių nereikia papildomai skiesti ar tirpinti. Abiejų vaistinių preparatų paruošimo etapai yra tokie pat. Ruošdami injekcinę suspensiją, atidžiai laikykitės šių nurodymų, kad išvengtumėte pratekėjimo.
Kabotegraviras ir rilpivirinas suleidžiami tik į raumenis. Abi injekcijas reikia suleisti į sėdmenų sritį.

Pastaba. Rekomenduojama suleisti į ventralinę sėdmens sritį. **Suleidimo eiliškumas nėra svarbus.**

Laikymo informacija

Negalima užšaldyti.

Jūsų pakuotės sudėtis

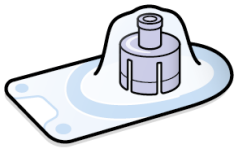
- 1 flakonas su kabotegraviru
- 1 flakono adapteris
- 1 švirkštas
- 1 injekcinė adata (0,65 mm, 38 mm [23 dydžio, 1,5 colio])

Pasirenkant tinkamą injekcinės adatos ilgį, reikia įvertinti paciento kūno sudėjimą ir gydymo patirtį.

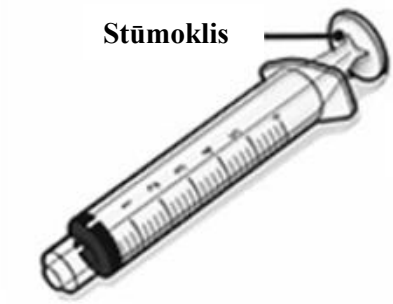
Kabotegraviro flakonas

Flakono dangtelis
(Guminis kamštelis po dangteliu)

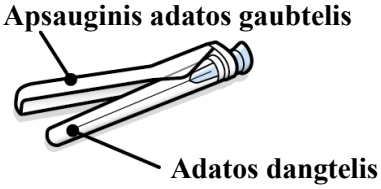
Flakono adapteris



Švirkštas



Injekcinė adata

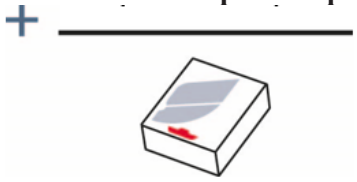


Jums taip pat prireiks

- Nesterilių pirštinių
- 2 spirituotų tamponėlių
- 2 marlinių tamponų
- Tinkamo konteinerio aštrioms atliekoms

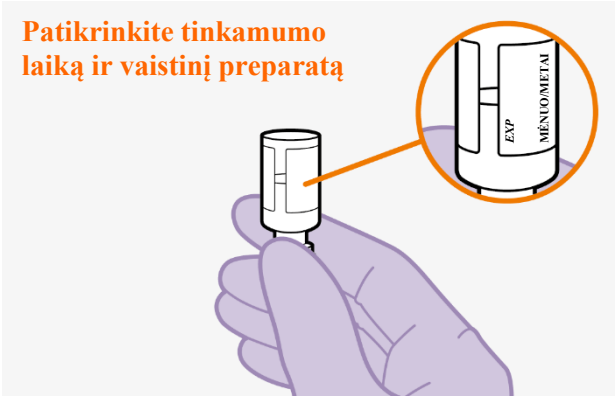
Prieš pradėdami, įsitikinkite, kad rilpivirino pakuotė yra šalia.

Viena 2 ml rilpivirino pakuotė



Paruošimas

1. Apžiūrėkite flakoną



- Patikrinkite, ar nepasibaigęs tinkamumo laikas.
- Nedelsdami apžiūrėkite flakoną. Jei matote pašalines daleles, vaistinio preparato vartoti negalima.

Pastaba. Kabotegraviro flakonas yra rudo atspalvio stiklo.
Praėjus tinkamumo laikui, **vartoti negalima**.

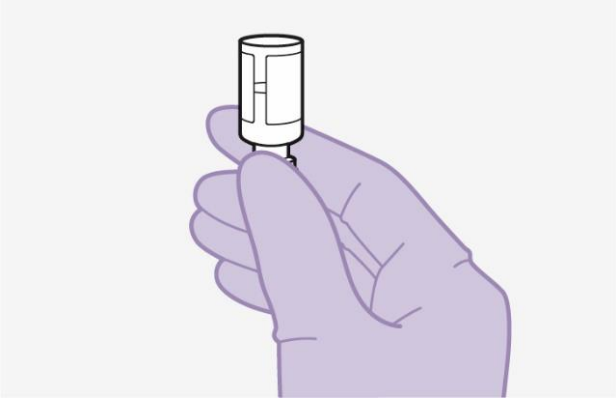
2. Palaukite 15 minučių

- Jeigu pakuotė buvo laikyta šaldytuve, prieš pasiruošdami suleisti injekciją, palaikykite išimtą pakuotę ne trumpiau kaip 15 minučių kambario temperatūroje, kol vaistinis preparatas sušils iki kambario temperatūros.

3. Stipriai pakratykite

- Tvirtai laikydami flakoną, stipriai pakratykite visas 10 sekundžių kaip pavaizduota.

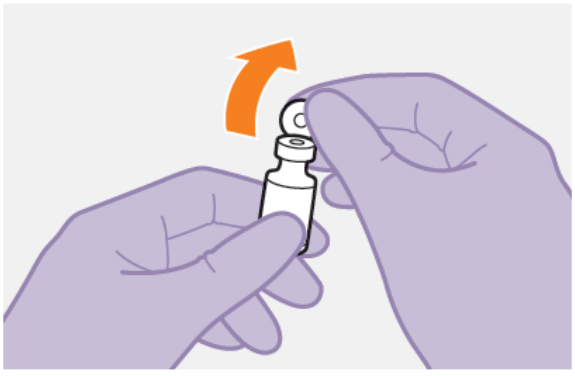
4. Apžiūrėkite suspensiją



- Apverskite flakoną ir apžiūrėkite suspensiją. Ji turi būti vienalytė. Jeigu suspensija nėra vienalytė, flakoną pakratykite dar kartą.
- Normalu matyti smulkius oro burbuliukus.

Pastaba. Flakonų paruošimo eiliškumas nėra svarbus.

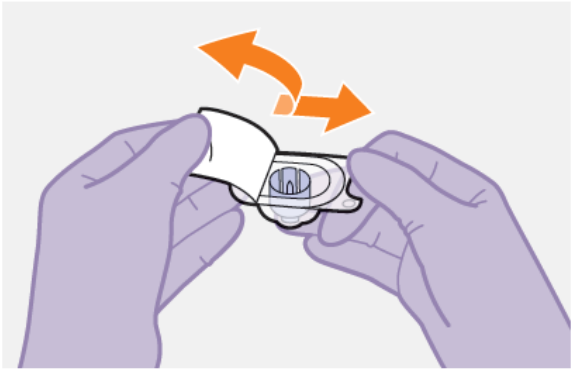
5. Nuimkite flakono dangtelį



- Nuimkite flakono dangtelį.
- Nuvalykite guminį kamštelį spirituotu tamponėliu.

Nuvalyto guminio kamštelio **negalima** niekuo liesti.

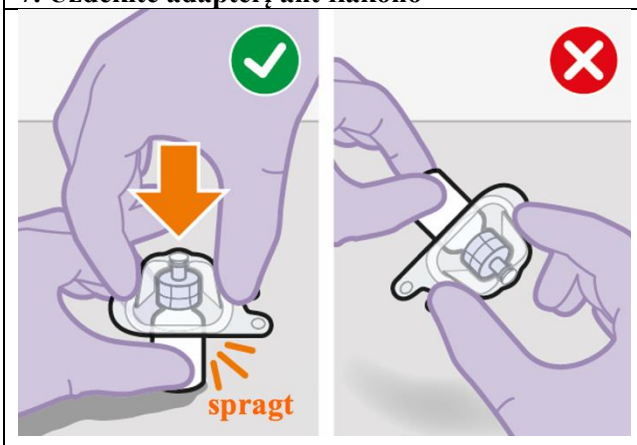
6. Atplėškite flakono adapterį



- Atplėškite popierinį dangtelį nuo flakono adapterio pakuotės.

Pastaba. Norėdami atlikti kitą veiksmą, adapterio iš pakuotės **neišimkite**. Adapteris **neiškris** apvertus pakuotę.

7. Uždėkite adapterį ant flakono

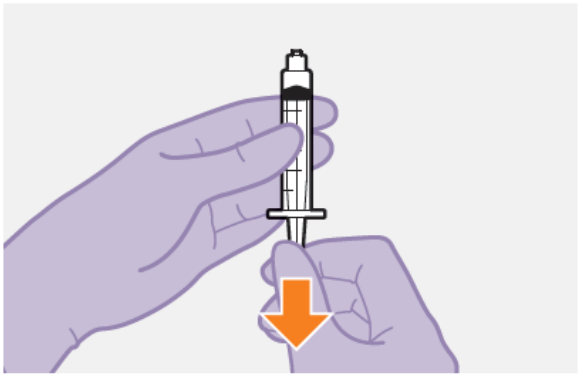


- Flakoną pastatykite ant lygaus paviršiaus.
- Užspauskite flakono adapterį tiesiai ant flakono kaip pavaizduota.
- Flakono adapteris turi tvirtai užsifiksuoti spragtelėdamas.

8. Nuimkite pakuotę

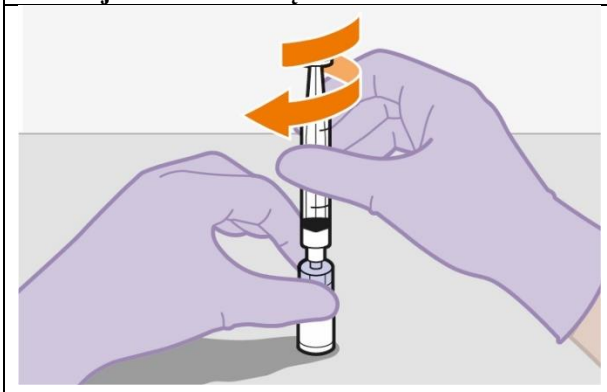
- Nuimkite flakono adapterio pakuotę taip, kaip pavaizduota.

9. Paruoškite švirkštą



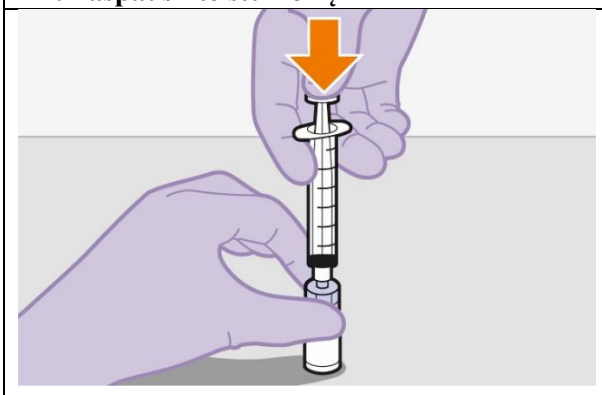
- Išimkite švirkštą iš pakuotės.
- Įtraukite į švirkštą 1 ml oro. Tai palengvins skysčio tekėjimą vėliau.

10. Prijunkite švirkštą



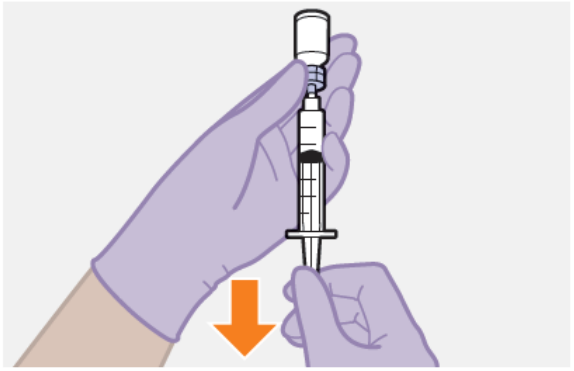
- Tvirtai laikykite flakono adapterį ir flakoną taip, kaip pavaizduota.
- Švirkštą tvirtai prisukite prie flakono adapterio.

11. Paspauskite stūmoklį



- Paspauskite stūmoklį iki galo, kad į flakoną įstumtumėte oro.

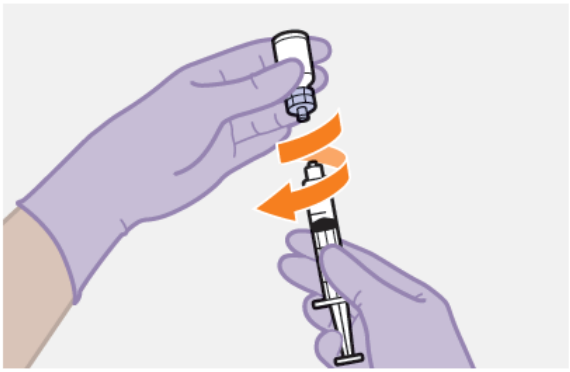
12. Lėtai ištraukite dozę



- Apverskite švirkštą su flakonu ir lėtai ištraukite į švirkštą tiek skysčio, kiek tik įmanoma. Skysčio kiekis gali būti didesnis už dozę.

Pastaba. Laikykite švirkštą vertikaliai, kad išvengtumėte pratekėjimo.

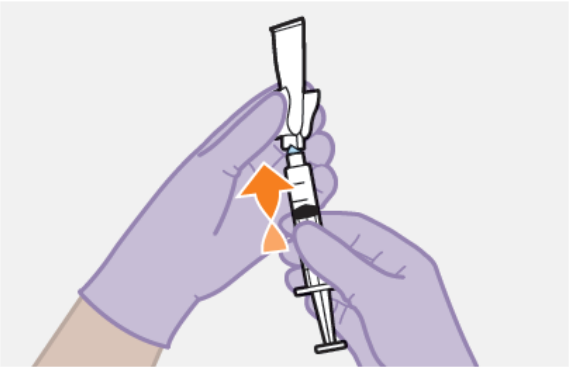
13. Nusukite švirkštą



- Tvirtai laikykite švirkšto stūmoklį taip, kaip parodyta, kad išvengtumėte pratekėjimo. Normalu jausti tam tikrą pasipriešinimą.
- Laikydami flakono adapterį taip, kaip pavaizduota, nusukite švirkštą nuo flakono adapterio.

Pastaba. Apžiūrėkite, ar kabotegraviro suspensija atrodo vienalytė ir yra nuo baltos iki šviesiai rausvos spalvos.

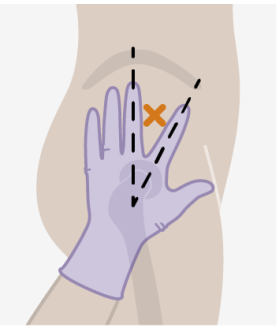
14. Uždėkite adatą



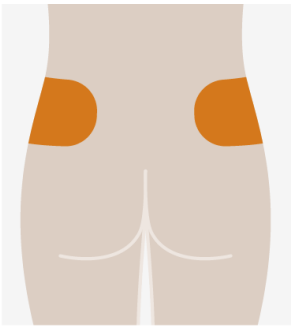
- Nuplėškite adatos pakuotės dalį, kad atsivertų adatos pagrindas.
- Laikydami švirkštą vertikaliai, tvirtai sujunkite švirkštą su adata.
- Nuimkite adatos pakuotę nuo adatos.

Injekcija

15. Paruoškite injekcijos vietą



Ventralinė sėdmenų sritis

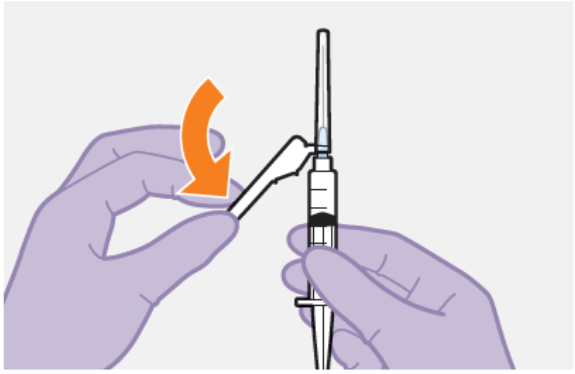


Dorzalinė sėdmenų sritis

Injekcijas reikia suleisti į sėdmenų sritis.
Pasirinkite injekcijos vietą iš šių sričių:
• Ventralinė sėdmenų sritis (rekomenduojama)
• Dorzalinė sėdmenų sritis (viršutinis išorinis kvadrantas)

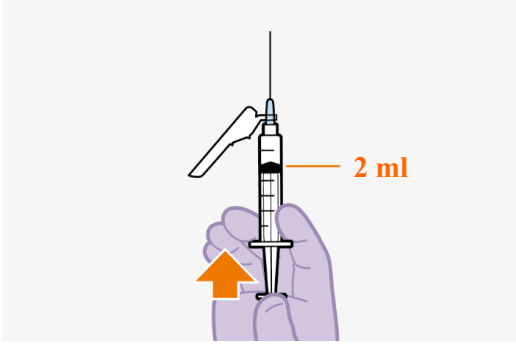
Pastaba. Suleisti tik į sėdmenų raumenis. **Negalima** suleisti į veną.

16. Nuimkite dangtelį



- Atlenkite apsauginį adatos gaubtelį nuo adatos.
- Nuimkite injekcinės adatos dangtelį.

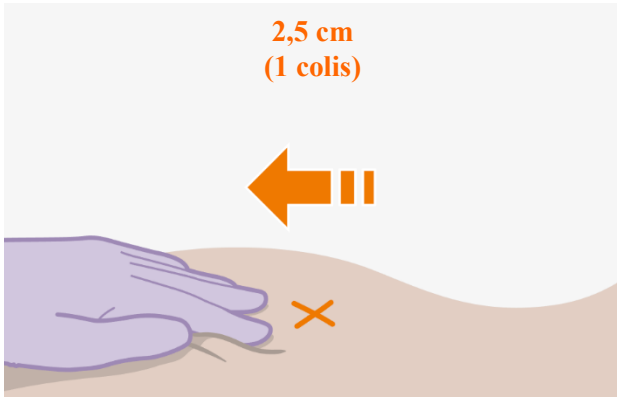
17. Pašalinkite skysčio perteklių



- Laikykite švirkštą aukštyn nukreipta adata. Paspauskite stūmoklį iki 2 ml dozės, kad pašalintumėte skysčio perteklių ir oro burbuliukus.

Pastaba. Nuvalykite injekcijos vietą spirituotu tamponėliu. Prieš tęsdami, leiskite odai nudžiūti ore.

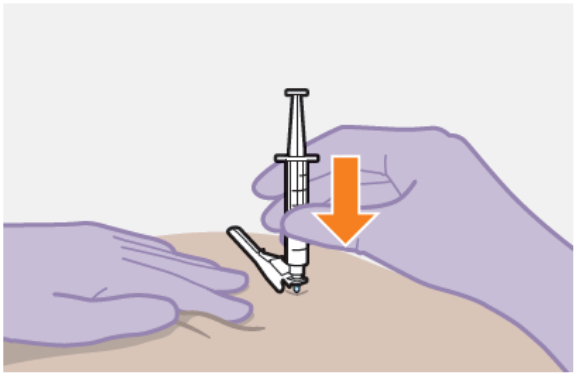
18. Įtempkite odą



Norėdami sumažinti vaisto nutekėjimą iš injekcijos vietos, naudokite z tipo injekcijos metodą.

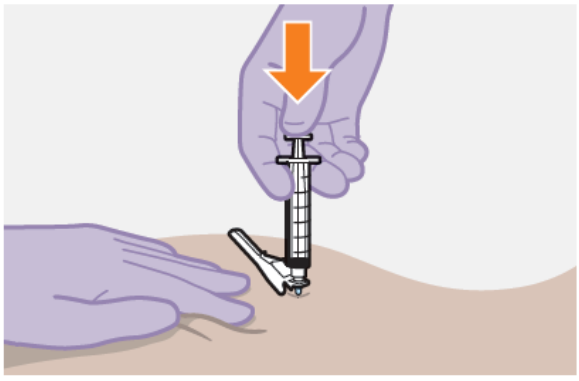
- Stipriai įtempkite injekcijos vietą dengiančią odą, ištempdami ją maždaug per 2,5 cm (1 colį).
- Laikykite ją tokioje padėtyje, kol suleisite injekciją.

19. Įdurkite adatą



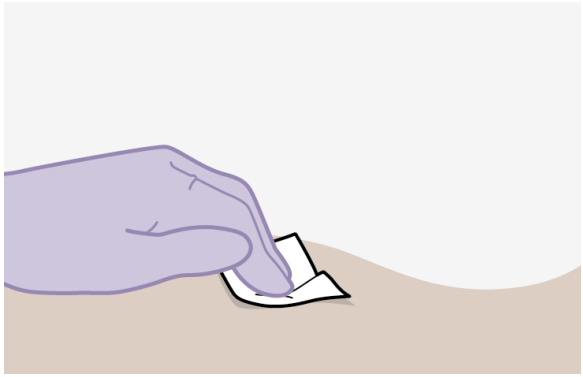
- Įdurkite adatą per visą jos ilgį arba pakankamai giliai, kad pasiektumėte raumenį.

20. Suleiskite dozę



- Vis dar laikydami įtemptą odą – lėtai įspauskite iki galo stūmoklį.
- Įsitikinkite, kad švirkštas yra tuščias.
- Ištraukite adatą ir nedelsdami atleiskite įtemptą odą.

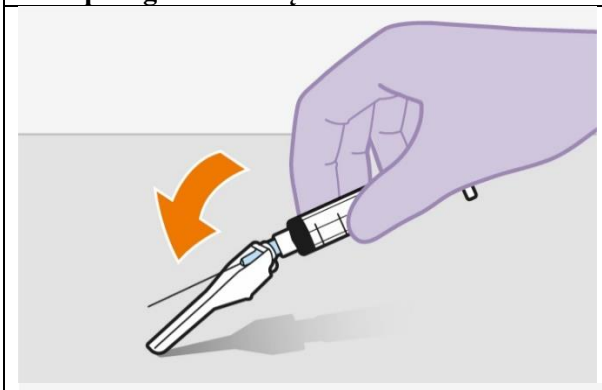
21. Įvertinkite injekcijos vietą

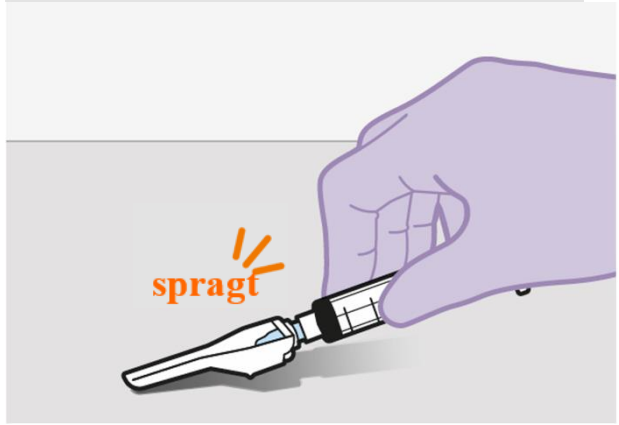


- Prispauskite injekcijos vietą marliniu tamponu.
- Jeigu kraujuoja, galima panaudoti nedidelį tvarstį.

Šios srities **negalima** masažuoti.

22. Apsaugokite adatą

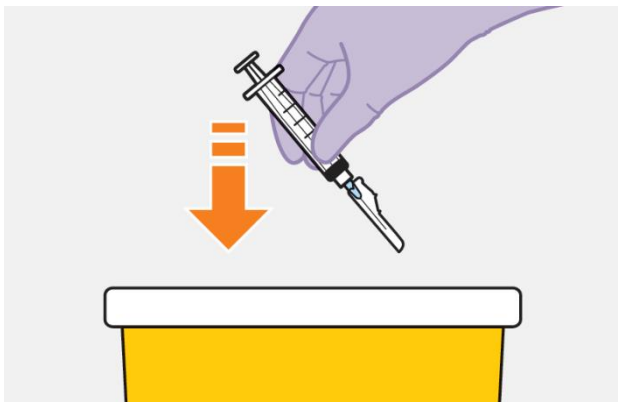




- Užlenkdami apsauginį adatos gaubtelį, apgaubkite juo adatą.
- Atsargiai spauskite į kietą paviršių, kad užfiksuotumėte apsauginį adatos gaubtelį.
- Apsauginis adatos gaubtelis užsirakindamas spragteli.

Po injekcijos

23. Saugiai išmeskite



- Panaudotas adatas, švirkštus, flakonus ir flakonų adapterius išmeskite laikydamiesi vietinių higienos ir saugumo reikalavimų.

Pakartokite nurodytus veiksmus su antruoju vaistiniu preparatu	
 Pakartokite nurodytus veiksmus su antruoju vaistiniu preparatu	Jei dar neleidote abiejų vaistinių preparatų, vykdykite rilpivirino paruošimo ir suleidimo veiksmus, kurie pateikiami atskirose rilpivirino vartojimo instrukcijose.

Klausimai ir atsakymai

1. Kiek laiko vaistinį preparatą galima laikyti švirkšte?
Mikrobiologiniu požiūriu, įtraukus suspensiją į švirkštą, injekciją reikia suleisti nedelsiant.
Nustatyta, kad 2 valandas 25 °C temperatūroje laikomo vaistinio preparato cheminės ir fizinės savybės nepakinta.

2. Kodėl reikia į flakoną įleisti oro?
Įleidus į flakoną 1 ml oro, lengviau įtraukti dozę į švirkštą.
Be oro šiek tiek ištraukto skysčio netyčia gali sugrįžti į flakoną, todėl švirkšte jo lieka mažiau nei planuota.

3. Ar svarbus vaistinių preparatų suleidimo eiliškumas?
Ne, eiliškumas nesvarbus.

4. Jei pakuotė buvo laikyta šaldytuve, ar saugu flakoną greičiau sušildyti iki kambario temperatūros?
Geriausia leisti flakonui sušilti kambario temperatūroje natūraliai. Visgi, galite pasitelkti rankų šilumą, kad paspartintumėte sušilimą.
Nenaudokite jokių kitų šildymo būdų.

5. Kodėl rekomenduojama suleisti į ventralinę sėdmens sritį?
Suleidimas į ventralinę sėdmens sritį rekomenduojamas todėl, kad šioje vietoje nėra stambių nervų ir kraujagyslių. Priimtinas suleidimas į dorzalinę didžiojo sėdmens raumens sritį, jei tai labiau priimtina sveikatos priežiūros specialistui. Injekcijos negalima suleisti jokioje kitoje vietoje.

Pakuotės lapelis: informacija pacientui

Vocabria 600 mg pailginto atpalaidavimo injekcinė suspensija
kabotegraviras

▼Vykdoma papildoma šio vaisto stebėsena. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Mums galite padėti pranešdami apie bet kokį Jums pasireiškiantį šalutinį poveikį. Apie tai, kaip pranešti apie šalutinį poveikį, žr. 4 skyriaus pabaigoje.

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.
- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba slaugytoją.
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba slaugytoją. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Vocabria ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Vocabria
3. Kaip suleisti Vocabria injekcijas
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Vocabria
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Vocabria ir kam jis vartojamas

Vocabria injekcijos sudėtyje yra veikliosios medžiagos kabotegraviro. Kabotegraviras priklauso *integrazės inhibitoriais* (*INI*) vadinamų antiretrovirusinių vaistų grupei.

Vocabria injekcijos skirtos gydyti ŽIV (žmogaus imunodeficito virusų) infekciją suaugusiesiems ir paaugliams (ne jaunesniems kaip 12 metų ir sveriantiems ne mažiau kaip 35 kg), kuriems taip pat vartojamas kitas antiretrovirusinis vaistas, vadinamas rilpivirinu, kai ŽIV-1 infekcija yra kontroliuojama.

Vocabria injekcijos neišgydo ŽIV infekcijos – jos padeda išlaikyti mažas viruso koncentracijas Jūsų organizme. Tai padeda palaikyti CD4 ląstelių kiekį Jūsų kraujyje. CD4 ląstelės yra baltųjų kraujo ląstelių rūšis, kurios yra svarbios, padedant organizmui kovoti su infekcija.

Vocabria injekcija visada suleidžiama kartu su kito antiretrovirusinio vaisto injekcija, kuri vadinama *rilpivirino injekcija*. Informaciją apie šį vaistą perskaitykite rilpivirino pakuotės lapelyje.

2. Kas žinotina prieš vartojant Vocabria

Vocabria vartoti draudžiama
- jeigu Jums kada nors buvo pasireiškę sunkus odos bėrimas, odos lupimasis, pūslės ir (arba) burnos opos;
- jeigu yra **alergija** *(padidėjęs jautrumas)* kabotegravirui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);
- jeigu vartojate kuriuos nors iš išvardytų vaistų, nes jie gali keisti Vocabria poveikį:
  - **karbamazepinas, okskarbazepinas, fenitoinas, fenobarbitalis** (vaistai, kuriais gydoma epilepsija ar vartojami priepuolių profilaktikai);
  - **rifampicinas** ar **rifapentinas** (vaistai, kuriais gydoma tam tikra bakterinė infekcija, pavyzdžiui, tuberkuliozė).

➔ Jeigu galvojate, kad tai tinka Jums, **pasakykite savo gydytojui**.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Sunki odos reakcija:
Labai retais atvejais buvo pranešta apie pavojingas odos reakcijas (Stivenso ir Džonsono sindromą bei toksinę epidermio nekrolizę), susijusias su Vocabria vartojimu. Jeigu pastebėjote kurį nors su šiomis pavojingomis odos reakcijomis susijusį simptomą, nutraukite Vocabria vartojimą ir nedelsdami kreipkitės medicininės pagalbos.

➔ **Perskaitykite informaciją** šio pakuotės lapelio 4 skyriuje („Galimas šalutinis poveikis“).

Alerginė reakcija
Vocabria sudėtyje yra kabotegraviro, kuris yra integrazės inhibitorius. Integrazės inhibitoriai, įskaitant kabotegravirą, gali sukelti sunkią alerginę reakciją, kuri vadinama *padidėjusio jautrumo reakcija.*
Turite žinoti apie svarbius požymius ir simptomus, į kuriuos reikia atkreipti dėmesį vartojant Vocabria.

➔ **Perskaitykite informaciją** šio pakuotės lapelio 4 skyriuje.

Kepenų sutrikimai, įskaitant hepatitą B ir (arba) C
Jeigu yra arba buvo pasireiškęs kepenų sutrikimas, įskaitant hepatitą B ir (arba) C, apie tai pasakykite gydytojui. Jūsų gydytojas gali įvertinti Jūsų kepenų ligos sunkumą prieš nuspręsdamas, ar galite vartoti Vocabria.

Atkreipkite dėmesį į svarbius simptomus
Kai kuriems vaistų ŽIV infekcijai gydyti vartojantiems žmonėms pasireiškia kitos būklės, kurios gali būti sunkios.
Turite žinoti apie svarbius požymius ar simptomus, į kuriuos reikia atkreipti dėmesį vartojant Vocabria. Tai yra:
- infekcijos simptomai;
- kepenų pažaidos simptomai.

➔ **Perskaitykite informaciją** šio pakuotės lapelio 4 skyriuje („Galimas šalutinis poveikis“).

Pasireiškus kokiems nors infekcijos ar kepenų pažaidos simptomams,

➔ **apie tai nedelsdami pasakykite gydytojui**. Nevartokite kitų vaistų infekcijai gydyti be gydytojo nurodymo.

Svarbūs reguliarūs apsilankymai

Svarbu, kad **atvyktumėte į Jums paskirtus apsilankymus** Vocabria injekcijai suleisti, kad ŽIV infekcija Jūsų organizme būtų kontroliuojama ir liga nesunkėtų. Jeigu galvojate apie gydymo nutraukimą, apie tai pasakykite savo gydytojui. Pavėlavus suleisti Vocabria injekciją arba nutraukus Vocabria vartojimą, Jums reikės vartoti kitų vaistų ŽIV infekcijai gydyti, kad sumažėtų virusų atsparumo atsiradimo rizika.

Vocabria injekcija yra ilgai veikiantis vaistas. Nutraukus gydymą, mažos kabotegraviro (Vocabria veiklioji medžiaga) koncentracijos gali išlikti Jūsų organizme iki 12 mėnesių po paskutiniosios injekcijos suleidimo ar ilgiau. Šios mažos kabotegraviro koncentracijos neapsaugos Jūsų nuo virusų, o virusai gali tapti atsparūs. Turite pradėti kitą ŽIV gydymą per vieną mėnesį po paskutiniosios Vocabria injekcijos suleidimo, jeigu injekcijos Jums suleidžiamos kas mėnesį, ir per du mėnesius po paskutiniosios Vocabria injekcijos suleidimo, jeigu injekcijos Jums suleidžiamos kas du mėnesius.

Vaikai ir paaugliai
Šio vaisto neskiriama vartoti jaunesniems kaip 12 metų vaikams ar paaugliams, sveriantiems mažiau kaip 35 kg, nes vartojimas tokiems pacientams netirtas.

Kiti vaistai ir Vocabria injekcija
Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų, įskaitant be recepto įsigytus vaistus, arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui.

Vocabria negalima vartoti kartu su kai kuriais kitais vaistais (žr. 2 skyriuje pirmiau esantį skyrelį „Vocabria injekcijos vartoti negalima“).

Kai kurie vaistai gali keisti Vocabria poveikį arba paskatinti **šalutinio poveikio** atsiradimą. Be to, Vocabria gali keisti kai kurių kitų vaistų poveikį.

Pasakykite savo gydytojui, jeigu vartojate:

- **rifabutiną** (kai kurioms bakterinėms infekcijoms, pavyzdžiui, tuberkuliozei gydyti).

➔ Jeigu galvojate, kad vartojate šį vaistą, apie tai **pasakykite savo gydytojui ar vaistininkui**. Jūsų gydytojas gali nuspręsti, kad turite pasitikrinti papildomai.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti,

➔ **apie tai pasakykite gydytojui** prieš suleidžiant Vocabria injekciją.

Nėštumas
- **Vocabria nerekomenduojama vartoti nėštumo metu.** Jeigu reikia, Jūsų gydytojas įvertins Vocabria injekcijų suleidimo nėštumo metu naudą Jums ir riziką Jūsų vaisiui. Jeigu planuojate pastoti, **iš anksto pasitarkite su gydytoju.**
- Jeigu pastojote, nenutraukite apsilankymų Vocabria injekcijai suleisti nepasitarusi su savo gydytoju.

Žindymo laikotarpis
Žindyti **nerekomenduojama** ŽIV infekuotoms moterims, nes per motinos pieną kūdikis gali užsikrėsti ŽIV.

Nežinoma, ar Vocabria injekcijos sudėtyje esančios medžiagos patenka į motinos pieną. Vis dėlto, tikėtina, kad kabotegraviras gali patekti į motinos pieną dar 12 mėnesių po paskutiniosios Vocabria injekcijos suleidimo.

Jeigu žindote arba svarstote galimybę žindyti, **turite kuo greičiau pasitarti su gydytoju**.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Vocabria gali sukelti galvos svaigimą ir kitokį šalutinį poveikį, dėl kurio gali sumažėti Jūsų budrumas.

➔ **Vairuoti ir mechanizmų valdyti negalima,** nebent esate įsitikinę, kad vaistas Jūsų nepageidaujamai neveikia.

Svarbi informacija apie kai kurias Vocabria sudėtyje esančias medžiagas
Vocabria injekcinėje suspensijoje yra polisorbato. Šio vaisto 3 ml dozėje yra 60 mg polisorbato. Polisorbatai gali sukelti alerginių reakcijų. Jei žinote, kad Jūs esate alergiškas bet kokiai medžiagai, pasakykite gydytojui.

3. Kaip suleisti Vocabria injekcijas

Vocabria **suleidžiamas injekcijos būdu** kas mėnesį arba kas 2 mėnesius kartu su kito vaisto, vadinamo rilpivirinu, injekcija. Dozavimo planą Jums paskirs Jūsų gydytojas.

Slaugytojas ar gydytojas suleis Jums Vocabria injekciją į sėdmens raumenis (*injekcija į raumenis arba i.m. injekcija*).

Pirmą kartą pradėdami gydymą Vocabria, kartu su gydytoju galite nuspręsti pradėti gydymą Vocabria tabletėmis arba iš karto pradėti gydymą Vocabria injekcijomis:

- Jei nuspręsite pradėti gydymą tabletėmis, gydytojas jums nurodys:
  - gerti po vieną Vocabria 30 mg tabletę ir vieną 25 mg rilpivirino tabletę vieną kartą per parą maždaug **vieną mėnesį;**
  - vėliau **injekcijas suleisti kas mėnesį arba kas 2 mėnesius**.

Pirmasis Vocabria ir rilpivirino tablečių vartojimo mėnuo vadinamas vartojimo per burną **įvadiniu laikotarpiu**. Tai leidžia gydytojui įvertinti, ar galima pereiti prie injekcijų suleidimo.

Injekcijų planas, suleidžiant dozę kas mėnesį

	Kada	
Koks vaistas	**Pirmoji infekcija**	**Antroji injekcija ir vėliau, kiekvieną mėnesį**
Vocabria	600 mg injekcija	400 mg injekcija kas mėnesį
Rilpivirinas	900 mg injekcija	600 mg injekcija kas mėnesį

Injekcijų planas, suleidžiant dozę kas 2 mėnesius

Koks vaistas	**Kada**	
	Pirmoji ir antroji injekcijos su mėnesio intervalu	**Trečioji injekcija ir vėliau, kas du mėnesius**
Vocabria	600 mg injekcija	600 mg injekcija kas 2 mėnesius
Rilpivirinas	900 mg injekcija	900 mg injekcija kas 2 mėnesius

Jeigu praleidote Vocabria injekciją,

➔ **nedelsdami kreipkitės į savo gydytoją,** kad suderintumėte apsilankymą iš naujo.

Svarbu reguliariai atvykti į suplanuotus apsilankymus suleisti injekciją, kad ŽIV kiekis Jūsų organizme būtų kontroliuojamas ir liga nesunkėtų. Pasitarkite su gydytoju, jeigu galvojate nutraukti gydymą.

Pasakykite savo gydytojui, jeigu galvojate, kad negalėsite atvykti suleisti Vocabria injekcijos įprastu laiku. Jūsų gydytojas gali rekomenduoti vietoj injekcijos vartoti Vocabria tabletes arba kitokį ŽIV gydymą tol, kol vėl galėsite atvykti suleisti Vocabria injekciją.

Ką daryti pavartojus per didelę Vocabria dozę
Šį vaistą Jums suleis gydytojas arba slaugytojas, todėl mažai tikėtina, kad vaisto bus suleista per daug. Jeigu abejojate, apie tai pasakykite savo gydytojui arba slaugytojui.

Nenutraukite Vocabria injekcijų vartojimo nepasitarę su savo gydytoju.
Vartokite Vocabria injekcijas tol, kol rekomenduoja gydytojas. Nenutraukite gydymo, nebent tai padaryti nurodo Jums gydytojas. Nutraukus vartojimą, Jūsų gydytojas turės Jums paskirti kitą ŽIV gydymą per vieną mėnesį po paskutiniosios Vocabria injekcijos suleidimo, jeigu injekcijos leidžiamos kas mėnesį, ir per du mėnesius po paskutiniosios Vocabria injekcijos suleidimo, jeigu injekcijos leidžiamos kas du mėnesius, kad būtų mažesnė atsparumo virusams atsiradimo rizika.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į savo gydytoją arba vaistininką.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Jeigu pastebėjote kurį nors iš toliau išvardytų simptomų, **nutraukite Vocabria vartojimą ir nedelsdami kreipkitės medicininės pagalbos**:
- rausvos spalvos, neiškilios, į taikinį panašios arba apskritos dėmės ant liemens, dažnai su centre esančiomis pūslėmis, odos lupimasis, burnos, gerklės, nosies, lytinių organų ir akių opos. Prieš atsirandant šiems pavojingiems odos bėrimams, gali pasireikšti karščiavimas ir į gripą panašūs simptomai (Stivenso ir Džonsono sindromas, toksinė epidermio nekrolizė). Tokios pavojingos odos reakcijos yra labai retos (gali pasireikšti **rečiau kaip 1 iš 10 000** asmenų).

Alerginės reakcijos

Vocabria sudėtyje yra kabotegraviro, kuris yra integrazės inhibitorius. Integrazės inhibitoriai, įskaitant kabotegravirą, gali sukelti pavojingą alerginę reakciją, vadinamą padidėjusio jautrumo reakcija. Tokios padidėjusio jautrumo reakcijos yra nedažnos (gali pasireikšti rečiau kaip **1 iš 100** asmenų).

Jeigu Jums pasireiškia kuris nors iš toliau išvardytų simptomų:
- odos reakcija (*bėrimas*, *dilgėlinė*);
- aukšta kūno temperatūra (*karščiavimas*);
- energijos stoka (*nuovargis*);
- patinimas, kartais apimantis veidą ar burną (*angioneurozinė edema*), dėl kurio pasunkėja kvėpavimas;
- raumenų ar sąnarių skausmai.

➔ **Iš karto kreipkitės į gydytoją.** Gydytojas gali nuspręsti atlikti tyrimus Jūsų kepenų, inkstų ar kraujo būklei ištirti ir nurodyti Jums nutraukti Vocabria vartojimą.

Labai dažnas šalutinis poveikis
Toks gali pasireikšti **ne rečiau kaip 1 iš 10** asmenų
- galvos skausmas;
- reakcijos injekcijos vietoje. Klinikinių tyrimų duomenimis, dauguma tokių reakcijų dažniausiai buvo nesunkios ar vidutinio sunkumo ir, bėgant laikui, retėjo. Simptomai gali būti:
  - skausmas (retais atvejais dėl jo laikinai gali būti sunku vaikščioti) ir diskomfortas, sukietėjimas ar gumbas.
- karščio pojūtis (*karščiavimas*), kuris gali pasireikšti pirmąja savaitę po injekcijos.

Dažnas šalutinis poveikis
Toks gali pasireikšti **rečiau kaip 1 iš 10** asmenų
- depresija;
- nerimas;

- nenormalūs sapnai;
- negalėjimas miegoti *(nemiga)*;
- galvos svaigimas;
- blogavimas *(pykinimas)*;
- vėmimas;
- pilvo skausmas;
- dujų kaupimasis virškinimo trakte *(meteorizmas)*;
- viduriavimas;
- išbėrimas;
- raumenų skausmas *(mialgija)*;
- energijos stoka *(nuovargis)*;
- silpnumo jutimas *(astenija)*;
- bendra bloga savijauta *(negalavimas)*;
- kūno masės padidėjimas;
- reakcijos injekcijos vietoje. Remiantis klinikinių tyrimų duomenimis, dauguma jų buvo nesunkios ar vidutinio sunkumo ir, laikui bėgant, retėjo. Simptomai gali būti: paraudimas, niežėjimas, patinimas, šiluma, kraujosruvos (kurios gali pasireikšti odos spalvos pokyčiu arba kraujo kaupimusi po oda).

Nedažnas šalutinis poveikis
Toks gali pasireikšti **rečiau kaip 1 iš 100** asmenų
- bandymas nusižudyti ir mintys apie savižudybę (ypač pacientams, kurie anksčiau sirgo depresija ar psichinės sveikatos problemomis);
- alerginė reakcija (*padidėjęs jautrumas*);
- dilgėlinė (*urtikarija*);
- patinimas, kartais apimantis veidą ar burną (*angioneurozinė edema*), sukeliantis kvėpavimo pasunkėjimą;
- mieguistumo jutimas (*somnolencija*);
- apsvaigimo jutimas injekcijos metu arba po injekcijos. Dėl to galimas apalpimas;
- kepenų pažaida (požymiai gali būti odos ir akių baltymų pageltimas, apetito nebuvimas, niežulys, pilvo jautrumas, šviesios spalvos išmatos ar neįprastai tamsus šlapimas);
- kepenų rodmenų pokyčiai kraujo tyrimuose (*transaminazių* suaktyvėjimas ar *bilirubino* koncentracijos padidėjimas);
- reakcijos injekcijos vietoje. Remiantis klinikinių tyrimų duomenimis, dauguma jų buvo nesunkios ar vidutinio sunkumo ir, laikui bėgant, retėjo. Simptomai gali būti: nutirpimas, nedidelis kraujavimas, abscesas (pūlių kaupimasis) arba celiulitas (karšti, patinimas ar paraudimas).

Kitas galimas šalutinis poveikis, kurį gali rodyti kraujo tyrimai
- lipazių (kasoje gaminamos medžiagos) aktyvumo padidėjimas.

Kitas galimas šalutinis poveikis

Vocabria ir rilpiviriną ŽIV gydyti vartojantiems žmonėms gali pasireikšti kitas šalutinis poveikis.

Pankreatitas

Jeigu Jums pasireiškia stiprus pilvo skausmas, tai gali būti kasos uždegimas (pankreatitas).

➔ **Pasakykite gydytojui**, ypač jei skausmas plinta ir stiprėja.

Infekcijos ir uždegimo simptomai

Žmonių, sergančių pažengusia ŽIV infekcija (AIDS), imuninė sistema yra nusilpusi ir yra padidėjusi sunkių infekcinių ligų rizika *(sąlyginai patogeninių mikroorganizmų infekcijos)*. Pradėjus tokių žmonių gydymą, imuninė sistema sustiprėja, todėl organizmas pradeda kovoti su infekcijomis.

Gali atsirasti infekcijos ir uždegimo simptomų, kuriuos gali sukelti:
- seniai esančios, slaptos infekcijos suaktyvėjimas organizmui pradėjus vėl su ja kovoti;
- imuninės sistemos ataka prieš sveikus organizmo audinius (*autoimuniniai sutrikimai*).

Autoimuninių sutrikimų simptomai gali pasireikšti praėjus daug mėnesių nuo vaistų ŽIV infekcijai gydyti vartojimo pradžios.

Simptomai gali būti:
- **raumenų silpnumas** ir (arba) **raumenų skausmas;**
- **sąnarių skausmas** ar **patinimas;**
- **silpnumas,** prasidedantis rankose ir kojose, plintantis aukštyn link liemens;
- **palpitacijos** ar **drebulys;**
- **pernelyg didelis aktyvumas** (per didelis neramumas ir judėjimas).

Jei pasireiškia koks nors infekcijos simptomas,

➔ **apie tai nedelsdami pasakykite savo gydytojui.** Negalima vartoti vaistų infekcijai gydyti, kol to daryti nenurodė gydytojas.

Pranešimas apie šalutinį poveikį
Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba slaugytojui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Vocabria

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant etiketės ir kartono dėžutės po „*EXP*“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Negalima užšaldyti.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Vocabria sudėtis
- Veiklioji medžiaga yra kabotegraviras.

Kiekviename 3 ml flakone yra 600 mg kabotegraviro.

Pagalbinės medžiagos yra:
manitolis (E421);
polisorbatas 20 (E432);
makrogolis (E1521);
injekcinis vanduo.

Vocabria išvaizda ir kiekis pakuotėje
Kabotegraviro pailginto atpalaidavimo injekcinė suspensija tiekiama rudos spalvos stiklo flakonuose su gumos kamšteliu. Be to, pakuotėje yra 1 švirkštas, 1 flakono adapteris ir 1 injekcinė adata.

Registruotojas
ViiV Healthcare BV
Van Asch van Wijckstraat 55H,

3811 LP Amersfoort
Nyderlandai

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

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 A.E.B.E.
Τηλ: + 30 210 68 82 100

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

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

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

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

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

Hrvatska
ViiV Healthcare BV
Tel: + 385 800787089

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

Ísland
Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000

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

Κύπρος
ViiV Healthcare BV
Τηλ: + 357 80070017

Latvija
ViiV Healthcare BV
Tel: + 371 80205045

România
ViiV Healthcare BV
Tel: + 40 800672524

Slovenija
ViiV Healthcare BV
Tel: + 386 80688869

Slovenská republika
ViiV Healthcare BV
Tel: + 421 800500589

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

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas {MMMM m. {mėnesio} mėn.}.

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje https://www.ema.europa.eu/

Toliau pateikta informacija skirta tik sveikatos priežiūros specialistams:

Vocabria 3 ml injekcijos vartojimo instrukcijos:

Apžvalga
Norint suvartoti visą dozę, reikia suleisti dvi injekcijas: **VOCABRIA ir rilpivirino.**
3 ml kabotegraviro ir 3 ml rilpivirino.
Kabotegraviras ir rilpivirinas yra suspensijos, kurių nereikia papildomai skiesti ar tirpinti. Abiejų vaistinių preparatų paruošimo etapai yra tokie pat. Ruošdami injekcinę suspensiją, atidžiai laikykitės šių nurodymų, kad išvengtumėte pratekėjimo.
Kabotegraviras ir rilpivirinas suleidžiami tik į raumenis. Abi injekcijas reikia suleisti į sėdmenų sritį.
Pastaba. Rekomenduojama suleisti į ventralinę sėdmens sritį. **Suleidimo eiliškumas nėra svarbus.**

Laikymo informacija

Negalima užšaldyti.

Jūsų pakuotės sudėtis

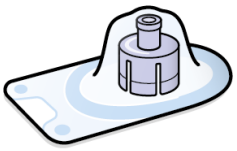
- 1 flakonas su kabotegraviru
- 1 flakono adapteris
- 1 švirkštas
- 1 injekcinė adata (0,65 mm, 38 mm [23 dydžio, 1,5 colių])

Pasirenkant tinkamą injekcinės adatos ilgį, reikia įvertinti paciento kūno sudėjimą ir gydymo patirtį.

Kabotegraviro flakonas

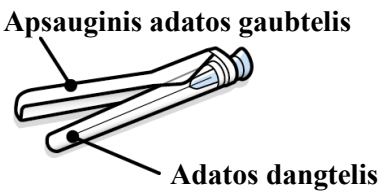
Flakono dangtelis (Guminis kamštelis po dangteliu)

Flakono adapteris



Švirkštas

Injekcinė adata



Jums taip pat prireiks

- Nesterilių pirštinių
- 2 spirituotų tamponėlių
- 2 marlinių tamponų
- Tinkamo konteinerio aštrioms atliekoms
  Prieš pradėdami, įsitikinkite, kad rilpivirino pakuotė yra šalia.

Viena 3 ml rilpivirino pakuotė

Paruošimas

1. Apžiūrėkite flakoną

- Patikrinkite, ar nepasibaigęs tinkamumo laikas.
- Nedelsdami apžiūrėkite flakoną. Jei matote pašalines daleles, vaistinio preparato vartoti negalima.

Pastaba. Kabotegraviro flakonas yra rudo atspalvio stiklo.
Praėjus tinkamumo laikui, **vartoti negalima.**

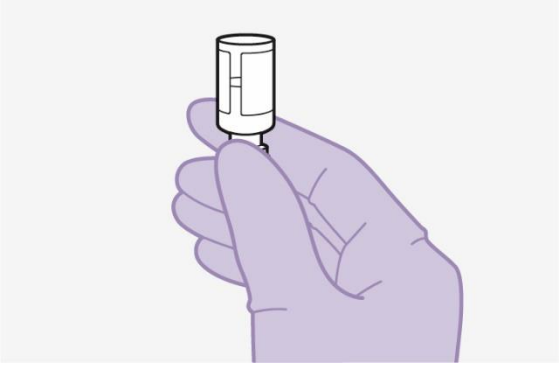
2. Palaukite 15 minučių

- Jeigu pakuotė buvo laikyta šaldytuve, prieš pasiruošdami suleisti injekciją, palaikykite išimtą pakuotę ne trumpiau kaip 15 minučių kambario temperatūroje, kol vaistinis preparatas sušils iki kambario temperatūros.

3. Stipriai pakratykite

- Tvirtai laikydami flakoną, stipriai pakratykite visas 10 sekundžių kaip pavaizduota.

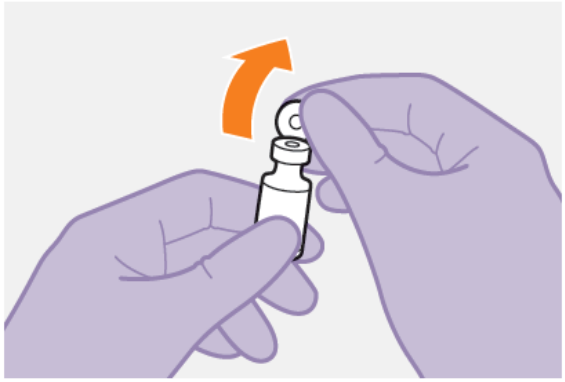
4. Apžiūrėkite suspensiją



- Apverskite flakoną ir apžiūrėkite suspensiją. Ji turi būti vienalytė. Jeigu suspensija nėra vienalytė, flakoną pakratykite dar kartą.
- Normalu matyti smulkius oro burbuliukus.

Pastaba. Flakonų paruošimo eiliškumas nėra svarbus.

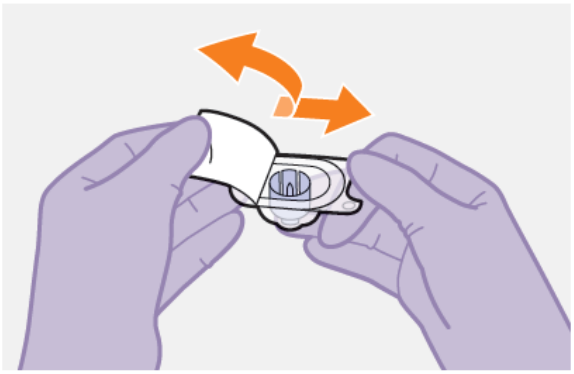
5. Nuimkite flakono dangtelį



- Nuimkite flakono dangtelį.
- Nuvalykite guminį kamštelį spirituotu tamponėliu.

Nuvalyto guminio kamštelio **negalima** niekuo priliesti.

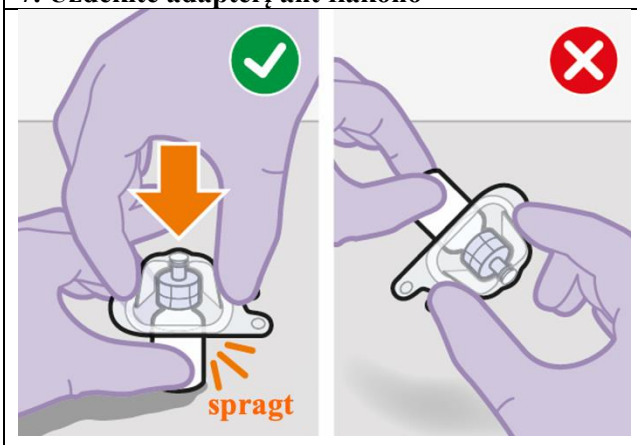
6. Atplėškite flakono adapterį



- Atplėškite popierinį dangtelį nuo flakono adapterio pakuotės.

Pastaba. Norėdami atlikti kitą veiksmą, adapterio iš pakuotės **neišimkite**. Adapteris **neiškris** apvertus pakuotę.

7. Uždėkite adapterį ant flakono

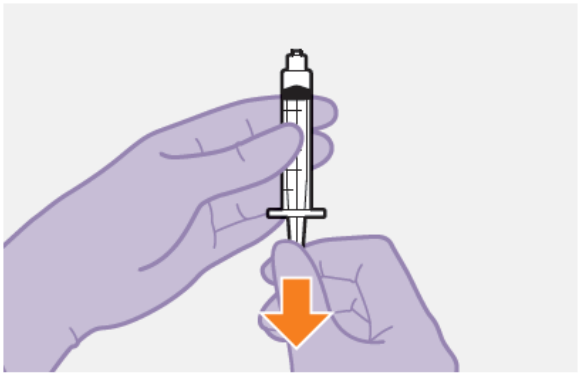


- Flakoną pastatykite ant lygaus paviršiaus.
- Užspauskite flakono adapterį tiesiai ant flakono taip, kaip pavaizduota.
- Flakono adapteris turi tvirtai užsifiksuoti spragtelėdamas.

8. Nuimkite pakuotę

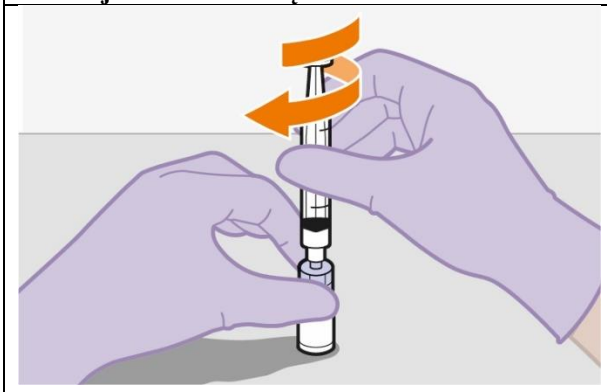
- Nuimkite flakono adapterio pakuotę taip, kaip pavaizduota.

9. Paruoškite švirkštą



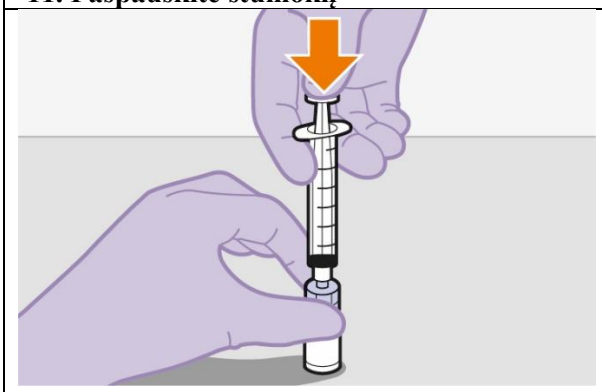
- Išimkite švirkštą iš pakuotės.
- Įtraukite į švirkštą 1 ml oro. Tai palengvins skysčio tekėjimą vėliau.

10. Prijunkite švirkštą



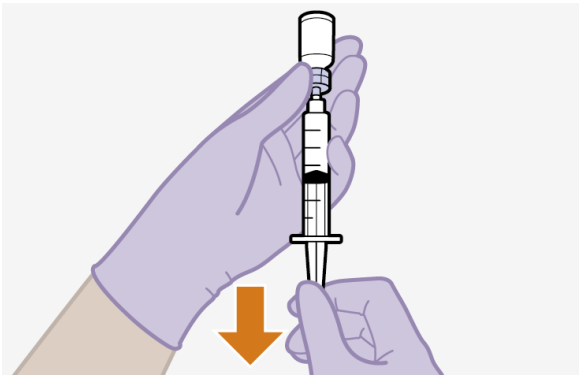
- Tvirtai laikykite flakono adapterį ir flakoną taip, kaip pavaizduota.
- Švirkštą tvirtai prisukite prie flakono adapterio.

11. Paspauskite stūmoklį



- Paspauskite stūmoklį iki galo, kad į flakoną įstumtumėte oro.

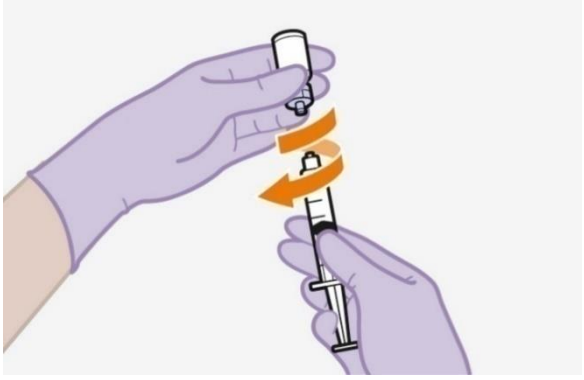
12. Lėtai ištraukite dozę



- Apverskite švirkštą su flakonu ir lėtai ištraukite į švirkštą tiek skysčio, kiek tik įmanoma. Skysčio kiekis gali būti didesnis už dozę.

Pastaba. Laikykite švirkštą vertikaliai, kad išvengtumėte pratekėjimo.

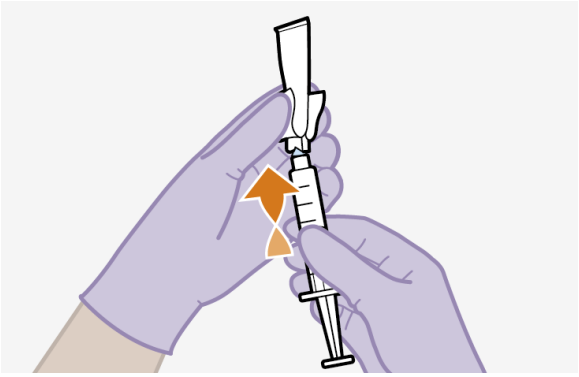
13. Nusukite švirkštą



- Tvirtai laikykite švirkšto stūmoklį taip, kaip parodyta, kad išvengtumėte pratekėjimo. Normalu jausti tam tikrą pasipriešinimą.
- Laikydami flakono adapterį taip, kaip pavaizduota, nusukite švirkštą nuo flakono adapterio.

Pastaba. Apžiūrėkite, ar kabotegraviro suspensija atrodo vienalytė ir yra nuo baltos iki šviesiai rausvos spalvos.

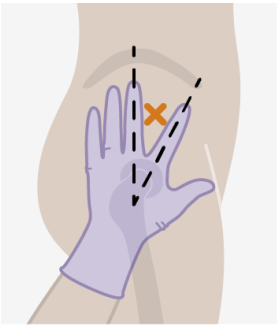
14. Uždėkite adatą



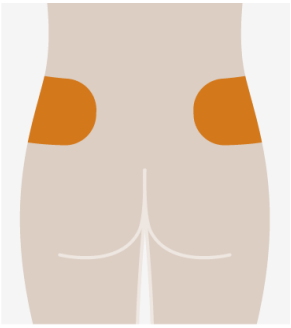
- Nuplėškite adatos pakuotės dalį, kad atsivertų adatos pagrindas.
- Laikydami švirkštą vertikaliai, tvirtai sujunkite švirkštą su adata.
- Nuimkite adatos pakuotę nuo adatos.

Injekcija

15. Paruoškite injekcijos vietą



Ventralinė sėdmens sritis

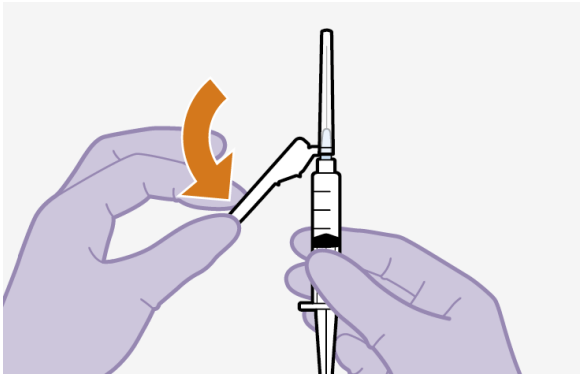


Dorzalinė sėdmenų sritis

Injekcijas reikia suleisti į sėdmenų sritis.
Pasirinkite injekcijos vietą iš šių sričių:
• Ventralinė sėdmenų sritis (rekomenduojama)
• Dorzalinė sėdmenų sritis (viršutinis išorinis kvadrantas)

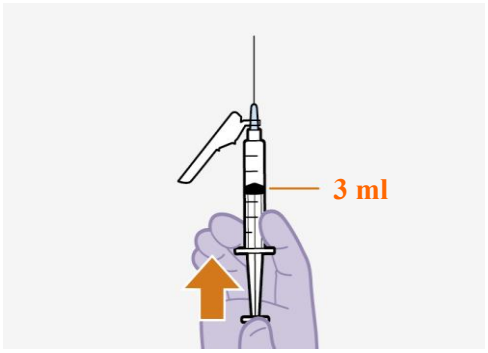
Pastaba. Suleisti tik į sėdmenų raumenis. **Negalima** suleisti į veną.

16. Nuimkite dangtelį



- Atlenkite apsauginį adatos gaubtelį nuo adatos.
- Nuimkite injekcinės adatos dangtelį.

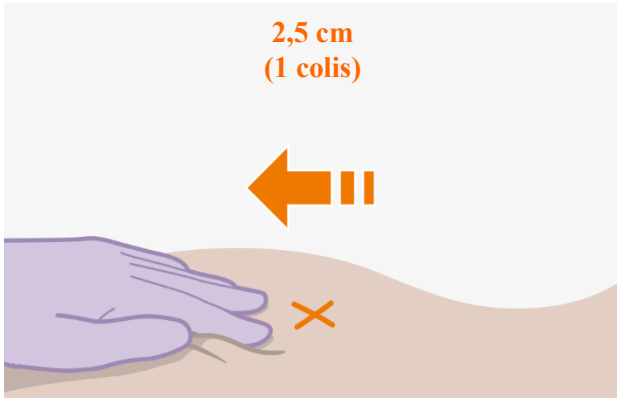
17. Pašalinkite skysčio perteklių



- Laikykite švirkštą aukštyn nukreipta adata. Paspauskite stūmoklį iki 3 ml dozės, kad pašalintumėte skysčio perteklių ir oro burbuliukus.

Pastaba. Nuvalykite injekcijos vietą spirituotu tamponėliu. Prieš tęsdami, leiskite odai nudžiūti ore.

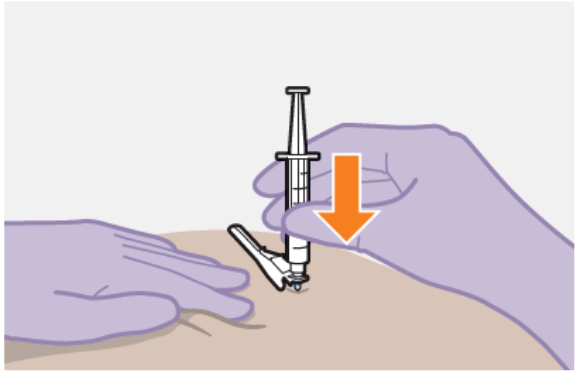
18. Įtempkite odą



Norėdami sumažinti vaisto nutekėjimą iš injekcijos vietos, naudokite z tipo injekcijos metodą.

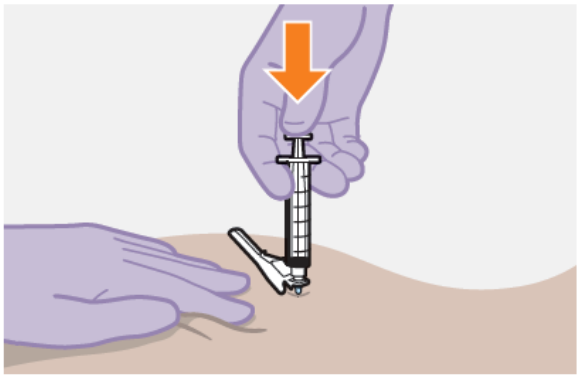
- Stipriai įtempkite injekcijos vietą dengiančią odą, ištempdami ją maždaug per 2,5 cm (1 colį).
- Laikykite ją tokioje padėtyje, kol suleisite injekciją.

19. Įdurkite adatą



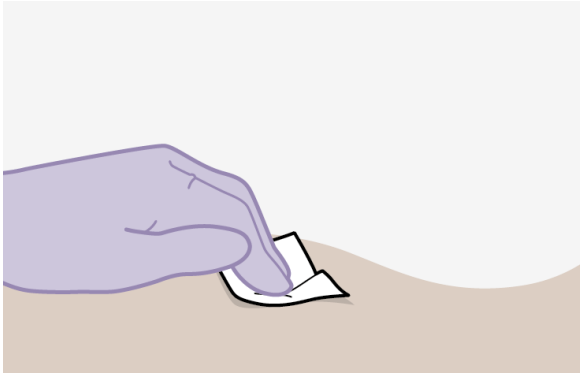
- Įdurkite adatą per visą jos ilgį arba pakankamai giliai, kad pasiektumėte raumenį.

20. Suleiskite dozę



- Vis dar laikydami įtemptą odą – lėtai įspauskite iki galo stūmoklį.
- Įsitikinkite, kad švirkštas yra tuščias.
- Ištraukite adatą ir nedelsdami atleiskite įtemptą odą.

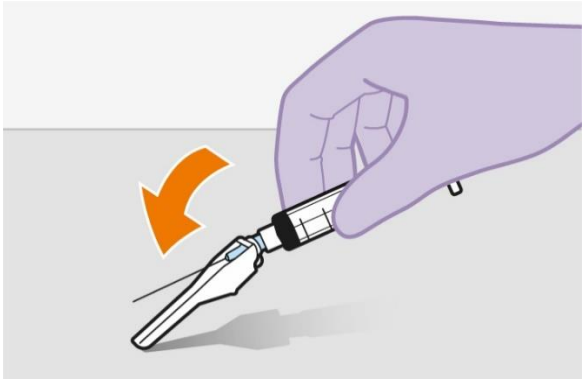
21. Įvertinkite injekcijos vietą

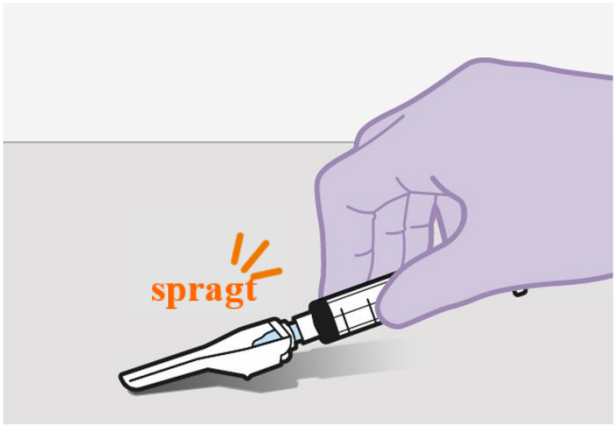


- Prispauskite injekcijos vietą marliniu tamponu.
- Jeigu kraujuoja, galima panaudoti nedidelį tvarstį.

Šios srities **negalima** masažuoti.

22. Apsaugokite adatą

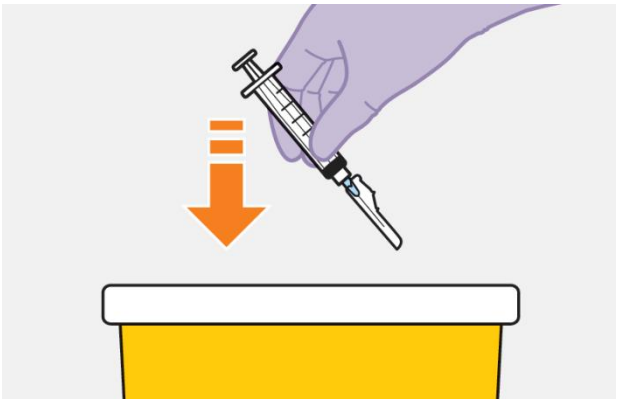




- Užlenkdami apsauginį adatos gaubtelį, apgaubkite juo adatą.
- Atsargiai spauskite į kietą paviršių, kad užfiksuotumėte apsauginį adatos gaubtelį.
- Apsauginis adatos gaubtelis užsirakindamas spragteli.

Po injekcijos

23. Saugiai išmeskite



- Panaudotas adatas, švirkštus, flakonus ir flakonų adapterius išmeskite laikydamiesi vietinių higienos ir saugumo reikalavimų.

Pakartokite nurodytus veiksmus su antruoju vaistiniu preparatu

Pakartokite nurodytus veiksmus su antruoju vaistiniu preparatu

Jei dar neleidote abiejų vaistinių preparatų, vykdykite rilpivirino paruošimo ir suleidimo veiksmus, kurie pateikiami atskirose rilpivirino vartojimo instrukcijose.

Klausimai ir atsakymai

1. Kiek laiko vaistinį preparatą galima laikyti švirkšte?
Mikrobiologiniu požiūriu, įtraukus suspensiją į švirkštą, injekciją reikia suleisti nedelsiant.
Nustatyta, kad 2 valandas 25 °C temperatūroje laikomo vaistinio preparato cheminės ir fizinės savybės nepakinta.

2. Kodėl reikia į flakoną įleisti oro?
Įleidus į flakoną 1 ml oro, lengviau įtraukti dozę į švirkštą.
Be oro šiek tiek ištraukto skysčio netyčia gali sugrįžti į flakoną, todėl švirkšte jo lieka mažiau nei planuota.

3. Ar svarbus vaistinių preparatų suleidimo eiliškumas?
Ne, eiliškumas nesvarbus.

4. Jei pakuotė buvo laikyta šaldytuve, ar saugu flakoną greičiau sušildyti iki kambario temperatūros?
Geriausia leisti flakonui sušilti kambario temperatūroje natūraliai. Visgi, galite pasitelkti rankų šilumą, kad paspartintumėte sušilimą.
Nenaudokite jokių kitų šildymo būdų.

5. Kodėl rekomenduojama suleisti į ventralinę sėdmens sritį?
Suleidimas į ventralinę sėdmens sritį rekomenduojamas todėl, kad šioje vietoje nėra stambių nervų ir kraujagyslių. Priimtinas suleidimas į dorzalinę didžiojo sėdmens raumens sritį, jei tai labiau priimtina sveikatos priežiūros specialistui. Injekcijos negalima suleisti jokioje kitoje vietoje.

Pakuotės lapelis: informacija pacientui

Vocabria 30 mg plėvele dengtos tabletės
kabotegraviras

▼Vykdoma papildoma šio vaisto stebėsena. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Mums galite padėti pranešdami apie bet kokį Jums pasireiškiantį šalutinį poveikį. Apie tai, kaip pranešti apie šalutinį poveikį, žr. 4 skyriaus pabaigoje.

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.
- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba slaugytoją.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba slaugytoją. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Vocabria ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Vocabria
3. Kaip vartoti Vocabria
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Vocabria
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Vocabria ir kam jis vartojamas

Vocabria tablečių sudėtyje yra veikliosios medžiagos kabotegraviro. Kabotegraviras priklauso *integrazės inhibitoriais* (*INI*) vadinamų antiretrovirusinių vaistų grupei.

Vocabria tabletės skirtos gydyti ŽIV (žmogaus imunodeficito virusų) infekciją suaugusiesiems ir paaugliams (ne jaunesniems kaip 12 metų ir sveriantiems ne mažiau kaip 35 kg), kuriems taip pat vartojamas kitas antiretrovirusinis vaistas, vadinamas rilpivirinu, kai ŽIV-1 infekcija yra kontroliuojama.

Vocabria tabletės neišgydo ŽIV infekcijos – jos padeda išlaikyti mažas viruso koncentracijas Jūsų organizme. Tai padeda palaikyti CD4+ ląstelių kiekį Jūsų kraujyje. CD4+ ląstelės yra baltųjų kraujo ląstelių rūšis, kurios yra svarbios, padedant organizmui kovoti su infekcija.

Jūsų gydytojas nurodys Jums gerti Vocabria tabletes prieš pirmąjį kartą suleidžiant Vocabria injekciją.

Jeigu Jums buvo leidžiamos Vocabria injekcijos, bet negalite atvykti suleisti paskirtąją injekciją, Jūsų gydytojas gali rekomenduoti vietoj injekcijos vartoti Vocabria tabletes tol, kol vėl galėsite atvykti suleisti injekciją.

Vocabria tabletes ŽIV infekcijai gydyti visada reikia vartoti kartu su kitu antiretrovirusiniu vaistu, vadinamu *rilpivirino tabletėmis*. Vocabria ir rilpivirino tabletėmis bus pakeisti Jūsų šiuo metu vartojami antiretrovirusiniai vaistai. Informaciją apie rilpiviriną perskaitykite rilpivirino pakuotės lapelyje.

2. Kas žinotina prieš vartojant Vocabria

Vocabria vartoti draudžiama
- jeigu Jums kada nors buvo pasireiškę sunkus odos bėrimas, odos lupimasis, pūslės ir (arba) burnos opos;
- jeigu yra **alergija** (*padidėjęs jautrumas*) kabotegravirui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);
- jeigu vartojate kuriuos nors iš išvardytų vaistų, nes jie gali keisti Vocabria poveikį:

    - **karbamazepinas, okskarbazepinas, fenitoinas, fenobarbitalis** (vaistai, kuriais gydoma epilepsija ar vartojami priepuolių profilaktikai);
    - **rifampicinas** ar **rifapentinas** (vaistai, kuriais gydoma tam tikra bakterinė infekcija, pavyzdžiui, tuberkuliozė).

➔ Jeigu galvojate, kad tai tinka Jums, **pasakykite savo gydytojui**.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Sunki odos reakcija:
Labai retais atvejais buvo pranešta apie pavojingas odos reakcijas (Stivenso ir Džonsono sindromą bei toksinę epidermio nekrolizę), susijusias su Vocabria vartojimu. Jeigu pastebėjote kurį nors su šiomis pavojingomis odos reakcijomis susijusį simptomą, nutraukite Vocabria vartojimą ir nedelsdami kreipkitės medicininės pagalbos.

➔ **Perskaitykite informaciją** šio pakuotės lapelio 4 skyriuje („Galimas šalutinis poveikis“).

Alerginė reakcija
Vocabria sudėtyje yra kabotegraviro, kuris yra integrazės inhibitorius. Integrazės inhibitoriai, įskaitant kabotegravirą, gali sukelti sunkią alerginę reakciją, kuri vadinama padidėjusio jautrumo reakcija. Turite žinoti apie svarbius požymius ir simptomus, į kuriuos reikia atkreipti dėmesį vartojant Vocabria.

➔ **Perskaitykite informaciją** šio pakuotės lapelio 4 skyriuje.

Kepenų sutrikimai, įskaitant hepatitą B ir (arba) C
Jeigu yra arba buvo pasireiškęs kepenų sutrikimas, įskaitant hepatitą B ir (arba) C, apie tai pasakykite gydytojui. Jūsų gydytojas gali įvertinti Jūsų kepenų ligos sunkumą prieš nuspręsdamas, ar galite vartoti Vocabria.

Atkreipkite dėmesį į svarbius simptomus
Kai kuriems vaistų ŽIV infekcijai gydyti vartojantiems žmonėms pasireiškia kitos būklės, kurios gali būti sunkios. Turite žinoti apie svarbius požymius ar simptomus, į kuriuos reikia atkreipti dėmesį vartojant Vocabria. Tai yra:
- infekcijos simptomai;
- kepenų pažaidos simptomai.

➔ **Perskaitykite informaciją** šio pakuotės lapelio 4 skyriuje („Galimas šalutinis poveikis“).

Jeigu pasireiškia kokie nors infekcijos ar kepenų pažaidos simptomai,

➔ **apie tai nedelsdami pasakykite gydytojui**. Nevartokite kitų vaistų infekcijai gydyti be gydytojo nurodymo.

Vaikai ir paaugliai
Šio vaisto neskiriama vartoti jaunesniems kaip 12 metų vaikams ar paaugliams, sveriantiems mažiau kaip 35 kg, nes vartojimas tokiems pacientams netirtas.

Kiti vaistai ir Vocabria tabletės
Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų, įskaitant be recepto įsigytus vaistus, arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui.

Vocabria negalima vartoti kartu su kai kuriais kitais vaistais (žr. 2 skyriuje pirmiau esantį skyrelį „Vocabria tablečių vartoti negalima“).

Kai kurie vaistai gali keisti Vocabria poveikį arba paskatinti **šalutinio poveikio** atsiradimą. Be to, Vocabria gali keisti kai kurių kitų vaistų poveikį.

Pasakykite savo gydytojui, jeigu vartojate kurį nors iš toliau išvardytų vaistų.

- **Skrandžio rūgštingumą mažinantys (antacidiniais vadinami) vaistai virškinimo sutrikimui ar rėmeniui gydyti.** Antacidiniai vaistai gal sustabdyti Vocabria tablečių sudėtyje esančios vaistinės medžiagos absorbciją į organizmą.
  Šių vaistų negalima vartoti 2 valandas prieš geriant Vocabria ar mažiausiai 4 valandas po Vocabria išgėrimo.
- **Rifabutinas** (vartojamas kai kurioms bakterinėms infekcijoms, pavyzdžiui, tuberkuliozei gydyti).

➔ Jeigu vartojate kurį nors šių vaistų, apie tai **pasakykite savo gydytojui ar vaistininkui.** Jūsų gydytojas gali nuspręsti, kad turite pasitikrinti papildomai.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti,

➔ **apie tai pasakykite gydytojui** prieš vartodama Vocabria.

Nėštumas
Vocabria nerekomenduojama vartoti nėštumo metu. Jeigu reikia, Jūsų gydytojas įvertins Vocabria vartojimo nėštumo metu naudą Jums ir riziką Jūsų vaisiui.
- Jeigu planuojate pastoti, **iš anksto pasitarkite su gydytoju.**
- Jeigu pastojote, nenutraukite Vocabria vartojimo nepasitarusi su savo gydytoju.

Žindymo laikotarpis
Žindyti **nerekomenduojama** ŽIV infekuotoms moterims, nes per motinos pieną kūdikis gali užsikrėsti ŽIV.

Nežinoma, ar Vocabria tablečių sudėtyje esančios medžiagos patenka į motinos pieną.

Jeigu žindote arba svarstote galimybę žindyti, **turite kuo greičiau pasitarti su gydytoju**.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Vocabria gali sukelti galvos svaigimą ir kitokį šalutinį poveikį, dėl kurio gali sumažėti Jūsų budrumas.

➔ **Vairuoti ir mechanizmų valdyti negalima,** nebent esate įsitikinę, kad vaistas Jūsų nepageidaujamai neveikia.

Svarbi informacija apie kai kurias Vocabria sudėtyje esančias medžiagas
Jeigu gydytojas Jums yra sakęs, kad netoleruojate kokių nors angliavandenių, kreipkitės į jį prieš pradėdami vartoti šį vaistą.

Šio vaisto tabletėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

3. Kaip vartoti Vocabria

Visada vartokite šį vaistą tiksliai, kaip nurodė gydytojas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Vocabria tabletes visada reikia gerti kartu su kitu vaistu ŽIV gydyti (rilpivirino tabletėmis). Turite visada atidžiai laikytis rilipvirino vartojimo instrukcijų. Pakuotės lapelis yra rilpivirino dėžutėje.

Vocabria tablečių dozavimo planas, vėliau injekcijas leidžiant kas mėnesį

Kuris vaistas	**Kada**		
	Pirmasis mėnuo (ne trumpiau kaip 28 dienas)	**2-ą mėnesį po vieno mėnesio gydymo tabletėmis**	**Pradedant nuo 3-čio mėnesio ir vėliau**
Vocabria	30 mg tabletė vieną kartą per parą	600 mg injekcija	400 mg injekcija kas mėnesį
Rilpivirinas	25 mg tabletė vieną kartą per parą	900 mg injekcija	600 mg injekcija kas mėnesį

Vocabria tablečių dozavimo planas, vėliau injekcijas leidžiant kas 2 mėnesius

Kuris vaistas	**Kada**		
	Pirmasis mėnuo (ne trumpiau kaip 28 dienas)	**2-ą ir 3-čią mėnesiais po vieno mėnesio gydymo tabletėmis**	**Pradedant nuo 5-to mėnesio ir vėliau**
Vocabria	30 mg tabletė vieną kartą per parą	600 mg injekcija	600 mg injekcija kas 2 mėnesius
Rilpivirinas	25 mg tabletė vieną kartą per parą	900 mg injekcija	900 mg injekcija kas 2 mėnesius

Pirmą kartą pradėdami gydymą Vocabria, kartu su gydytoju galite nuspręsti pradėti gydymą Vocabria tabletėmis arba iš karto pradėti Vocabria injekcijomis:
Jei nuspręsite pradėti gydymą tabletėmis, gydytojas jums nurodys:

- gerti po vieną Vocabria 30 mg tabletę ir vieną 25 mg rilpivirino tabletę vieną kartą per parą maždaug **vieną mėnesį;**
- vėliau bus leidžiamos **injekcijos kas mėnesį arba kas 2 mėnesius**.

Pirmasis Vocabria ir rilpivirino tablečių vartojimo mėnuo vadinamas vartojimo per burną **įvadiniu laikotarpiu**. Tai leidžia gydytojui įvertinti, ar tinka leisti injekcijas.

Kaip gerti tabletes
Vocabria tabletes reikia nuryti užgeriant nedideliu kiekiu vandens.

Vocabria galima gerti valgant ar be maisto. Tačiau Vocabria vartojant tuo pačiu laiku, kaip ir rilpiviriną, abi tabletes reikia išgerti su maistu.

Jeigu negalite atvykti suleisti Vocabria injekcijos
Jeigu neturite galimybės atvykti suleisti Vocabria injekciją, Jūsų gydytojas gali rekomenduoti vietoj jos gerti Vocabria tabletes arba kitokį ŽIV gydymą tol, kol vėl galėsite atvykti suleisti injekciją.

Antacidiniai vaistai
Antacidiniai vaistai, kuriais gydomas **virškinimo sutrikimas** ir **rėmuo,** gali sustabdyti Vocabria tablečių absorbciją į organizmą ir mažinti jų veiksmingumą.
Antacidinių vaistų negalima vartoti 2 valandas prieš geriant Vocabria tabletę ar mažiausiai 4 valandas po Vocabria tablečių išgėrimo. Pasitarkite su gydytoju, kad gautumėte daugiau patarimų dėl rūgštingumą mažinančių (antacidinių) vaistų vartojimo kartu su Vocabria tabletėmis.

Ką daryti pavartojus per didelę Vocabria dozę
Jeigu išgėrėte per daug Vocabria tablečių, **kreipkitės patarimo į gydytoją arba vaistininką**. Jeigu įmanoma, parodykite jiems Vocabria tablečių buteliuką.

Pamiršus išgerti Vocabria
Jeigu pastebėjote tai per 12 valandų po įprasto Vocabria vartojimo laiko, kiek galima greičiau išgerkite praleistą tabletę. Jeigu pastebėjote tai praėjus 12 valandų, dozę praleiskite, o kitą dozę išgerkite įprastu laiku.
➔ **Negalima vartoti dvigubos dozes,** norint kompensuoti praleistą tabletę.

Jeigu vemiate praėjus mažiau kaip 4 valandoms po Vocabria išgėrimo, išgerkite dar vieną tabletę. Jeigu vemiate praėjus daugiau kaip 4 valandoms po Vocabria išgėrimo, kitos tabletės gerti nereikia iki kitos dozės pagal planą vartojimo laiko.

Nenutraukite Vocabria vartojimo nepasitarę su savo gydytoju
Vartokite Vocabria tol, kol tai daryti rekomenduoja Jūsų gydytojas. Nenutraukite gydymo nepasitarę su gydytoju.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Jeigu pastebėjote kurį nors iš toliau išvardytų simptomų, **nutraukite Vocabria vartojimą ir nedelsdami kreipkitės medicininės pagalbos:**
- rausvos spalvos, neiškilios, į taikinį panašios arba apskritos dėmės ant liemens, dažnai su centre esančiomis pūslėmis, odos lupimasis, burnos, gerklės, nosies, lytinių organų ir akių opos. Prieš atsirandant šiems pavojingiems odos bėrimams, gali pasireikšti karščiavimas ir į gripą panašūs simptomai (Stivenso ir Džonsono sindromas, toksinė epidermio nekrolizė). Tokios pavojingos odos reakcijos yra labai retos (gali pasireikšti **rečiau kaip 1 iš 10 000** asmenų).

Alerginės reakcijos

Vocabria sudėtyje yra kabotegraviro, kuris yra integrazės inhibitorius. Integrazės inhibitoriai, įskaitant kabotegravirą, gali sukelti pavojingą alerginę reakciją, vadinamą padidėjusio jautrumo reakcija. Tokios padidėjusio jautrumo reakcijos yra nedažnos (gali pasireikšti rečiau kaip **1 iš 100** asmenų). Jeigu Jums pasireiškia kuris nors iš toliau išvardytų simptomų:
- odos reakcija (*bėrimas*, *dilgėlinė*);
- aukšta kūno temperatūra (*karščiavimas*);
- energijos stoka (*nuovargis*);
- patinimas, kartais apimantis veidą ar burną (*angioneurozinė edema*), dėl kurio pasunkėja kvėpavimas;
- raumenų ar sąnarių skausmai.

➔ **Iš karto kreipkitės į gydytoją.** Gydytojas gali nuspręsti atlikti tyrimus Jūsų kepenų, inkstų ar kraujo būklei ištirti ir nurodyti Jums nutraukti Vocabria vartojimą.

Labai dažnas šalutinis poveikis

Toks gali pasireikšti **ne rečiau kaip 1 iš 10** asmenų
- galvos skausmas;
- karščio pojūtis (*karščiavimas*).

Dažnas šalutinis poveikis
Toks gali pasireikšti **rečiau kaip 1 iš 10** asmenų
- depresija;
- nerimas;
- nenormalūs sapnai;
- negalėjimas miegoti *(nemiga)*;
- galvos svaigimas;
- blogavimas *(pykinimas)*;
- vėmimas;
- pilvo skausmas;
- dujų kaupimasis virškinimo trakte *(meteorizmas)*;
- viduriavimas;
- išbėrimas;
- raumenų skausmas *(mialgija)*;
- energijos stoka *(nuovargis)*;
- silpnumo jutimas *(astenija)*;
- bendra bloga savijauta *(negalavimas)*;
- kūno masės padidėjimas.

Nedažnas šalutinis poveikis
Toks gali pasireikšti **rečiau kaip 1 iš 100** asmenų
- bandymas nusižudyti ir mintys apie savižudybę (ypač pacientams, kurie anksčiau sirgo depresija ar psichinės sveikatos problemomis);
- alerginė reakcija (*padidėjęs jautrumas*);
- dilgėlinė (*urtikarija*);
- patinimas, kartais apimantis veidą ar burną (*angioneurozinė edema*), sukeliantis kvėpavimo pasunkėjimą;
- mieguistumo jutimas (*somnolencija*);
- kepenų pažaida (požymiai gali būti odos ir akių baltymų pageltimas, apetito nebuvimas, niežulys, pilvo jautrumas, šviesios spalvos išmatos ar neįprastai tamsus šlapimas);
- kepenų rodmenų pokyčiai kraujo tyrimuose (*transaminazių* suaktyvėjimas ar *bilirubino* koncentracijos padidėjimas).

Kitas galimas šalutinis poveikis, kurį gali rodyti kraujo tyrimai
- lipazių (kasoje gaminamos medžiagos) aktyvumo padidėjimas.

Kitas galimas šalutinis poveikis
Vocabria ir rilpiviriną ŽIV gydyti vartojantiems žmonėms gali pasireikšti kitas šalutinis poveikis.

Pankreatitas

Jeigu Jums pasireiškia stiprus pilvo skausmas, tai gali būti kasos uždegimas (pankreatitas).

➔ **Pasakykite gydytojui**, ypač jei skausmas plinta ir stiprėja.

Infekcijos ir uždegimo simptomai

Žmonių, sergančių pažengusia ŽIV infekcija (AIDS), imuninė sistema yra nusilpusi ir yra padidėjusi sunkių infekcinių ligų rizika *(sąlyginai patogeninių mikroorganizmų sukeltos infekcijos)*. Pradėjus tokių žmonių gydymą, imuninė sistema sustiprėja, todėl organizmas pradeda kovoti su infekcijomis. Gali atsirasti infekcijos ir uždegimo simptomų, kuriuos gali sukelti:

- seniai esančios, slaptos infekcijos suaktyvėjimas organizmui pradėjus vėl su ja kovoti;
- imuninės sistemos ataka prieš sveikus organizmo audinius (*autoimuniniai sutrikimai*).

Autoimuninių sutrikimų simptomai gali pasireikšti praėjus daug mėnesių nuo vaistų ŽIV infekcijai gydyti vartojimo pradžios.

Simptomai gali būti:
- **raumenų silpnumas** ir (arba) **raumenų skausmas;**
- **sąnarių skausmas** ar **patinimas;**
- **silpnumas,** prasidedantis rankose ir kojose, plintantis aukštyn link liemens;
- **palpitacijos** ar **drebulys;**
- **pernelyg didelis aktyvumas** (per didelis neramumas ir judėjimas).

Jei pasireiškia koks nors infekcijos ar uždegimo simptomas arba pastebėjote pirmiau išvardytų simptomų:

➔ **apie tai nedelsdami pasakykite savo gydytojui.** Negalima vartoti vaistų infekcijai gydyti, kol to daryti nenurodė gydytojas.

Pranešimas apie šalutinį poveikį
Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba slaugytojui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Vocabria

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant kartono dėžutės ir buteliuko po „*EXP*“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Šio vaisto laikymui specialių temperatūros sąlygų nereikalaujama.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Vocabria sudėtis
Veiklioji medžiaga yra kabotegraviras. Kiekvienoje tabletėje yra 30 mg kabotegraviro.

Pagalbinės medžiagos yra:

Tabletės branduolys
Laktozė monohidratas
Mikrokristalinė celiuliozė (E460)
Hipromeliozė (E464)
Karboksimetilkrakmolo natrio druska
Magnio stearatas

Tabletės plėvelė
Hipromeliozė (E464)
Titano dioksidas (E171)
Makrogolis (E1521)

Vocabria išvaizda ir kiekis pakuotėje
Vocabria plėvele dengtos tabletės yra baltos spalvos, ovalo formos, plėvele dengtos tabletės, kurių vienoje pusėje yra įspaudas „SV CTV“.

Plėvele dengtos tabletės yra tiekiamos buteliukuose su vaikų sunkiai atidaromu uždoriu.

Kiekviename buteliuke yra 30 plėvele dengtų tablečių.

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

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

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 800655004

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 A.E.B.E.
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

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

Hrvatska
ViiV Healthcare BV
Tel: + 385 800787089

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

Ísland
Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000

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

Κύπρος
ViiV Healthcare BV
Τηλ: + 357 80070017

Latvija
ViiV Healthcare BV
Tel: + 371 80205045

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

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

România
ViiV Healthcare BV
Tel: + 40 800672524

Slovenija
ViiV Healthcare BV
Tel: + 386 80688869

Slovenská republika
ViiV Healthcare BV
Tel: + 421 800500589

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

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas {MMMM m. {mėnesio} mėn.}.

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje https://www.ema.europa.eu/

Šis lapelis pateikiamas Europos vaistų agentūros tinklalapyje visomis ES/EEE kalbomis.