

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām. Skatīt 4.8. apakšpunktu par to, kā ziņot par nevēlamām blakusparādībām.

1. 1. ZĀĻU NOSAUKUMS

400 mg

Vocabria 400 mg ilgstošas darbības suspensija injekcijām

600 mg

Vocabria 600 mg ilgstošas darbības suspensija injekcijām

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

400 mg

Katrā flakonā (2 ml) ir 400 mg kabotegravīra (*cabotegravirum*).

600 mg

Katrā flakonā (3 ml) ir 600 mg kabotegravīra (*cabotegravirum*).

Palīgviela ar zināmu iedarbību

400 mg

Katrā flakonā (2 ml) ir 40 mg polisorbāta 20 (E432).

600 mg

Katrā flakonā (3 ml) ir 60 mg polisorbāta 20 (E432).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Ilgstošas darbības suspensija injekcijām.

Balta līdz gaiši sāta suspensija.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Vocabria injekcijas kombinācijā ar rilpivirīna injekcijām indicētas 1. tipa cilvēka imūndeficīta vīrusa (*Human Immunodeficiency Virus type 1*, HIV-1) infekcijas ārstēšanai pieaugušajiem un pusaudžiem (vismaz 12 gadus veciem un ar ķermeņa masu vismaz 35 kg) ar viroloģisku nomākumu (HIV-1 RNS daudzums <50 kopiju/ml), kuri saņem stabilu pretretrovīrusu shēmu, kuriem pašlaik nav vai iepriekš nav bijusi pierādīta vīrusa rezistence un kuriem iepriekš nav bijusi viroloģiska neveiksme, lietojot nenuklozīdu reversās transkriptāzes inhibitoru (NNRTI) un integrāzes inhibitoru (INI) grupas līdzekļus (skatīt 4.2., 4.4. un 5.1. apakšpunktu).

4.2. Devas un lietošanas veids

Vocabria jāparaksta ārstiem, kuriem ir pieredze HIV infekcijas ārstēšanā.

Katra injekcija jāievada veselības aprūpes speciālistam.

Vocabria injekcijas indicētas HIV-1 infekcijas ārstēšanai kombinācijā ar rilpivirīna injekcijām, tāpēc informācija par ieteicamajām devām jāskata rilpivirīna injekciju zāļu informācijā.

Pirms Vocabria injekciju terapijas uzsākšanas veselības aprūpes speciālistiem rūpīgi jāatlasa pacienti, kuri piekrīt ievērot injekciju ievadīšanas grafiku, un jākonsultē pacienti par to, cik svarīgi ir ierasties uz plānotajām zāļu ievadīšanas vizītēm, lai palīdzētu saglabāt vīrusa nomākumu un mazinātu vīrusa atjaunošanās un iespējamās rezistences veidošanās risku gadījumā, ja tiek izlaistas zāļu devas.

Pēc tam, kad pārtraukta Vocabria un rilpivirīna injekciju lietošana, ir būtiski svarīgi sākt izmantot citu pilnīgi nomācošu pretvīrusu shēmu ne vēlāk kā vienu mēnesi pēc pēdējās Vocabria injekcijas, ja šīs zāles lietotas reizi mēnesī, un ne vēlāk kā divus mēnešus pēc pēdējās Vocabria injekcijas, ja šīs zāles lietotas reizi 2 mēnešos (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Veselības aprūpes sniedzējs un pacients var izlemt lietot kabotegravīra tabletes kā perorālu ievadterapiju pirms kabotegravīra injekciju uzsākšanas, lai novērtētu kabotegravīra panesamību (skatīt 1. tabulu), vai sākt uzreiz ar kabotegravīra injekcijām (skatīt 2. tabulā ieteikumus par devām zāļu injicēšanai reizi mēnesī un 3. tabulā ieteikumus par devām zāļu injicēšanai reizi 2 mēnešos).

Devas

Pieaugušie un pusaudži (vismaz 12 gadus veci un ar ķermeņa masu vismaz 35 kg)

Perorālā ievadterapija

Lietojot perorālajā ievadterapijā, perorālā kabotegravīra zāļu forma kopā ar perorālo rilpivirīna zāļu formu jālieto apmēram vienu mēnesi (vismaz 28 dienas), lai novērtētu kabotegravīra un rilpivirīna panesamību (skatīt 4.4. apakšpunktu). Vienreiz dienā jālieto viena 30 mg kabotegravīra tablete kopā ar vienu 25 mg rilpivirīna tableti. Lietojot kopā ar rilpivirīnu, kabotegravīra tabletes jālieto ēdienreizes laikā (skatīt kabotegravīra tablešu zāļu informāciju).

1. tabula. Perorālās ievadterapijas zāļu lietošanas shēma

	PERORĀLĀ IEVADTERAPIJA
Zāles	Viens mēnesis (vismaz 28 dienas), pēc tam sākotnējā injekcija^a
Kabotegravīrs	30 mg reizi dienā
Rilpivirīns	25 mg reizi dienā

^a skatīt 2. tabulā zāļu lietošanas shēmu ikmēneša injekcijām un 3. tabulā lietošanas shēmu, injicējot reizi 2 mēnešos.

Lietošana vienreiz mēnesī

Sākotnējā injekcija (600 mg, kas atbilst 3 ml devai)

Esošās pretretrovīrusu terapijas vai perorālās ievadterapijas pēdējā dienā ieteicamā Vocabria injekciju sākumdeva ir viena 600 mg intramuskulāra injekcija. Vocabria injekcija un rilpivirīna injekcija jāievada dažādās gluteālās injekcijas vietās vienā un tajā pašā vizītē.

Turpmākās injekcijas (400 mg, kas atbilst 2 ml devai)

Turpmāk pēc sākotnējās injekcijas Vocabria injekcijas deva ir viena 400 mg intramuskulāra injekcija vienreiz mēnesī. Vocabria injekcija un rilpivirīna injekcija jāievada dažādās gluteālās injekcijas vietās

vienā un tajā pašā vizītē. Pacienti injekcijas drīkst veikt līdz 7 dienām pirms vai pēc ikmēneša 400 mg injekciju grafikā noteiktās dienas.

2. tabula. Ieteicamā ikmēneša intramuskulāro devu lietošanas shēma

	SĀKOTNĒJĀ INJEKCIJA	TURPMĀKĀS INJEKCIJAS
Zāles	Injekciju kursam jāsākas vai nu ART, vai perorālās ievadterapijas (ja tādu izmanto) pēdējā dienā	Vienu mēnesi pēc sākotnējās injekcijas un reizi mēnesī pēc tam
Vocabria	600 mg	400 mg
Rilpivirīns	900 mg	600 mg

Lietošana reizi 2 mēnešos

Sākotnējās injekcijas – ar viena mēneša starplaiku (600 mg)

Lietotās pretretrovīrusu terapijas vai perorālās ievadterapijas pēdējā dienā ieteicamā Vocabria sākotnējās injekcijas deva ir viena 600 mg intramuskulāra injekcija.

Mēnesi vēlāk jāievada otra Vocabria 600 mg intramuskulārā injekcija. Otru 600 mg sākotnējo injekciju pacientiem drīkst veikt līdz 7 dienām pirms vai pēc plānotās zāļu ievadīšanas dienas.

Vocabria injekcija un rilpivirīna injekcija jāievada dažādās gluteālās injekcijas vietās vienā un tajā pašā vizītē.

Turpmākās injekcijas – ar 2 mēnešu starplaiku (600 mg)

Pēc sākotnējām injekcijām ieteicamā Vocabria turpmāko injekciju deva ir viena 600 mg intramuskulārā injekcija, ko ievada reizi 2 mēnešos. Vocabria injekcija un rilpivirīna injekcija jāievada dažādās gluteālās injekcijas vietās vienā un tajā pašā vizītē. Pacienti injekcijas drīkst veikt līdz 7 dienām pirms vai pēc 600 mg injekciju grafikā noteiktās dienas reizi 2 mēnešos.

3. tabula. Ieteicamā 2 mēnešos ievadāmo intramuskulāro devu lietošanas shēma

	SĀKOTNĒJĀS INJEKCIJAS	TURPMĀKĀS INJEKCIJAS
Zāles	Injekciju kursam jāsākas vai nu ART, vai perorālās ievadterapijas (ja tādu izmanto) pēdējā dienā. Vienu mēnesi vēlāk jāievada otra sākotnējā injekcija	Divus mēnešus pēc pēdējās sākotnējās injekcijas un reizi 2 mēnešos pēc tam
Vocabria	600 mg	600 mg
Rilpivirīns	900 mg	900 mg

Ieteikumi par zāļu lietošanu, pārejot no ikmēneša injekcijām uz injekciju ievadi reizi 2 mēnešos
Pacienti, kuri pāriet no shēmas, kurā turpmākās injekcijas ievada reizi mēnesī, uz shēmu, kurā turpmākās injekcijas ievada reizi 2 mēnešos, jsaņem viena 600 mg kabotegravīra intramuskulāra

injekcija vienu mēnesi pēc pēdējās 400 mg turpmāko injekciju devas, un pēc tam viņiem jālieto 600 mg ik pēc 2 mēnešiem.

Ieteikumi par zāļu lietošanu, pārejot no injekcijām reizi divos mēnešos uz injekciju ievadi reizi mēnesī
Pacientiem, kuri pāriet no shēmas, kurā turpmākās injekcijas ievada reizi divos mēnešos, uz shēmu, kurā turpmākās injekcijas ievada reizi mēnesī, jāsaņem viena 400 mg kabotegravīra intramuskulāra injekcija 2 mēnešus pēc pēdējās 600 mg turpmāko injekciju devas, un pēc tam viņiem jālieto 400 mg reizi mēnesī.

Izlaistas devas

Pacientiem, kuri izlaiduši plānoto injekcijas vizīti, jāveic atkārtotas klīniskas pārbaudes, lai pārliecinātos par to, vai terapijas atsākšana joprojām ir atbilstoša. Ieteikumus par zāļu lietošanu pēc izlaistas injekcijas skatīt 4. un 5. tabulā.

Izlaista ikmēneša injekcija

Ja pacients plāno kavēt paredzēto injekcijas vizīti par vairāk nekā 7 dienām, drīkst izmantot perorālo terapiju (viena 30 mg kabotegravīra tablete un viena 25 mg rilpivirīna tablete vienreiz dienā), lai aizvietotu līdz 2 secīgām ikmēneša injekciju vizītēm. Ir pieejami ierobežoti dati par pāreju uz citām perorāli lietojamām vīrusus pilnībā nomācošām pretretrovīrusu zālēm jeb ART (galvenokārt uz INI grupas līdzekļu bāzes), skatīt 5.1. apakšpunktu. Ja perorālās terapijas ilgums pārsniedz divus mēnešus, ieteicama alternatīva perorālā shēma.

Pirmā perorālās terapijas deva jālieto vienu mēnesi (+/- 7 dienas) pēc pēdējās Vocabria un rilpivirīna injekciju devas. Injekciju lietošana jāatsāk perorālās zāļu lietošanas pabeigšanas dienā, kā ieteikts 4. tabulā.

4. tabula. Ieteikumi par Vocabria injekcijām pēc izlaistām injekcijām vai perorālās terapijas pacientiem, kuriem tiek izmantotas injekcijas reizi mēnesī

Laiks kopš pēdējās injekcijas	Ieteikums
≤2 mēneši:	Cik drīz vien iespējams, jāturpina ievērot grafiku, kad reizi mēnesī ievada 400 mg injekcijas
>2 mēneši:	Pacientam jāatsāk lietot zāles 600 mg devā, un pēc tam jāturpina ievērot grafiku, kad reizi mēnesī ievada 400 mg injekcijas.

Izlaista injekcija, kas jāievada reizi 2 mēnešos

Ja pacients plāno kavēt paredzēto Vocabria injicēšanas vizīti par vairāk nekā 7 dienām, drīkst izmantot perorālo terapiju (viena 30 mg kabotegravīra tablete un viena 25 mg rilpivirīna tablete vienreiz dienā), lai aizvietotu vienu vizīti zāļu injicēšanai reizi divos mēnešos. Ir pieejami ierobežoti dati par pāreju uz citām perorāli lietojamām vīrusus pilnībā nomācošām ART (galvenokārt uz INI grupas līdzekļu bāzes), skatīt 5.1. apakšpunktu. Ja perorālās terapijas ilgums pārsniedz divus mēnešus, ieteicama alternatīva perorālā shēma.

Pirmā perorālās terapijas deva jālieto divus mēnešus (+/- 7 dienas) pēc pēdējām kabotegravīra un rilpivirīna injekciju devām. Injekciju lietošana jāatsāk perorālās zāļu lietošanas pabeigšanas dienā, kā ieteikts 5. tabulā.

5. tabula. Ieteikumi par Vocabria injekciju lietošanu pēc izlaistām injekcijām vai perorālās terapijas pacientiem, kuriem tiek izmantotas injekcijas reizi divos mēnešos

Izlaista injicēšanas vizīte	Laiks kopš pēdējās injekcijas	Ieteikums (visas injekcijas ir 3 ml)
2. injekcija	≤2 mēneši	Cik drīz vien iespējams, jāatsāk lietot 600 mg injekcijas un jāturpina ievērot shēmu, kad zāles injicē reizi 2 mēnešos.
	>2 mēneši	Pacientam jāatsāk lietot 600 mg devu, pēc viena mēneša ievadot otru 600 mg sākotnējo injekciju. Pēc tam jāturpina ievērot shēmu, kad zāles injicē reizi 2 mēnešos.
3. vai vēlāka injekcija	≤3 mēneši	Cik drīz vien iespējams, jāatsāk lietot 600 mg injekcijas un jāturpina ievērot shēmu, kad zāles injicē reizi 2 mēnešos.
	>3 mēneši	Pacientam jāatsāk lietot 600 mg devu, pēc viena mēneša ievadot otru 600 mg sākotnējo injekciju. Pēc tam jāturpina ievērot shēmu, kad zāles injicē reizi 2 mēnešos.

Gados vecāki cilvēki

Gados vecākiem pacientiem deva nav jāpielāgo. Pieejami ierobežoti dati par kabotegravīra lietošanu pacientiem no 65 gadu vecuma (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi

Pacientiem ar viegliem viegliem (kreatinīna klīrenss ≥ 60 līdz < 90 ml/min), vidēji smagiem (kreatinīna klīrenss ≥ 30 līdz < 60 ml/min) vai smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss ≥ 15 līdz < 30 ml/min un netiek veikta dialīze [skatīt 5.2. apakšpunktu]) deva nav jāpielāgo. Kabotegravīrs nav pētīts pacientiem ar nieru slimību terminālā stadijā vai pacientiem, kuri saņem nieru aizstājterapiju. Tā kā kabotegravīrs vairāk nekā 99% apmērā saistās ar olbaltumvielām, nav paredzams, ka dialīze varētu ietekmēt kabotegravīra ekspozīciju. Ja kabotegravīru lieto pacientam, kurš saņem nieru aizstājterapiju, kabotegravīrs jālieto piesardzīgi.

Aknu darbības traucējumi

Pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem (A vai B pakāpe pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) deva nav jāpielāgo. Kabotegravīrs nav pētīts pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem (C pakāpe pēc *Child-Pugh* klasifikācijas, [skatīt 5.2. apakšpunktu]). Ja kabotegravīru lieto pacientam ar smagiem aknu darbības traucējumiem, kabotegravīrs jālieto piesardzīgi.

Pediatriskā populācija

Vocabria drošums un efektivitāte, lietojot bērniem līdz 12 gadu vecumam vai pusaudžiem ar ķermeņa masu < 35 kg, nav pierādīti. Dati nav pieejami.

Lietošanas veids

Intramuskulārai lietošanai. Jāievēro piesardzība, lai izvairītos no nejaušas injicēšanas asinsvadā.

Norādījumus par šo zāļu ievadīšanu skatīt lietošanas instrukcijas punktā "Lietošanas norādījumi". Sagatavojot suspensiju injekcijām, rūpīgi izpildiet šos norādījumus, lai nepieļautu noplūdi.

Vocabria injekcija vienmēr jāievada kombinācijā ar rilpivirīna injekciju. Injekciju secība nav svarīga.

Ievadot Vocabria injekciju, veselības aprūpes speciālistiem jāņem vērā pacienta ķermeņa masas indekss (KMI), lai nodrošinātu, ka adatas garums ir pietiekams, lai sasniegtu sēžas muskuli.

Stingri satveriet flakonu un 10 sekundes enerģiski kratiet. Apgrieziet flakonu otrādi un pārbaudiet, vai ir no jauna izveidojusies suspensija. Tai jāizskatās viendabīgai. Ja suspensija nav viendabīga, atkārtoti sakratiet flakonu. Ir normāli redzēt nelielus gaisa burbulīšus.

Zāles jāinjicē ventrogluteāli (ieteicamais variants) vai dorsogluteāli.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā minētajām palīgvielām.

Lietošana vienlaicīgi ar rifampicīnu, rifapentīnu, karbamazepīnu, okskarbazepīnu, fenitoīnu vai fenobarbitālu (skatīt 4.5. apakšpunktu).

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Rezistences risks pēc ārstēšanas pārtraukšanas

Lai mazinātu vīrusa rezistences risku, ir būtiski sākt citas, pilnīgi nomācošas pretretrovīrusu shēmas lietošanu ne vēlāk kā vienu mēnesi pēc pēdējās Vocabria injekcijas, ja tā deva ievadīta vienreiz mēnesī, un ne vēlāk kā divus mēnešus pēc pēdējās Vocabria injekcijas, ja tā deva ievadīta reizi 2 mēnešos.

Ja rodas aizdomas par virulogisku neveiksmi, pēc iespējas ātrāk jāsāk alternatīvas shēmas lietošana.

Vocabria injekcijas ilgstošās darbības īpašības

Kabotegravīrs atlieku koncentrācijā ilgstoši (līdz 12 mēnešiem vai ilgāk) var saglabāties pacientu sistēmiskajā asinsritē, tāpēc, pārtraucot lietot šīs zāles, ārstiem jāņem vērā Vocabria injekcijai piemītošā ilgstošā darbība (skatīt 4.5., 4.6, 4.7. un 4.9. apakšpunktu).

Ar virulogisku neveiksmi saistītie faktori terapijas sākumā

Pirms ārstēšanas shēmas lietošanas sākuma jāņem vērā daudzfaktoru analīzes rezultāti, kas liecina, ka ar palielinātu virulogiskas neveiksmes risku var būt saistīta vismaz divu turpmāk minēto faktoru kombinācija terapijas sākumā: arhivētas rīlpivirīna rezistences mutācijas, A6/A1 apakštipa HIV-1 vai $\text{KMI} \geq 30 \text{ kg/m}^2$. Pieejamie dati liecina, ka virulogiska neveiksme rodas biežāk, ja šie pacienti tiek ārstēti saskaņā ar lietošanas shēmu, injicējot reizi 2 mēnešos, salīdzinot ar ikmēneša injekciju shēmu. Piesardzība jāievēro pacientiem ar $\text{KMI} \geq 30 \text{ kg/m}^2$ vai A6/A1 apakštipa HIV-1 infekciju, kuriem ir nepilnīga vai nezināma ārstēšanas anamnēze un pirms terapijas nav veiktas rezistences analīzes (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Smagas ādas reakcijas (*severe cutaneous adverse reactions, SCAR*)

Ļoti reti saistībā ar kabotegravīra terapiju ir ziņots par smagām ādas reakcijām - Stīvensa-Džonsona sindromu (SJS) un toksisku epidermas nekrolīzi (TEN), kuras var būt bīstamas dzīvībai vai letālas.

Zāļu parakstīšanas laikā pacienti jāinformē par pazīmēm un simptomiem un stingri jāuzrauga ādas reakcijas. Ja rodas šādu reakciju pazīmes un simptomi, nekavējoties jāpārtrauc kabotegravīra lietošana un jāapsver ārstēšana ar citām piemērotām zālēm. Ja kabotegravīra lietošanas laikā pacientam ir attīstījusies smaga reakcija, piemēram, SJS vai TEN, ārstēšanu ar kabotegravīru šim pacientam nekad nedrīkst atsākt.

Paaugstinātas jutības reakcijas

Saistībā ar integrāzes inhibitoriem, arī kabotegravīru, ir ziņots par paaugstinātas jutības reakcijām. Šādām reakcijām bija raksturīgi izsitumi, konstitucionālas atrades un dažkārt orgānu disfunkcija, arī aknu bojājums. Nekavējoties jāpārtrauc Vocabria un citu aizdomīgo zāļu lietošana, ja rodas

paaugstinātas jutības pazīmes vai simptomi (tai skaitā, bet ne tikai smagi izsitumi vai izsitumi kopā ar drudzi, slikta vispārējā pašsajūta, nogurums, muskuļu vai locītavu sāpes, pūšļi, bojājumi mutes dobumā, konjunktivīts, sejas tūska, hepatīts, eozinofīlija vai angioedēma). Jāuzrauga klīniskais stāvoklis, tai skaitā aknu aminotransferāzes, un jāsāk atbilstoša terapija (skatīt 4.2. apakšpunktu, “Vocabria injekcijas ilgstošās darbības īpašības”, kā arī 4.8. un 5.1. apakšpunktus).

Hepatotoksicitāte

Ierobežotam skaitam pacientu ar iepriekš bijušu aknu slimību vai bez tās, kuri saņēmuši Vocabria, ir novērota hepatotoksicitāte (skatīt 4.8. apakšpunktu). Klīniskajos pētījumos izmantoja kabotegravīra perorālu ievadterapiju, lai palīdzētu identificēt pacientus, kuriem varētu būt hepatotoksicitātes risks. Ja ir aizdomas par hepatotoksicitāti, ieteicams uzraudzīt aknu bioķīmiskos rādītājus un pārtraukt terapiju ar Vocabria (skatīt “Vocabria injekcijas ilgstošās darbības īpašības”).

HBV/HCV koinfekcija

Pacienti ar B hepatīta koinfekciju netika iekļauti Vocabria pētījumos. Pacientiem ar B hepatīta koinfekciju nav ieteicams uzsākt Vocabria lietošanu. Ārstiem jāņem vērā pašreizējās vadlīnijas par HIV infekcijas ārstēšanu pacientiem ar B vīrushepatīta koinfekciju. Pieejami ierobežoti dati par pacientiem ar C hepatīta koinfekciju. Pacientiem ar C hepatīta koinfekciju ieteicams uzraudzīt aknu darbības rādītājus.

Mijiedarbība ar zālēm

Jāievēro piesardzība, parakstot Vocabria injekcijas lietošanai kopā ar zālēm, kas var samazināt to iedarbību (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Vocabria injekcijas nav ieteicams lietot vienlaicīgi ar rifabutīnu (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Imūnās sistēmas reaktivācijas sindroms

Ar HIV inficētiem pacientiem, kuriem kombinētās pretretrovīrusu terapijas (*combination antiretroviral therapy*, CART) uzsākšanas laikā ir smags imūndeficīts, var rasties iekaisuma reakcija pret asimptomātiskiem vai organismā saglabājušies oportūnistiskiem patogēniem un izraisīt smagu klīnisko stāvokli vai simptomu pastiprināšanos. Parasti šādas reakcijas novērotas dažu pirmo nedēļu vai mēnešu laikā pēc CART uzsākšanas. Atbilstoši piemēri ir citomegalovīrusa retinīts, ģeneralizētas un/vai fokālas mikobaktēriju infekcijas un *Pneumocystis jirovecii* pneimonija. Jāizvērtē jebkuri iekaisuma simptomi un, ja nepieciešams, jāuzsāk ārstēšana. Imūnās sistēmas reaktivācijas gadījumā ziņots arī par autoimūniem traucējumiem (piemēram, Greivsa slimību un autoimūnu hepatītu), taču ziņotais laiks līdz sākumam variē, un šie notikumi var rasties arī daudzus mēnešus pēc ārstēšanas uzsākšanas.

Oportūnistiskas infekcijas

Pacienti jāinformē, ka ar Vocabria vai jebkuru citu pretretrovīrusu terapiju nevar izārstēt HIV infekciju un ka viņiem joprojām var rasties oportūnistiskas infekcijas un citas HIV infekcijas komplikācijas. Tāpēc pacientiem jāpaliek tādu ārstu rūpīgā klīniskā uzraudzībā, kuriem ir pieredze šādu ar HIV saistītu slimību ārstēšanā.

Palīgvielas

Šīs zāles satur polisorbātu 20 (skatīt 2. punktu), kas var izraisīt alerģiskas reakcijas.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Vocabria injekcijas kombinācijā ar rilpivirīna injekcijām ir indicētas HIV-1 infekcijas ārstēšanai, tāpēc informācija par saistīto mijiedarbību ir jāskata rilpivirīna injekciju zāļu informācijā.

Citu zāļu ietekme uz kabotegravīra farmakokinētiku

Kabotegravīru primāri metabolizē uridīna difosfāta glikuronoziltransferāze (UGT) 1A1 un - mazākā mērā - UGT1A9. Paredzams, ka zāles, kas ir spēcīgi UGT1A1 vai UGT1A9 induktori, pazemina kabotegravīra koncentrāciju plazmā, kā rezultātā mazinās šo zāļu efektivitāte (skatīt 4.3. apakšpunktu un tālāk esošo 6. tabulu). Cilvēkiem ar vāju UGT1A1 metabolismu un maksimālu klīnisku UGT1A1 inhibīciju perorāli lietota kabotegravīra vidējais AUC, $C_{\max}$ un C_{τ} palielinās līdz pat 1,5 reizēm. UGT1A1 inhibitora ietekme var būt izteikta nedaudz stiprāk, taču, ņemot vērā kabotegravīra drošuma rezervi, nav gaidāms, ka šī pastiprināšanās varētu būt klīniski būtiska. Tādēļ UGT1A1 inhibitoru (piemēram, atazanavīra, erlotiniba, sorafeniba) klātbūtnē Vocabria devu pielāgošana netiek ieteikta.

Kabotegravīrs ir P-glikoproteīna (P-gp) un krūts vēža rezistences proteīna (*breast cancer resistance protein*, BCRP) substrāts, taču tā augstās permeabilitātes dēļ nav paredzama izmainīta uzsūkšanās, ja to lieto vienlaicīgi ar P-gp vai BCRP inhibitoriem.

Kabotegravīra ietekme uz citu zāļu farmakokinētiku

In vivo kabotegravīrs neietekmēja midazolāmu, kas ir citohroma P450 (CYP) 3A4 zonde. *In vitro* kabotegravīrs neinducēja CYP1A2, CYP2B6 vai CYP3A4.

In vitro kabotegravīrs inhibēja organisko anjonu transporta olbaltumvielas (OAT) 1 ($IC_{50}=0,81 \mu M$) un OAT3 ($IC_{50}=0,41 \mu M$). Tāpēc ieteicams ievērot piesardzību, ja kabotegravīru lieto vienlaicīgi ar šaura terapeitiskā indeksa OAT1/3 substrāta zālēm (piem., metotreksātu).

Vocabria un rilpivirīna injekcijas ir paredzēts lietot kā pilnīgu shēmu HIV-1 infekcijas ārstēšanai, un tās nedrīkst lietot kopā ar citām pretretrovīrusu zālēm HIV infekcijas ārstēšanai. Gadījumam, ja Vocabria un rilpivirīna injekciju lietošana tiek pārtraukta un ir nepieciešams uzsākt alternatīvu pretvīrusu terapiju, tiek sniegta šāda informācija par zāļu mijiedarbību ar citām pretretrovīrusu zālēm (skatīt 4.4. apakšpunktu). Pamatojoties uz *in vitro* un klīniski novēroto zāļu mijiedarbības profilu, kabotegravīram nav paredzama spēja izmainīt citu pretretrovīrusu zāļu, tai skaitā proteāzes inhibitoru, nukleozīdu reversās transkriptāzes inhibitoru, ne-nukleozīdu reversās transkriptāzes inhibitoru, integrāzes inhibitoru, iekļuves inhibitoru vai ibalizumaba koncentrāciju.

Zāļu mijiedarbības pētījumi ar kabotegravīra injekcijām nav veikti. 6. tabulā sniegtie zāļu mijiedarbības dati ir iegūti no pētījumiem ar perorālo kabotegravīru (pieaugums norādīts kā “↑”, samazinājums - kā “↓”, izmaiņu neesamība - kā “↔”, laukums zem koncentrācijas-laika līknes - kā “AUC”, maksimālā novērotā koncentrācija - kā “ $C_{\max}$ ”, koncentrācija zāļu lietošanas intervāla beigās - kā “ C_{τ} ”).

6. tabula. Zāļu mijiedarbība

Zāles pa terapijas nozarēm	Mijiedarbība Ģeometriskās vidējās izmaiņas (%)	Ieteikumi attiecībā uz vienlaicīgu lietošanu
<i>HIV-1 pretvīrusu zāles</i>		
Ne-nukleozīdu reversās transkriptāzes inhibitori: Etravirīns	Kabotegravīrs ↔ AUC ↑ 1% C _{max} ↑ 4% C _t ↔ 0%	Etravirīns būtiski nemainīja kabotegravīra koncentrāciju plazmā. Uzsākot injekcijas pēc etravirīna lietošanas, Vocabria deva nav jāpielāgo.
Ne-nukleozīdu reversās transkriptāzes inhibitori: Rilpivirīns	Kabotegravīrs ↔ AUC ↑ 12% C _{max} ↑ 5% C _t ↑ 14% Rilpivirīns ↔ AUC ↓ 1% C _{max} ↓ 4% C _t ↓ 8%	Rilpivirīns būtiski nemainīja kabotegravīra koncentrāciju plazmā. Lietojot vienlaicīgi ar rilpivirīnu, Vocabria injekciju deva nav jāpielāgo.
<i>Pretkrampju līdzekļi</i>		
Karbamazepīns Okskarbazepīns Fenitoīns Fenobarbitāls	Kabotegravīrs ↓	Metabolisma induktori var būtiski pazemināt kabotegravīra koncentrāciju plazmā. Vienlaicīga lietošana ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).
<i>Pretmikobaktēriju līdzekļi</i>		
Rifampicīns	Kabotegravīrs ↓ AUC ↓ 59% C _{max} ↓ 6%	Rifampicīns būtiski pazemināja kabotegravīra koncentrāciju plazmā, kā rezultātā var tikt zaudēts terapeitiskais efekts. Ieteikumi par devām Vocabria un rifampicīna vienlaicīgas lietošanas gadījumā nav izstrādāti, un Vocabria un rifampicīna vienlaicīga lietošana ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).
Rifapentīns	Kabotegravīrs ↓	Rifapentīns var būtiski pazemināt kabotegravīra koncentrāciju plazmā. Vienlaicīga lietošana ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).
Rifabutīns	Kabotegravīrs ↓ AUC ↓ 21% C _{max} ↓ 17% C _t ↓ 26%	Rifabutīns var pazemināt kabotegravīra koncentrāciju plazmā. No vienlaicīgas lietošanas jāizvairās.
<i>Perorālie kontraceptīvie līdzekļi</i>		
Etinilestradiols (EE) un levonorgestrels (LNG)	EE ↔ AUC ↑ 2% C _{max} ↓ 8% C _t ↔ 0% LNG ↔ AUC ↑ 12% C _{max} ↑ 5% C _t ↑ 7%	Kabotegravīrs neizraisīja klīniski nozīmīgas etinilestradiola un levonorgestrela koncentrācijas izmaiņas plazmā. Lietojot vienlaicīgi ar Vocabria, perorālo kontraceptīvo līdzekļu deva nav jāpielāgo.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Dati par kabotegravīra lietošanu sievietēm grūtniecības laikā ir ierobežoti. Vocabria ietekme uz cilvēka grūtniecību nav zināma.

Kabotegravīrs nebija teratogēns pētījumos ar grūsnām žurku un trušu mātītēm, taču, iedarbībai pārsniedzot terapeitisko devu, konstatēta reproduktīvā toksicitāte dzīvniekiem (skatīt 5.3. apakšpunktu). Šo atražu nozīmīgums attiecībā uz cilvēka grūtniecību nav zināms.

Vocabria injekcijas nav ieteicams lietot grūtniecības laikā, ja vien paredzamais ieguvums nepārsniedz iespējamo risku auglim.

Kabotegravīrs ir konstatēts sistēmiskajā asinsritē līdz 12 mēnešiem vai ilgāku laiku pēc injekcijas (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Barošana ar krūti

Pamatojoties uz datiem, kas iegūti ar dzīvniekiem, paredzams, ka kabotegravīrs izdalīsies cilvēka pienā, taču cilvēkiem tas nav apstiprināts. Kabotegravīrs var būt konstatējams cilvēka pienā līdz 12 mēnešiem vai ilgāku laiku pēc pēdējās kabotegravīra injekcijas.

Sievietēm ar HIV nav ieteicams barot bērnu ar krūti, lai izvairītos no HIV transmisijas.

Fertilitāte

Datu par kabotegravīra ietekmi uz vīriešu vai sieviešu fertilitāti nav. Pētījumi ar dzīvniekiem nelielina, ka kabotegravīram piemistu ietekme uz vīriešu vai sieviešu auglību (skatīt 5.3. apakšpunktu).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportīdzekļus un apkalpot mehānismus

Pacienti jāinformē, ka Vocabria injekciju terapijas laikā ir ziņots par reiboni, nogurumu un miegainību. Domājot par pacienta spēju vadīt transportlīdzekļus vai apkalpot mehānismus, ir jāņem vērā pacienta klīniskais stāvoklis un Vocabria injekciju nevēlamo blakusparādību profils.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Biežākās ziņotās nevēlamās blakusparādības (NB) bija reakcijas injekcijas vietā, galvassāpes un drudzis⁵.

Saistībā ar kabotegravīra terapiju ir ziņots par tādām SCAR kā SJS un TEN (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Identificētās kabotegravīra vai rilpivirīna NB ir minētas 7. tabulā atkarībā no orgānu sistēmu klasifikācijas un biežuma. Biežums definēts šādi: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$), reti ($\geq 1/10\,000$ līdz $< 1/1000$), ļoti reti ($< 1/10\,000$).

7. tabula. Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā¹

MedDRA orgānu sistēmu klasifikācija (OSK)	Biežuma kategorija	Vocabria + rilpivirīna shēmas NB
Imūnās sistēmas traucējumi	Retāk	Paaugstināta jutība*
Psihiskie traucējumi	Bieži	Depresija Trauksme Patoloģiski sapņi Bezmiegs
	Retāk	Pašnāvības mēģinājums; domas par pašnāvību (īpaši pacientiem, kuriem iepriekš anamnēzē bijusi psihiska slimība)
Nervu sistēmas traucējumi	Ļoti bieži	Galvassāpes
	Bieži	Reibonis
	Retāk	Miegainība Vazovagālas reakcijas (kā reakcija uz injekcijām)
Kuņģa un zarnu trakta traucējumi	Bieži	Slikta dūša Vemšana Sāpes vēderā ² Meteorisms Caureja
Aknu un žults izvades sistēmas traucējumi	Retāk	Hepatotoksicitāte
Ādas un zemādas audu bojājumi	Bieži	Izsitumi ³
	Retāk	Nātrene* Angioedēma*
	Ļoti reti	Stīvensa-Džonsona sindroms*, toksiska epidermas nekrolīze*
Skeleta, muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	Bieži	Mialģija
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Ļoti bieži	Reakcijas injekcijas vietā (sāpes ⁴ un diskomforts, mezgliņš, sacietējums) Drudzis ⁵
	Bieži	Reakcijas injekcijas vietā (pietūkums, eritēma, nieze, asinsizplūdums, siltuma sajūta, hematoma) Nogurums Astēnija Slikta vispārējā pašsajūta
	Retāk	Reakcijas injekcijas vietā (celulīts, abscess, anestēzija, asiņošana, krāsas izmaiņas)
Izmeklējumi	Bieži	Ķermeņa masas palielināšanās
	Retāk	Paaugstināts transamināžu līmenis Paaugstināts bilirubīna līmenis asinīs

¹ Norādes par atklāto NB biežumu ir balstītas uz visiem ziņotajiem blakusparādību gadījumiem, nevis tikai tiem gadījumiem, kurus pētnieks atzinis par iespējami saistītiem ar zāļu lietošanu.

² Sāpes vēderā ietver šādus MedDRA vēlamos grupētos terminus - sāpes vēderā, sāpes vēdera augšējā daļā.

³ Izsitumi ietver šādus MedDRA vēlamos grupētos terminus - izsitumus, eritematozus izsitumus, ģeneralizētus izsitumus, makulozus izsitumus, makulopapulozus izsitumus, masaliņveida izsitumus, papulozus izsitumus, niezošus izsitumus.

⁴ Reti var izraisīt īslaicīgus gaitas traucējumus.

⁵ Drudzis ietver šādus MedDRA vēlamos grupētos terminus - karstuma sajūtu, paaugstinātu ķermeņa temperatūru. Par lielāko daļu drudža gadījumu tika ziņots nedēļas laikā pēc injekcijas.

* Skatīt 4.4. apakšpunktu.

Kopējais drošuma profils pētījuma FLAIR 96. nedēļā un 124. nedēļā atbilda 48. nedēļā novērotajam, un jaunas drošuma atrades netika identificētas. Pētījuma FLAIR pagarinājuma fāzē pēc Vocabria un rilpivirīna injekciju shēmas uzsākšanas bez perorālās ievadterapijas perioda jaunas drošuma problēmas netika identificētas (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Lokālas reakcijas injekcijas vietā (RIV)

Līdz 1% pētāmo personu Vocabria un rilpivirīna kombinācijas lietošana tika pārtraukta RIV dēļ. Lietojot reizi mēnesī, līdz 84% pētāmo personu ziņoja par reakcijām injekcijas vietā; no 30393 injekcijām tika ziņots par 6815 RIV. Lietojot reizi 2 mēnešos, 76% pētāmo personu ziņoja par reakcijām injekcijas vietā; no 8470 injekcijām tika ziņots par 2507 RIV.

Šīs reakcijas parasti bija vieglas (1. pakāpe, 70-75% pētāmo personu) vai vidēji smagas (2. pakāpe, 27-36% pētāmo personu). 3-4% pētāmo personu radās smagas (3. pakāpes) RIV. Kopumā RIV ilguma mediāna bija 3 dienas. Tādu pētāmo personu procentuālais daudzums, kuras ziņoja par RIV, laika gaitā samazinājās.

Ķermeņa masas palielināšanās

Pētījumos FLAIR un ATLAS 48. nedēļas laika punktā ķermeņa masas pieauguma mediāna pētāmajām personām, kuras saņēma Vocabria un rilpivirīna kombināciju, bija 1,5 kg, bet pētāmajām personām, kurām tika turpināta pašreizējā pretretrovīrusu terapija (PPT), ķermeņa masas pieauguma mediāna bija 1 kg (apvienotā analīze). Vērtējot pētījumus FLAIR un ATLAS atsevišķi, ķermeņa masas pieauguma mediāna Vocabria un rilpivirīna kombinācijas grupās bija attiecīgi 1,3 kg un 1,8 kg, bet PPT grupās tā bija attiecīgi 1,5 kg un 0,3 kg.

Pētījumā ATLAS-2M 48. nedēļas laika punktā ķermeņa masas pieauguma mediāna gan grupā, kurā Vocabria un rilpivirīna kombināciju lietoja reizi mēnesī, gan grupā, kurā šīs zāles lietoja reizi 2 mēnešos, bija 1,0 kg.

Laboratoriski nosakāmo bioķīmisko rādītāju izmaiņas

Lietojot Vocabria un rilpivirīna kombināciju, novērots neprogresējošs neliels kopējā bilirubīna daudzuma pieaugums (bez klīniskas dzeltes). Šīs izmaiņas netiek uzskatītas par klīniski nozīmīgām, jo tās, domājams, atspoguļo kabotegravīra un nekonjugētā bilirubīna konkurenci attiecībā uz kopējo klīrensa ceļu (UGT1A1).

Klīnisko pētījumu laikā pētāmajām personām, kuras saņēma Vocabria un rilpivirīna kombināciju, novērots paaugstināts transamināžu (AlAT/AsAT) līmenis. Šāds paaugstināts līmenis pamatā bija saistīts ar akūtu vīrushepatītu. Dažām pētāmajām personām, kuras saņēma perorālo terapiju, bija paaugstināts transamināžu līmenis, kas bija saistīts ar aizdomām par hepatotoksicitāti, kas saistīta ar zālēm; pārtraucot zāļu lietošanu, šīs pārmaiņas bija atgriezeniskas (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Vocabria un rilpivirīna klīniskajos pētījumos tika novērots paaugstināts lipāžu līmenis; lipāzes līmeņa 3. un 4. pakāpes paaugstināšanās, lietojot Vocabria un rilpivirīna kombināciju, radās biežāk nekā PPT grupās. Šajos paaugstināšanās gadījumos simptomu parasti nebija, un to dēļ Vocabria un rilpivirīna kombinācijas lietošana netika pārtraukta. Pētījumā ATLAS-2M tika ziņots par vienu letālu pankreatīta gadījumu ar lipāzes līmeņa 4. pakāpes paaugstināšanos un jaucējfaktoriem (tai skaitā pankreatītu anamnēzē), un šai gadījumā nevarēja izslēgt iespējamu cēlonisku saistību ar injekciju shēmu.

Pediatriskā populācija

Pamatojoties uz pētījuma MOCHA (IMPAACT 2017) 16. nedēļā (1. grupa, n=30) un 24. nedēļā (2. grupa, n=144) notikušās analīzes laikā iegūtajiem datiem, nav atklātas jaunas drošuma problēmas pusaudžiem (vismaz 12 gadus veciem un ar ķermeņa masu vismaz 35 kg), salīdzinot ar pieaugušajiem pierādīto drošuma profilu.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Īpašas terapijas Vocabria pārdozēšanas gadījumā nav. Ja nepieciešams, pacientam pārdozēšanas gadījumā jānodrošina atbalstoša ārstēšana ar atbilstošu uzraudzību.

Zināms, ka kabotegravīrs izteikti saistās ar plazmas olbaltumvielām, tāpēc maz ticams, ka dialīze varētu palīdzēt izvadīt šīs zāles no organisma. Īstenojot ārstēšanu Vocabria injekciju pārdozēšanas gadījumā, jāņem vērā šo zāļu ilgstošā darbība pēc injekcijas.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: sistēmiski lietojamie pretvīrusu līdzekļi, integrāzes inhibitori, ATK kods: J05AJ04.

Darbības mehānisms

Kabotegravīrs inhibē HIV integrāzi, saistoties pie integrāzes aktīvā centra un bloķējot retrovīrusu dezoksiribonukleīnskābes (DNS) integrēšanas pavadiena pārnesšanas soli, kas ir būtiski nepieciešams HIV replikācijas cikla norisei.

Farmakodinamiskā iedarbība

Pretvīrusu aktivitāte šūnu kultūrā

Kabotegravīrs uzrādīja pretvīrusu aktivitāti pret laboratorijā kultivētiem savvaļas tipa HIV-1 celmiem, un vidējā kabotegravīra koncentrācija, kāda bija nepieciešama, lai par 50 procentiem samazinātu vīrusu replikāciju (EC_{50}), bija 0,22 nM perifērisko asiņu mononukleārajās šūnās (*peripheral blood mononuclear cells*, PBMC), 0,74 nM 293T šūnās un 0,57 nM MT-4 šūnās. Šūnu kultūrā kabotegravīrs uzrādīja pretvīrusu aktivitāti pret 24 HIV-1 klīnisko izolātu paneli (pa trim katrā grupā - A, B, C, D, E, F un G no M klastera un 3 O grupā), un EC_{50} vērtības attiecībā pret HIV-1 variēja no 0,02 nM līdz 1,06 nM. Kabotegravīra EC_{50} vērtības pret trim HIV-2 klīniskajiem izolātiem variēja no 0,10 nM līdz 0,14 nM. Klīniskie dati par pacientiem ar HIV-2 infekciju nav pieejami.

Pretvīrusu aktivitāte kombinācijā ar citām zālēm

Nevienām zālēm ar piemītošu aktivitāti pret HIV nebija raksturīga antagonistiska darbība pret kabotegravīra pretvīrusu aktivitāti (*in vitro* novērtējumi veikti kombinācijā ar rilpivirīnu, lamivudīnu, tenofoviru un emtricitabīnu).

Rezistence in vitro

Izolēšana no savvaļas tipa HIV-1 un aktivitāte pret rezistentajiem celmiem: vīrusi ar >10-kārtīgu kabotegravīra EC_{50} vērtības pieaugumu celma IIB 112. dienas pasāžā netika konstatēti. Pēc savvaļas tipa HIV-1 (ar T124A polimorfismu) pasāžām kabotegravīra klātbūtnē radās šādas integrāzes (IN) mutācijas: Q146L (izmaiņu kārtu [IK] diapazons: 1,3-4,6), S153Y (IK diapazons: 2,8-8,4) un I162M (IK: 2,8). Kā minēts iepriekš, T124A noteikšana norāda uz iepriekš esoša retāk sastopama varianta selekciju, un jutīgums pret kabotegravīru neatšķiras. Kabotegravīra 6,4 nM klātbūtnē līdz 56. dienai kultivējot savvaļas tipa HIV-1 NL-432, nebija konstatējama nevienas aminoskābes substitūcijas selekcija integrāzes reģionā.

Sarp multipliem mutantiem lielākās IK tika novērotas mutantiem, kas ietvēra Q148K vai Q148R. E138K/Q148H izraisīja jutīguma pret kabotegravīru 0,92-kārtīgu samazinājumu, bet E138K/Q148R izraisīja jutīguma 12-kārtīgu samazinājumu, un E138K/Q148K izraisīja 81-kārtīgu jutīguma pret kabotegravīru samazinājumu. G140C/Q148R un G140S/Q148R izraisīja attiecīgi 22- un 12-kārtīgu jutīguma pret kabotegravīru samazinājumu. Lai gan N155H nemainīja jutīgumu pret kabotegravīru, N155H/Q148R izraisīja jutīguma pret kabotegravīru 61-kārtīgu samazinājumu. Citi multipli mutanti, kas izraisīja IK robežās no 5 līdz 10, ir šādi: T66K/L74M (IK=6,3), G140S/Q148K (IK=5,6), G140S/Q148H (IK=6,1) un E92Q/N155H (IK=5,3).

Rezistence in vivo

Tādu pētāmo personu skaits, kuras atbilda apstiprinātas viroloģiskas neveiksmes (AVN) kritērijiem, FLAIR un ATLAS apvienotajos pētījumos bija mazs. Apvienotajā analīzē bija 7 AVN gadījumi kabotegravīra un rilpivirīna kombinācijas grupā (7/591, 1,2%) un 7 AVN gadījumi, lietojot esošo pretretrovīrusu shēmu (7/591, 1,2%). Trijos AVN gadījumos kabotegravīra un rilpivirīna kombinācijas grupā FLAIR pētījumā, par kuriem bija dati par rezistenci, bija A1 apakštips. Turklāt 2 no 3 AVN gadījumiem bija terapijas laikā radusies substitūcija Q148R, kas saistīta ar rezistenci pret integrāzes inhibitoriem, bet vienā no trim gadījumiem bija G140R ar samazinātu fenotipisko jutīgumu pret kabotegravīru. Visos 3 AVN gadījumos bija konstatējama viena ar rezistenci pret rilpivirīnu saistīta substitūcija: K101E, E138E/A/K/T vai E138K, un divos no trim gadījumiem bija samazināts fenotipiskais jutīgums pret rilpivirīnu. 3 AVN gadījumos ATLAS pētījumā bija A, A1 un AG apakštips. Vienā no trim AVN gadījumiem neveiksmes brīdī bija konstatējama ar rezistenci pret INI saistīta substitūcija N155H un bija vērojams samazināts jutīgums pret kabotegravīru. Visos trijos AVN gadījumos bija konstatējama viena ar rezistenci pret rilpivirīnu saistīta substitūcija: E138A, E138E/K vai E138K, un bija vērojams samazināts fenotipiskais jutīgums pret rilpivirīnu. Divos no šiem trim AVN gadījumiem neveiksmes brīdī konstatējamās ar rezistenci pret rilpivirīnu saistītās substitūcijas bija vērojamas arī sākuma brīdī PBMC HIV-1 DNS. Septiņos AVN gadījumos (FLAIR) ne reizi nebija saņemta injekcija.

Ar rezistenci pret ilgstošas darbības kabotegravīra injekcijām saistītās substitūcijas, kas novērotas ATLAS un FLAIR pētījumos (apvienoti dati), bija G140R (n=1), Q148R (n=2) un N155H (n=1).

ATLAS-2M pētījumā AVN kritērijiem laikā līdz 48. nedēļai atbilda 10 pētāmās personas: 8 pētāmās personas (1,5%) grupā, kura zāles saņēma reizi astoņās nedēļās (Q8W grupā) un 2 pētāmās personas (0,4%) grupā, kura zāles saņēma reizi četrās nedēļās (Q4W grupā). Astoņām pētāmajām personām AVN kritērijiem atbilstošs stāvoklis bija radies 24. nedēļas laika punktā vai pirms tā.

Pētījuma sākumā Q8W grupā 5 pētāmajām personām bija ar rezistenci pret rilpivirīnu saistītas mutācijas Y181Y/C + H221H/Y, Y188Y/F/H/L, Y188L, E138A vai E138E/A, un 1 pētāmajai personai bija rezistences pret kabotegravīru mutācija G140G/R (papildus iepriekš minētajai mutācijai Y188Y/F/H/L, kas saistīta ar rezistenci pret rilpivirīnu). Aizdomu par viruoloģisku neveiksmi (*suspected virological failure*, SVF) laika punktā Q8W grupā 6 pētāmajām personām bija ar rezistenci pret rilpivirīnu saistītas mutācijas, un 2 pētāmajām personām bija konstatējama arī K101E pievienošanās, bet 1 pētāmajai personai - arī E138E/K pievienošanās laikā no pētījuma sākuma līdz SVF laika punktam. Rilpivirīna IK virs bioloģiskās robežvērtības bija 7 pētāmajām personām un variēja no 2,4 līdz 15. Piecām no 6 pētāmajām personām ar substitūciju, kas saistīta ar rezistenci pret rilpivirīnu, bija arī ar rezistenci pret integrāzes pārnese inhibitoriem (INSTI) saistīta substitūcija, N155H (2); Q148R; Q148Q/R+N155N/H (n=2). INSTI substitūcija L74I tika novērota 4 no šīm 7 pētāmajām personām. Vienai pētāmajai personai bija neveiksmīgs integrāzes genotipa un fenotipa tests, un vēl vienai pētāmajai personai nebija pieejams kabotegravīra fenotipiskās noteikšanas rezultāts. IK pētāmajām personām Q8W grupā variēja no 0,6 līdz 9,1 attiecībā uz kabotegravīru, no 0,8 līdz 2,2 attiecībā uz dolutegravīru un no 0,8 līdz 1,7 attiecībā uz biktegravīru.

Q4W grupā nevienai pētāmajai personai pētījuma sākumā nebija konstatējama neviena substitūcija, kas būtu saistīta ar rezistenci pret rilpivirīnu vai INSTI. Vienai pētāmajai personai bija NNRTI substitūcija G190Q kombinācijā ar NNRTI polimorfismu V189I. SVF laika punktā vienai pētāmajai personai bija terapijas laikā radušās ar rezistenci pret rilpivirīnu saistītas mutācijas K101E + M230L, bet vēl vienai pētāmajai personai bija saglabājušās NNRTI substitūcijas G190Q + V189I NNRTI un

bija konstatējama V179V/I pievienošanās. Abām pētāmajām personām bija konstatējams samazināts fenotipiskais jutīgums pret rilpivirīnu. Abām pētāmajām personām bija arī ar rezistenci pret INSTI saistītas mutācijas Q148R + E138E/K vai N155N/H SVF laikā, un 1 pētāmajai personai bija samazināts jutīgums pret kabotegravīru. Nevienai pētāmajai personai nebija INSTI substitūcijas L74I. IK pētāmajām personām Q4W grupā bija 1,8 un 4,6 attiecībā uz kabotegravīru, 1,0 un 1,4 attiecībā uz dolutegravīru un 1,1 un 1,5 attiecībā uz biktegravīru.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Pieaugušie

Kabotegravīra un rilpivirīna kombinācijas efektivitāte vērtēta divos randomizētos, daudzcentru, ar aktīvu līdzekli kontrolētos, paralēlu grupu, nemaskētos vismaz līdzvērtīga efekta 3. fāzes pētījumos FLAIR (pētījums 201584) un ATLAS (pētījums 201585). Primārā analīze tika veikta pēc tam, kad visām pētāmajām personām bija notikusi 48. nedēļas vizīte vai bija priekšlaicīgi pārtraukta dalība pētījumā.

Pacienti ar viroloģisko nomākumu (iepriekš 20 nedēļu garumā lietojuši shēmu uz dolutegravīra bāzes) FLAIR pētījumā 629 pētāmās personas ar HIV-1 infekciju un bez iepriekšējas pretretrovīrusu līdzekļu (*antiretroviral treatment*, ART) lietošanas pieredzes 20 nedēļas saņēma dolutegravīra shēmu, kas ietvēra INSTI (vai nu dolutegravīru/abakavīru/lamivudīnu, vai dolutegravīru un 2 citus nukleozīdu reversās transkriptāzes inhibitorus, ja pētāmās personas bija HLA-B*5701-pozitīvas). Pētāmās personas ar viroloģisko nomākumu (HIV-1 RNS <50 kopiju/ml, n=566) pēc tam tika randomizētas (1:1), lai saņemtu kabotegravīra un rilpivirīna shēmu vai turpinātu esošo pretretrovīrusu shēmu (CAR). Pētāmajām personām, kuras tika randomizētas, lai saņemtu kabotegravīra un rilpivirīna kombinācijas shēmu, šo zāļu lietošana tika uzsākta ar perorālo ievadterapiju, vismaz 4 nedēļas vienreiz dienā lietojot vienu 30 mg kabotegravīra tableti un vienu 25 mg rilpivirīna tableti, bet pēc tam šo zāļu lietošana tika turpināta ar kabotegravīra injekcijām (1. mēnesis: 600 mg injekcija, sākot ar 2. mēnesi: 400 mg injekcija) kopā ar rilpivirīna injekcijām (1. mēnesis: 900 mg injekcija, sākot ar 2. mēnesi: 600 mg injekcija), ko ievadīja reizi mēnesī vēl 44 nedēļas. Šis pētījums tika pagarināts līdz 96 nedēļām.

Pacienti ar viroloģisko nomākumu (vismaz 6 mēnešu garumā stabils stāvoklis, lietojot iepriekšējo ARV terapiju)

Pētījumā ATLAS 616 pētāmās personas ar HIV-1 infekciju un iepriekšēju ART lietošanas pieredzi, kurām (vismaz 6 mēnešus) bija viroloģiskais nomākums (HIV-1 RNS <50 kopiju/ml) tika randomizētas (1:1) un saņēma vai nu shēmu ar kabotegravīra un rilpivirīna kombināciju, vai arī turpināja saņemt CAR shēmu. Pētāmajām personām, kas tika randomizētas, lai saņemtu kabotegravīra un rilpivirīna kombinācijas shēmu, šo zāļu lietošana tika uzsākta ar perorālo ievadterapiju, vismaz 4 nedēļas vienreiz dienā lietojot vienu 30 mg kabotegravīra tableti un vienu 25 mg rilpivirīna tableti, bet pēc tam šo zāļu lietošana tika turpināta ar kabotegravīra injekcijām (1. mēnesis: 600 mg injekcija, sākot ar 2. mēnesi: 400 mg injekcija) kopā ar rilpivirīna injekcijām (1. mēnesis: 900 mg injekcija, sākot ar 2. mēnesi: 600 mg injekcija), ko ievadīja reizi mēnesī vēl 44 nedēļas. Pētījumā ATLAS 50%, 17% un 33% pētāmo personu pētījuma sākumā pirms randomizācijas kā trešās zāles saņēma attiecīgi NNRTI, PI vai INI, un šis rādītājs starp terapijas grupām bija līdzīgs.

Apvienotie dati

Saskaņā ar apvienotās analīzes datiem, pētījuma sākumā pētāmo personu vecuma mediāna kabotegravīra un rilpivirīna kombinācijas grupā bija 38 gadi, 27% bija sievietes, 27% bija piederīgi citai, nevis baltajai, rasei, 1% bija ≥ 65 gadus vecs un 7% CD4+ šūnu skaits bija mazāks par 350 šūnām/mm³; šie raksturlielumi ārstēšanas grupās bija līdzīgi.

Primārais vērtēšanas kritērijs abos pētījumos bija tādu pētāmo personu īpatsvars 48. nedēļā, kurām HIV-1 RNS daudzums plazmā bija ≥50 kopiju/ml (*snapshot* algoritms ITT-E populācijai).

Šo abu pivotālo pētījumu apvienotajā analīzē kabotegravīra un rilpivirīna kombinācija bija vismaz līdzvērtīga CAR, vērtējot pēc tādu pētāmo personu īpatsvara 48. nedēļā, kurām HIV-1 RNS daudzums plazmā bija ≥50 kopiju/ml (attiecīgi 1,9% un 1,7%). Koriģētā atšķirība starp kabotegravīra un

rilpivirīna kombināciju un CAR grupu (0,2; 95% TI: -1,4, 1,7) apvienotajā analīzē atbilda vismaz līdzvērtīga efekta kritērijiem (95% TI augšējā vērtība zem 4%).

Dati par primāro vērtēšanas kritēriju un citiem 48. nedēļā vērtētajiem rādītājiem, tai skaitā par rādītājiem atkarībā no nozīmīgākajiem faktoriem pētījuma sākumā, FLAIR un ATLAS pētījumos ir parādīti 8. un 9. tabulā.

8. tabula. FLAIR un ATLAS pētījumu randomizētās terapijas viroloģiskie rādītāji 48. nedēļā (Snapshot analīze)

	FLAIR		ATLAS		Apvienotie dati	
	Kabotegravīrs + RPV N=283	CAR N=283	Kabotegravīrs + RPV N=308	CAR N=308	Kabotegravīrs +RPV N=591	CAR N=591
HIV-1 RNS ≥50 kopiju/ml† (%)	6 (2,1)	7 (2,5)	5 (1,6)	3 (1,0)	11 (1,9)	10 (1,7)
Ārstēšanas atšķirība, % (95% TI)*	-0,4 (-2,8; 2,1)		0,7 (-1,2; 2,5)		0,2 (-1,4; 1,7)	
HIV-1 RNS <50 kopiju/ml (%)	265 (93,6)	264 (93,3)	285 (92,5)	294 (95,5)	550 (93,1)	558 (94,4)
Ārstēšanas atšķirība, % (95% TI)*	0,4 (-3,7; 4,5)		-3,0 (-6,7; 0,7)		-1,4 (-4,1; 1,4)	
Viroloģisku datu iztrūkums 48. nedēļas “logā” (%)	12 (4,2)	12 (4,2)	18 (5,8)	11 (3,6)	30 (5,1)	23 (3,9)
Iemesli						
Nevēlamas blakusparādības vai nāves dēļ pārtraukta dalība pētījumā/ pētījuma zāļu lietošana (%)	8 (2,8)	2 (0,7)	11 (3,6)	5 (1,6)	19 (3,2)	7 (1,2)
Citu iemeslu dēļ pārtraukta dalība pētījumā/ pētījuma zāļu lietošana (%)	4 (1,4)	10 (3,5)	7 (2,3)	6 (1,9)	11 (1,9)	16 (2,7)
Iztrūkstoši dati par “loga” laiku, bet piedalās pētījumā (%)	0	0	0	0	0	0

* Koriģēts atbilstoši sākotnējiem stratifikācijas faktoriem.

† Ietvertas pētāmās personas, kuras pārtraukušas zāļu lietošanu efektivitātes trūkuma dēļ, pārtraukušas zāļu lietošanu, kamēr nav bijis nomākums.

N = pētāmo personu skaits katrā ārstēšanas grupā, TI = ticamības intervāls, CAR = esošā pretvīrusu shēma (current antiviral regimen).

9. tabula. Tādu pētāmo personu īpatsvars, kurām HIV-1 RNS daudzums plazmā 48. nedēļā bija ≥ 50 kopiju/ml, atkarībā no nozīmīgākajiem sākotnējiem faktoriem (*Snapshot rādītāji*)

Sākotnējie faktori		Apvienoti dati no FLAIR un ATLAS	
		Kabotegravīrs +RPV N=591 n/N (%)	CAR N=591 n/N (%)
Sākotnējie CD4+ rādītāji (šūnas/mm ³)	<350	0/42	2/54 (3,7)
	no ≥ 350 līdz <500	5/120 (4,2)	0/117
	≥ 500	6/429 (1,4)	8/420 (1,9)
Dzimums	Vīrieši	6/429 (1,4)	9/423 (2,1)
	Sievietes	5/162 (3,1)	1/168 (0,6)
Rase	Baltā	9/430 (2,1)	7/408 (1,7)
	Melnā	2/109 (1,8)	3/133 (2,3)
	āfrikāņu/amerikāņu		
	Āzijas/cita	0/52	0/48
KMI	<30 kg/m ²	6/491 (1,2)	8/488 (1,6)
	≥ 30 kg/m ²	5/100 (5,0)	2/103 (1,9)
Vecums (gados)	<50	9/492 (1,8)	8/466 (1,7)
	≥ 50	2/99 (2,0)	2/125 (1,6)
Sākotnējā pretvīrusu terapija randomizācijas laikā	PI	1/51 (2,0)	0/54
	INI	6/385 (1,6)	9/382 (2,4)
	NNRTI	4/155 (2,6)	1/155 (0,6)

KMI= ķermeņa masas indekss

PI= proteāzes inhibitors

INI= integrāzes inhibitors

NNRTI= ne-nukleozīdu reversās transkriptāzes inhibitors

FLAIR un ATLAS pētījumos atšķirības starp ārstēšanas grupām, ņemot vērā dažādus sākotnējos raksturlielumus (CD4+ šūnu skaits, dzimums, rase, KMI, vecums, sākotnējo trešo zāļu grupa), bija līdzīgas.

FLAIR pētījuma 96. nedēļa

FLAIR pētījumā pēc 96 nedēļām rezultāti bija saglabājušies tādi paši kā pēc 48 nedēļām. Tādu pētāmo personu īpatsvars, kurām HIV-1 RNS daudzums plazmā bija ≥ 50 kopiju/ml, kabotegravīra un rilpivirīna kombinācijas grupā (n=283) un CAR (n=283) grupā bija attiecīgi 3,2% un 3,2% (koriģētā atšķirība starp kabotegravīra un rilpivirīna kombināciju un CAR grupām [0,0; 95% TI: -2,9, 2,9]). Tādu pētāmo personu īpatsvars, kurām HIV-1 RNS daudzums plazmā bija <50 kopiju/ml, kabotegravīra un rilpivirīna kombinācijas grupā un CAR grupā bija attiecīgi 87% un 89% (koriģētā atšķirība starp kabotegravīra un rilpivirīna kombināciju un CAR grupām [-2,8; 95% TI: -8,2, 2,5]).

FLAIR pētījuma 124. nedēļa: ārstēšanas sākšana uzreiz ar injekcijām, salīdzinot ar perorālo ievadterapiju

Pētījuma FLAIR 124. nedēļā veica drošuma un efektivitātes analīzi pacientiem, kuri bija izvēlējušies (100. nedēļā) pagarinājuma fāzē abakavīra/dolutegravīra/lamivudīna vietā sākt lietot kabotegravīra kopā ar rilpivirīnu. Pētāmās personas varēja izvēlēties, vai nomainīt terapiju, ar perorālās ievadterapijas periodu vai bez tā, un tika izveidota perorālās ievadterapijas grupa (n=121) un grupa, kurā ārstēšanu sāka uzreiz ar injekcijām (n=111).

124. nedēļā tādu pētāmo personu īpatsvars, kurām HIV-1 RNS daudzums plazmā bija ≥ 50 kopiju/ml, perorālās ievadterapijas grupā un grupā, kurā ārstēšanu sāka uzreiz ar injekcijām, bija attiecīgi 0,8% un 0,9%. Viroloģiskā nomākuma rezultāti (HIV-1 RNS <50 c/ml) bija līdzīgi perorālās ievadterapijas grupā (93,4%) un grupā, kurā ārstēšanu sāka uzreiz ar injekcijām (99,1%).

Lietošana reizi 2 mēnešos

Pacienti ar viroloģisko nomākumu (vismaz 6 mēnešu garumā stabils stāvoklis, lietojot iepriekšējo ARV terapiju)

Reizi 2 mēnešos lietotu kabotegravīra injekciju efektivitāte un drošums vērtēti vienā randomizētā, daudzcentru, paralēlu grupu, nemaskētā vismaz līdzvērtīga efekta 3.b fāzes pētījumā ATLAS-2M (207966). Primārā analīze tika veikta pēc tam, kad visām pētāmajām personām bija notikusi 48. nedēļas vizīte vai bija priekšlaicīgi pārtraukta dalība pētījumā.

ATLAS-2M pētījumā 1045 pētāmās personas ar HIV-1 infekciju un iepriekšēju ART lietošanas pieredzi, kurām bija viroloģiskais nomākums, tika randomizētas (1:1) un saņēma kabotegravīra un rilpivirīna kombinācijas injekciju shēmu vai nu reizi 2 mēnešos, vai reizi mēnesī. Pētāmās personas, kuras sākotnēji saņēma citu terapiju, nevis kabotegravīru/rilpivirīnu, vismaz 4 nedēļas saņēma perorālo ievadterapiju, reizi dienā lietojot vienu 30 mg kabotegravīra tableti kopā ar vienu 25 mg rilpivirīna tableti. Pētāmās personas, kuras bija randomizētas, lai reizi mēnesī saņemtu kabotegravīra injekcijas (1. mēnesis: 600 mg injekcija; sākot ar 2. mēnesi: 400 mg injekcija) un rilpivirīna injekcijas (1. mēnesis: 900 mg injekcija; sākot ar 2. mēnesi: 600 mg injekcija), saņēma šo terapiju vēl 44 nedēļas. Pētāmās personas, kuras bija randomizētas, lai reizi 2 mēnešos saņemtu kabotegravīra injekcijas (600 mg injekciju 1., 2. un 4. mēnesī un tad ik pēc 2 mēnešiem) un rilpivirīna injekcijas (900 mg injekciju 1., 2. un 4. mēnesī un tad ik pēc 2 mēnešiem), saņēma šādu terapiju vēl 44 nedēļas. Pirms randomizācijas 63%, 13% un 24% pētāmo personu bija saņēmušas kabotegravīra un rilpivirīna kombināciju attiecīgi 0 nedēļas, 1 līdz 24 nedēļas un >24 nedēļas.

Pētījuma sākumā pētāmo personu vecuma mediāna bija 42 gadi, 27% bija sievietes, 27% bija piederīgi citai, nevis baltajai, rasei, 4% bija ≥ 65 gadus veci un 6% CD4+ šūnu skaits bija mazāks par 350 šūnām/mm³; šie raksturlielumi ārstēšanas grupās bija līdzīgi.

Primārais vērtēšanas kritērijs ATLAS-2M pētījumā bija tādu pētāmo personu īpatsvars 48. nedēļā, kurām HIV-1 RNS daudzums plazmā bija ≥ 50 kopiju/ml (*snapshot* algoritms ITT-E populācijai).

Pētījumā ATLAS-2M kabotegravīra un rilpivirīns, lietoti reizi 2 mēnešos, bija vismaz līdzvērtīgi kabotegravīra un rilpivirīnam, ko lietoja katru mēnesi, vērtējot pēc tādu pētāmo personu īpatsvara, kurām HIV-1 RNS daudzums plazmā 48. nedēļā bija ≥ 50 kopiju/ml (attiecīgi 1,7% un 1,0%). Koriģētā atšķirība starp terapiju ar kabotegravīra un rilpivirīnu, lietojot zāles reizi 2 mēnešos un lietojot tās katru mēnesi (0,8; 95% TI: -0,6, 2,2), atbilda vismaz līdzvērtīga efekta kritērijiem (95% TI augšējā vērtība zem 4%).

10. tabula. Pētījuma ATLAS-2M randomizētās terapijas viroloģiskie rādītāji 48. nedēļā (Snapshot analīze)

	Lietošana reizi 2 mēnešos (Q8W)	Lietošana reizi mēnesī (Q4W)
	N=522 (%)	N=523 (%)
HIV-1 RNS ≥ 50 kopiju/ml[†] (%)	9 (1,7)	5 (1,0)
Ārstēšanas atšķirība, % (95% TI)*	0,8 (-0,6; 2,2)	
HIV-1 RNS <50 kopiju/ml (%)	492 (94,3)	489 (93,5)
Ārstēšanas atšķirība, % (95% TI)*	0,8 (-2,1; 3,7)	
Nav viroloģisko datu 48. nedēļas “logā”	21 (4,0)	29 (5,5)
Iemesli:		
NB vai nāves dēļ pārtraukta dalība pētījumā (%)	9 (1,7)	13 (2,5)
Citu iemeslu dēļ pārtraukta dalība pētījumā (%)	12 (2,3)	16 (3,1)
Pētījumā, taču trūkst datu “logā” (%)	0	0

* Koriģēts atbilstoši sākotnējiem stratifikācijas faktoriem.

† Ietvertas pētāmās personas, kuras pārtraukušas zāļu lietošanu efektivitātes trūkuma dēļ, pārtraukušas zāļu lietošanu, kamēr nav bijis nomākums.

N = pētāmo personu skaits katrā ārstēšanas grupā, TI = ticamības intervāls, CAR = esošā pretvīrusu shēma (current antiviral regimen).

11. tabula. Tādu pētāmo personu īpatsvars, kurām HIV-1 RNS daudzums plazmā 48. nedēļā bija ≥ 50 kopiju/ml, atkarībā no nozīmīgākajiem sākotnējiem faktoriem (Snapshot rādītāji)

Sākotnējie faktori		Skaits ar HIV-1 RNS ≥ 50 kopiju/ml/ kopā vērtēts (%)	
		Lietošana reizi 2 mēnešos (Q8W)	Lietošana reizi mēnesī (Q4W)
Sākotnējais CD4+ šūnu skaits (šūnas/mm ³)	<350	1/ 35 (2,9)	1/ 27 (3,7)
	No 350 līdz <500	1/ 96 (1,0)	0/ 89
	≥ 500	7/391 (1,8)	4/407 (1,0)
Dzimums	Vīrieši	4/385 (1,0)	5/380 (1,3)
	Sievietes	5/137 (3,5)	0/143
Rase	Baltā	5/370 (1,4)	5/393 (1,3)
	Cita, nevis baltā	4/152 (2,6)	0/130
	Melnā/ afroamerikāņu	4/101 (4,0)	0/ 90
	Cita, nevis melnā/ afroamerikāņu	5/421 (1,2)	5/421 (1,2)
ĶMI	<30 kg/m ²	3/409 (0,7)	3/425 (0,7)
	≥ 30 kg/m ²	6/113 (5,3)	2/98 (2,0)
Vecums (gados)	<35	4/137 (2,9)	1/145 (0,7)
	No 35 līdz <50	3/242 (1,2)	2/239 (0,8)
	≥ 50	2/143 (1,4)	2/139 (1,4)
Iepriekšēja CAB/RPV iedarbība	Nav	5/327 (1,5)	5/327 (1,5)
	1-24 nedēļas	3/69 (4,3)	0/68
	>24 nedēļas	1/126 (0,8)	0/128

ĶMI= ķermeņa masas indekss

ATLAS-2M pētījumā primārā vērtēšanas kritērija atšķirības sākotnējo raksturlielumu (CD4+ limfocītu skaits, dzimums, rase, KMI, vecums un iepriekšēja kabotegravīra/rilpivirīna iedarbība) ietekmē nebija klīniski nozīmīgas.

Efektivitātes rezultāti 96. nedēļā atbilda primārā mērķa kritērija rezultātiem 48. nedēļā. Ik pēc 2 mēnešiem ievadītas kabotegravīra un rilpivirīna injekcijas ir vismaz līdzvērtīgas ar reizi mēnesī ievadītām kabotegravīra un rilpivirīna injekcijām. Ik pēc 2 mēnešiem ievadīta kabotegravīra un rilpivirīna grupā (n=522) un reizi mēnesī ievadīta kabotegravīra un rilpivirīna grupā (n=523) to dalībnieku proporcionālais skaits, kuriem 96. nedēļā HIV-1 RNS līmenis plazmā bija ≥ 50 kopijas/ml, bija attiecīgi 2,1% un 1,1% (koriģētā terapijas atšķirība starp ik pēc 2 mēnešiem ievadīta un reizi mēnesī ievadīta kabotegravīra un rilpivirīna grupu [1,0; 95% TI: no -0,6 līdz 2,5]). Ik pēc 2 mēnešiem ievadīta kabotegravīra un rilpivirīna un reizi mēnesī ievadīta kabotegravīra un rilpivirīna grupā to dalībnieku proporcionālais skaits, kuriem 96. nedēļā HIV-1 RNS līmenis plazmā bija < 50 kopijas/ml, bija attiecīgi 91% un 90,2% (koriģētā terapijas atšķirība starp ik pēc 2 mēnešiem ievadīta un reizi mēnesī ievadīta kabotegravīra un rilpivirīna grupu [0,8; 95% TI: no -2,8 līdz 4,3]).

Efektivitātes rezultāti 152. nedēļā atbilda primārā mērķa kritērija rezultātiem 48. un 96. nedēļā. Ik pēc 2 mēnešiem ievadītas kabotegravīra un rilpivirīna injekcijas ir vismaz līdzvērtīgas reizi mēnesī ievadītām kabotegravīra un rilpivirīnam. ITT analīzē ik pēc 2 mēnešiem ievadīta kabotegravīra un rilpivirīna grupā (n=522) un reizi mēnesī ievadīta kabotegravīra un rilpivirīna grupā (n=523) to dalībnieku proporcionālais skaits, kuriem 152. nedēļā HIV-1 RNS līmenis plazmā bija ≥ 50 kopijas/ml, bija attiecīgi 2,7% un 1,0% (koriģētā terapijas atšķirība starp ik pēc 2 mēnešiem ievadīta un reizi mēnesī ievadīta kabotegravīra un rilpivirīna grupu [1,7; 95% TI: no 0,1 līdz 3,3]). ITT analīzē ik pēc 2 mēnešiem ievadīta kabotegravīra un rilpivirīna un reizi mēnesī ievadīta kabotegravīra un rilpivirīna grupā to dalībnieku proporcionālais skaits, kuriem 152. nedēļā HIV-1 RNS līmenis plazmā bija < 50 kopijas/ml, bija attiecīgi 87% un 86% (koriģētā terapijas atšķirība starp ik pēc 2 mēnešiem ievadīta un reizi mēnesī ievadīta kabotegravīra un rilpivirīna grupu [1,5; 95% TI: no -2,6 līdz 5,6]).

Post-hoc analīze

3. fāzes pētījumu apvienoto datu (ATLAS līdz 96. nedēļai, FLAIR līdz 124. nedēļai un ATLAS-2M līdz 152. nedēļai) daudzfaktoru analīzē tika pārbaudīta dažādu faktoru ietekme uz apstiprinātas viroloģiskas neveiksmes (AVN) risku. Pirmsterapijas faktoru analīzē (*baseline factors analysis*; BFA) tika pārbaudīta sākotnējo vīrusa un dalībnieka faktoru, kā arī dozēšanas shēmas ietekme; daudzfaktoru analīze (MVA) tika veikta par pirmsterapijas faktoru ietekmi uz AVN, un, izmantojot regresijas modelēšanu ar mainīgo atlases procedūru, tajā tika ietvertas arī pēc terapijas sākuma paredzētās zāļu koncentrācijas plazmā. Pēc pavisam 4291 persongada nekorģētais AVN sastopamības rādītājs bija 0,54 gadījumi uz 100 persongadiem; tika saņemti ziņojumi par 23 AVN gadījumiem (1,4% no 1651 personas šajos pētījumos).

Pirmsterapijas faktoru analīzē tika pierādīta rilpivirīna rezistences mutāciju (sastopamības rādītāja attiecība IRR=21,65, $p<0,0001$), HIV-1 A6/A1 apakštīpa (IRR=12,87, $p<0,0001$) un ķermeņa masas indeksa (IRR=1,09 uz pieaugumu par 1 vienību, $p=0,04$; IRR=3,97, ja ≥ 30 kg/m², $p=0,01$) saistība ar AVN. Citiem mainīgajiem, tai skaitā lietošanai Q4W vai Q8W, sieviešu dzimumam un CAB/INSTI rezistences mutācijām, nebija nozīmīgas saistības ar AVN. Vismaz 2 šādu galveno pirmsterapijas faktoru kombinācija bija saistīta ar palielinātu AVN risku: rezistences pret rilpivirīnu mutācijas, HIV-1 A6/A1 apakštīps vai KMI ≥ 30 kg/m² (skatīt 12. tabulu).

12. tabula. Viroloģiskie iznākumi 48. nedēļā atkarībā no nozīmīgākajiem sākotnējiem faktoriem - ar rezistenci pret rilpivirīnu saistītām mutācijām, A6/A1 apakštīpu¹ un KMI ≥ 30 kg/m²

Sākotnējie faktori (skaits)	Viroloģiski veiksmīgs iznākums (%) ²	Apstiprināta viroloģiskā neveiksme (%) ³
0	844/970 (87,0)	4/970 (0,4)
1	343/404 (84,9)	8/404 (2,0) ⁴
≥ 2	44/57 (77,2)	11/57 (19,3) ⁵
KOPĀ	1231/1431 (86,0) (84,1%, 87,8%)	23/1431 (1,6) ⁶ (1,0%, 2,4%)

(95% ticamības intervāls)		
---------------------------	--	--

¹ HIV-1 A1 vai A6 apakštipa klasifikācija balstīta uz *Los Alamos* Nacionālās bibliotēkas paneli no HIV sekvenču datubāzes (2020. gada jūnijs).

² Pamatojoties uz *FDA Snapshot* algoritmu - RNS <50 kopijas/ml pētījuma ATLAS 48. nedēļā, FLAIR 124. nedēļā, ATLAS-2M 152. nedēļā.

³ Definējot kā divus secīgus HIV RNS ≥ 200 kopiju/ml mērījumus.

⁴ Pozitīva prognostiskā vērtība (PPV) <2%; negatīva prognostiskā vērtība (NPV) 98,5%; jutīgums 34,8%; specifiskums 71,9%

⁵ PPV 19,3%; NPV 99,1%; jutīgums 47,8%; specifiskums 96,7%

⁶ Analīzes datne ar visiem netrūkstošajiem terapijas sākuma faktoru kovariātiem (par pavisam 1651 pacientu).

Pacientu ar vismaz diviem no šiem riska faktoriem, kuriem bija AVN, īpatsvars bija lielāks nekā to, kuriem nebija neviena riska faktora vai bija viens riska faktors, AVN tika konstatēts 6 no 24 pacientiem [25,0%, 95% TI (9,8% , 46,7%)], kas tika ārstēti saskaņā ar lietošanas shēmu, injicējot reizi 2 mēnešos, un 5 no 33 pacientiem [15,2%, 95% TI (5,1%, 31,9%)], kuri tika ārstēti ar ikmēneša injekciju shēmu.

Pāreja uz citu perorāli lietojamu ART

Retrospektīvā analizē par trijos klīniskajos pētījumos (FLAIR, ATLAS-2M un LATTE-2 jeb 200056) iegūtajiem apvienotajiem datiem bija iekļautas 29 pētāmās personas, kuras bija pārgājušas uz citu perorāli lietojamu ART (izņemot kabotegravīra un rilpivirīna kombināciju jeb alternatīvu pāreju uz perorāli lietojamām zālēm) ar ilguma mediānu 59 dienas (25. un 75. percentile 53-136) laikā, kad tika ārstētas ar kabotegravīra kombinācijā ar intramuskulāri (i.m.) injicējamu ilgstošas iedarbības rilpivirīna formu. Pētāmo personu vecuma mediāna bija 32 gadi, 14 % bija sievietes, 31 % pētāmo personu nebija baltās rases, 97 % pētāmo personu pārejai uz alternatīvām perorāli lietojamām zālēm saņēma shēmu uz integrāzes inhibitoru (INI) bāzes, 41% kā daļu no alternatīvās perorālās pārejas shēmas saņēma NNRTI, (tostarp rilpinivīru 11 gadījumos no 12), un 62% saņēma NRTI. Trīs pētāmās personas pārtrauca ārstēties laikā, kad notika pāreja uz perorāli lietojamām zālēm vai drīz pēc tam, taču tas nenotika drošuma dēļ. Vairumam pētāmo personu saglabājās viroloģiskais nomākums (plazmā bija < 50 HIV-1 RNS kopiju/ml). Laikā, kad notika pāreja uz alternatīvām perorāli lietojamām zālēm un periodā pēc pārejas uz alternatīvām perorāli lietojamām zālēm (līdz divām kabotegravīra un rilpivirīna kombinācijas injekcijām pēc pārejas uz perorāli lietojamām zālēm) AVN gadījumi (kad plazmā ir ≥ 200 HIV-1 RNS kopiju/ml) netika novēroti.

Pediatriskā populācija

Kabotegravīra un rilpivirīna kombinācijas drošums, panesamība un farmakokinētika (FK) ir vērtēta pašlaik notiekošā nemaskētā nesalīdzinošā 1./2. fāzes daudzcentru pētījumā MOCHA (IMPAACT 2017).

Šī pētījuma 2. grupā 144 pusaudžiem ar viroloģisku nomākumu tika pārtraukta pirms pētījuma izmantotās cART shēmas lietošana, un viņi vispirms vismaz četras nedēļas pēc kārtas saņēma vienu kabotegravīra 30 mg tableti un vienu rilpivirīna 25 mg tableti dienā, un pēc tam reizi divos mēnešos saņēma kabotegravīra injekcijas (1. un 2. mēnesī 600 mg injekcijas un pēc tam 600 mg injekcijas reizi divos mēnešos) un rilpivirīna injekcijas (1. un 2. mēnesī 900 mg injekcijas un pēc tam 900 mg injekcijas reizi divos mēnešos).

Pētījuma sākumā dalībnieku vecuma mediāna bija 15,0 gadu, ķermeņa masas mediāna bija 48,5 kg (diapazons: 35,2–100,9), KMI mediāna bija 19,5 kg/m² (diapazons: 16,0–34,3), 51,4% bija meitenes, 98,6% nebija baltādaini, un četriem dalībniekiem CD4⁺ šūnu skaits bija < 350/mm³.

Pretvīrusu aktivitāte tika vērtēta kā sekundārais kritērijs, un saskaņā ar snapshot algoritma izmantošanas rezultātiem 139 no 144 dalībniekiem (96,5%) 24. nedēļas beigās bija saglabājis viroloģisks nomākums (HIV-1 RNS koncentrācija plazmā bija < 50 kopiju/ml).

Eiropas Zāļu aģentūra ir atlikusi pienākumu iesniegt pētījumu rezultātus par kabotegravīra apvalkotām tabletēm un ilgstošas darbības suspensijai injekcijām HIV-1 infekcijas ārstēšanai vienā vai vairākās

pediatrikās populācijas apakšgrupās. Skatīt 4.2. apakšpunktā informāciju lietošanai pediatrikajā populācijā.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Pieaugušie

Kabotegravīra farmakokinētika veseliem indivīdiem un cilvēkiem ar HIV infekciju ir līdzīga. Kabotegravīra FK mainīgums ir vidējs līdz augsts. Pētāmajām personām ar HIV infekciju, kuras piedalījās 3. fāzes pētījumos, C_{tau} CVb% starp pētāmajām personām variēja no 39 līdz 48%. Lielāks mainīgums starp pētāmajām personām, kas bija robežās no 41% līdz 89%, novērots, ja ievadīja vienu ilgstošas darbības kabotegravīra injekciju.

13. tabula. Farmakokinētiskie raksturlielumi pēc kabotegravīra perorālas lietošanas vienreiz dienā un pēc sākotnējām, ikmēneša un reizi 2 mēnešos lietotām turpmākajām intramuskulārajām injekcijām pieaugušiem pētījuma dalībniekiem

Zāļu lietošanas fāze	Lietošanas shēma	Ģeometriskā vidējā vērtība (5., 95. procentīle) ^a		
		$AUC_{(0-\text{tau})}^b$ ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$)	C_{max} ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	C_{tau} ($\mu\text{g}/\text{ml}$)
Perorālā ievadterapija ^c	30 mg vienreiz dienā	145 (93,5; 224)	8,0 (5,3; 11,9)	4,6 (2,8; 7,5)
Sākotnējā injekcija ^d	600 mg i.m. sākotnējā deva	1591 (714, 3245)	8,0 (5,3; 11,9)	1,5 (0,65; 2,9)
Ikmēneša injekcija ^e	400 mg i.m. reizi mēnesī	2415 (1494, 3645)	4,2 (2,5; 6,5)	2,8 (1,7; 4,6)
Injekcija reizi 2 mēnešos ^e	600 mg i.m. reizi 2 mēnešos	3764 (2431; 5857)	4,0 (2,3; 6,8)	1,6 (0,8; 3,0)

^a Farmakokinētisko (FK) raksturlielumu vērtības bija balstītas uz atsevišķām *post-hoc* prognozēm no populācijas FK modeļiem pacientiem FLAIR un ATLAS pētījumos (attiecībā uz shēmu, kurā zāles lieto reizi mēnesī) un ATLAS-2M pētījumā (attiecībā uz shēmu, kurā zāles lieto reizi 2 mēnešos).

^b tau ir zāļu lietošanas intervāls: 24 stundas perorālai lietošanai; 1 mēnesis lietošanai reizi mēnesī un 2 mēneši lietošanai reizi 2 mēnešos i.m. injicējamai ilgstošas darbības suspensijai.

^c Perorālās ievadterapijas raksturlielumu vērtības atspoguļo līdzsvara stāvokli.

^d Sākotnējās injekcijas C_{max} vērtības galvenokārt atspoguļo vērtības pēc perorālās lietošanas, jo sākotnējo injekciju ievadīja tajā pašā dienā, kad tika lietota pēdējā perorālā deva; tomēr $AUC_{(0-\text{tau})}$ un C_{tau} vērtības atspoguļo sākotnējo injekciju. Ja ārstēšanu uzsāka bez perorālās ievadterapijas (uzreiz ar injekciju $n=110$), novērotā ģeometriskā vidējā vērtība (5., 95. procentīle) CAB C_{max} (1 nedēļu pēc sākotnējās injekcijas) bija 1,89 $\mu\text{g}/\text{ml}$ (0,438; 5,69) un CAB C_{tau} bija 1,43 $\mu\text{g}/\text{ml}$ (0,403, 3,90).

^e Ikmēneša un reizi 2 mēnešos lietoto injekciju farmakokinētisko raksturlielumu vērtības parāda 48. nedēļas datus.

Uzsūkšanās

Kabotegravīra injekcijai ir raksturīga uzsūkšanās ierobežota (“*flip-flop*”) kinētika, kas ir rezultāts lēnajai absorbcijai no gluteālā muskuļa sistēmiskajā asinsritē, kā rezultātā saglabājas noturīga koncentrācija plazmā. Pēc vienreizējas intramuskulāras devas kabotegravīra koncentrācija plazmā ir nosakāma jau pirmajā dienā un pakāpeniski pieaug, maksimālo koncentrāciju plazmā sasniedzot 7 dienu T_{max} laikā (mediāna). Kabotegravīrs ir konstatēts plazmā līdz 52 nedēļām vai ilgāk pēc vienas injekcijas. Farmakokinētiskais līdzsvara stāvoklis tiek sasniegts pēc 44 nedēļām. Kabotegravīra ekspozīcija plazmā pieaug proporcionāli vai nedaudz mazāk nekā proporcionāli devai pēc vienreizējas i.m. injekcijas un atkārtotām i.m. injekcijām, ievadot devas no 100 līdz 800 mg.

Izkliede

Pamatojoties uz *in vitro* datiem, kabotegravīrs izteikti (>99% apmērā) saistās pie cilvēka plazmas olbaltumvielām. Pēc perorālo tablešu lietošanas vidējais šķietamais izklijes tilpums (Vz/F) plazmā bija 12,3 l. Cilvēka organismā prognozējamais kabotegravīra Vc/F bija 5,27 l, bet Vp/F bija 2,43 l. Šīs prognozējamās tilpuma vērtības kopā ar domājamo augsto biopieejamību liecina par kabotegravīra zināmu izklijedi ārpusšūnu telpā.

Kabotegravīrs ir konstatējams sieviešu un vīriešu dzimumorgānos. 4, 8 un 12 nedēļas pēc 400 mg vienreizējas intramuskulāras (i.m.) injekcijas koncentrācijas dzemdes kaklā un makstī un koncentrācijas plazmā attiecības mediāna bija robežās no 0,16 līdz 0,28, un koncentrācijas taisnās zarnas audos un koncentrācijas plazmā attiecības mediāna bija ≤0,08.

Kabotegravīrs ir konstatējams cerebrospinālajā šķidrumā (CSŠ). Cilvēkiem ar HIV infekciju, kuri saņēma terapijas shēmu ar kabotegravīra injekcijām un rilpivirīna injekcijām, kabotegravīra koncentrācijas CSŠ un kabotegravīra koncentrācijas plazmā attiecība [mediāna (diapazons)] (n=16) vienu nedēļu pēc ilgstošas darbības kabotegravīra injekcijām (Q4W vai Q8W) līdzsvara stāvoklī bija 0,003 (diapazons: no 0,002 līdz 0,004). Atbilstoši kabotegravīra terapeitiskajai koncentrācijai CSŠ, HIV-1 RNS daudzums CSŠ (n=16) 100% pētāmo personu bija <50 kopiju/ml, bet 15/16 (94%) pētāmo personu tas bija <2 kopijas/ml. Tajā pašā laikā HIV-1 RNS daudzums plazmā (n=18) 100% pētāmo personu bija <50 kopiju/ml, bet 12/18 (66,7%) pētāmo personu tas bija <2 kopijas/ml.

In vitro kabotegravīrs nebija organisko anjonu transporta polipeptīdu (OATP) 1B1, OATP2B1, OATP1B3 vai organisko katjonu transporta olbaltumvielas (OCT1) substrāts.

Biotransformācija

Kabotegravīru galvenokārt metabolizē UGT1A1, un nelielu daļu metabolisma nodrošina UGT1A9. Kabotegravīrs ir galvenais plazmā cirkulējošais savienojums, kas reprezentē > 90% no kopējā radioaktīva oglekļa plazmā. Pēc perorālas lietošanas cilvēkiem kabotegravīrs galvenokārt tiek eliminēts metabolisma ceļā; neizmainīta kabotegravīra renālā eliminācija ir neliela (<1% no devas). Četrdesmit septiņi procenti no kopējās perorāli lietotās devas tiek izvadīti ar fēcēm kā neizmainīts kabotegravīrs. Nav zināms, vai visu šo daudzumu vai daļu no tā veido neabsorbētās zāles vai ar žulti izvadīts glikuronīda konjugāts, kas tālāk zarnu lūmenā var noārdīties, veidojoties sākotnējam savienojumam. Kabotegravīrs ir konstatēts divpadsmitpirkstu zarnas žults paraugos. Dažos, bet ne visos divpadsmitpirkstu zarnas žults paraugos bija konstatējams arī glikuronīda metabolīts. Divdesmit septiņi procenti no kopējās perorālās devas tiek izvadīti ar urīnu, galvenokārt kā glikuronīda metabolīts (75% no urīna konstatējamās radioaktivitātes, 20% no kopējās devas).

Kabotegravīrs nav klīniski nozīmīgs šādu enzīmu un transporta olbaltumvielu inhibitors: CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4, UGT1A1, UGT1A3, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9, UGT2B4, UGT2B7, UGT2B15 un UGT2B17, P-gp, BCRP, žults sāļu izvadīšanas sūknis (BSEP), OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3, vairāku zāļu un toksīnu ekstrūzijas transporta olbaltumviela (MATE) 1, MATE 2-K, vairāku zāļu rezistences olbaltumviela (MRP) 2 vai MRP4.

Eliminācija

Kabotegravīra vidējo šķietamo terminālās fāzes pusperiodu ierobežo uzsūkšanās ātrums, tiek lēsts, ka tas ir no 5,6 līdz 11,5 nedēļām pēc vienreizējas i.m. injekcijas. Būtiski garākais šķietamais pusperiods, salīdzinot ar perorālo zāļu formu, atspoguļo elimināciju no injekcijas vietas sistēmiskajā asinsritē. Šķietamais CL/F bija 0,151 l/h.

Linearitāte/ nelinearitāte

CAB ekspozīcija plazmā pieaug proporcionāli vai nedaudz mazāk nekā proporcionāli devai pēc vienreizējas i.m. injekcijas un atkārtotām i.m. injekcijām, ievadot devas no 100 līdz 800 mg.

Polimorfismi

Metaanalīzē par pētījumiem, kuros piedalījušies veseli indivīdi un cilvēki ar HIV infekciju, pētāmajām personām ar HIV infekciju, kurām bija UGT1A1 genotips, kas saistīts ar vāju kabotegravīra metabolismu, kabotegravīra AUC, C_{max} un C_{tau} vērtības līdzsvara stāvoklī pēc ilgstošas darbības injekcijas bija vidēji 1,2 reizes lielākas nekā pētāmajām personām ar tādu genotipu, kas saistīts ar normālu UGT1A1 metabolismu. Šīs atšķirības neuzskata par klīniski nozīmīgām. Cilvēkiem ar UGT1A1 polimorfismiem deva nav jāpielāgo.

Īpašas pacientu grupas

Dzimums

Populācijas farmakokinētikas analīzēs dzimumam nav konstatēta klīniski nozīmīga ietekme uz kabotegravīra ekspozīciju, tāpēc devas pielāgošana, pamatojoties uz dzimumu, nav nepieciešama.

Rase

Populācijas farmakokinētikas analīzēs rasei nav konstatēta klīniski nozīmīga ietekme uz kabotegravīra ekspozīciju, tāpēc devas pielāgošana, pamatojoties uz rasi, nav nepieciešama.

Ķermeņa masas indekss (KMI)

Populācijas farmakokinētikas analīzēs KMI nav konstatēta klīniski nozīmīga ietekme uz kabotegravīra ekspozīciju, tāpēc devas pielāgošana, pamatojoties uz KMI, nav nepieciešama.

Gados vecāki cilvēki

Kabotegravīra farmakokinētikas analīzē vecumam netika konstatēta klīniski nozīmīga ietekme uz kabotegravīra ekspozīciju. Farmakokinētiskie dati par kabotegravīru personām pēc 65 gadu vecuma ir ierobežoti.

Nieru darbības traucējumi

Klīniski nozīmīgas farmakokinētiskas atšķirības starp personām ar smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss ≥ 15 līdz <30 ml/min un netiek veikta dialīze) un pielāgotiem veselīgiem indivīdiem nav novērotas. Pacientiem ar viegliem, vidēji smagiem vai smagiem nieru darbības traucējumiem (kam netiek veikta dialīze) deva nav jāpielāgo. Kabotegravīrs nav pētīts pacientiem, kuriem veic dialīzi.

Aknu darbības traucējumi

Klīniski nozīmīgas farmakokinētiskas atšķirības starp personām ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem un atbilstoši veselīgiem indivīdiem nav novērotas. Pacientiem ar viegliem līdz vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem (A vai B pakāpe pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) deva nav jāpielāgo. Smagu aknu darbības traucējumu (C pakāpe pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) ietekme uz kabotegravīra farmakokinētiku nav pētīta.

Pediatriskā populācija

Kabotegravīra izstrādes programmā populācijas farmakokinētiku simulācijā nav atklātas klīniski nozīmīgas iedarbības intensitātes atšķirības ar HIV-1 inficētu pusaudžu (vismaz 12 gadus vecu un ar ķermeņa masu vismaz 35 kg) un inficētu un neinficētu pieaugušu pētījumu dalībnieku organismā, un tas nozīmē, ka pusaudžiem, kuru ķermeņa masa ir ≥ 35 kg, deva nav jāpielāgo.

14. tabula. Farmakokinētikas rādītāji pēc iekšķīgas kabotegravīra lietošanas reizi dienā un pēc intramuskulāru injekciju terapijas uzsākšanas, lietošanas reizi mēnesī un lietošanas turpināšanas reizi 2 mēnešos 12 līdz < 18 gadus veciem pusaudžu vecuma dalībniekiem (ķermeņa masa ≥ 35 kg)

Zāļu lietošanas fāze	Devu shēma	Ģeometriski vidējā vērtība (5. un 95. procentīle) ^a		
		AUC _(0-tau) ^b (µg•h/ml)	C _{max} (µg/ml)	C _{tau} (µg/ml)
Perorālā ievadterapija ^c	30 mg vienreiz dienā	203 (136; 320)	11 (7,4; 16,6)	6,4 (4,2; 10,5)
Sākotnējā injekcija ^d	600 mg i.m. sākotnējā deva	2085 (1056; 4259)	11 (7,4; 16,6)	1,9 (0,80; 3,7)
Ikmēneša injekcija ^e	400 mg i.m. reizi mēnesī	3416 (2303; 5109)	5,7 (3,8; 8,9)	4,2 (2,7; 6,5)
Injekcija reizi 2 mēnešos ^e	600 mg i.m. reizi 2 mēnešos	5184 (3511; 7677)	5,1 (3,1; 8,2)	2,5 (1,3; 4,2)

^a Farmakokinētikas (FK) rādītāju vērtības pamato *post hoc* individuāli aprēķinātie rezultāti populācijas FK modeļos ar HIV-1 inficēto pusaudžu populācijā (n = 147), kuru ķermeņa masa bija 35,2–98,5 kg, un HIV-1 neinficēto pusaudžu populācijā (n = 62), kuru ķermeņa masa bija 39,9–167 kg.

^b tau ir devu lietošanas starplaiki: 24 stundas, lietojot perorāli, viens mēnesis starp pirmajām injekcijām un ikmēneša i.m. injekcijām un divi mēneši starp reizi divos mēnešos izdarāmajām ilgstošas darbības suspensijas injekcijām.

^c Farmakokinētikas rādītāju vērtības pēc perorālo ievaddevu lietošanas attiecas uz līdzsvara stāvokli.

^d C_{max} vērtības pēc zāļu pirmās injekcijas galvenokārt atspoguļo tās, kuras novērotas pēc zāļu perorālas lietošanas, jo pirmā injekcija tika izdarīta tajā pašā dienā, kad tika saņemta pēdējā perorālā deva, tomēr AUC_(0-tau) un C_{tau} vērtības atspoguļo tās, kuras novērotas pēc pirmās injekcijas.

* Farmakokinētikas rādītāju vērtības attiecas uz līdzsvara stāvokli.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Kancerogenitāte un mutagenitāte

Kabotegravīrs nebija mutagēns vai klastogēns baktērijās vai zīdītāju šūnu kultūrās, izmantojot *in vitro* testus, kā arī *in vivo* graužēju mikrokodoliņu testā. Kabotegravīrs nebija kancerogēns ilgtermiņa pētījumos ar pelēm un žurkām.

Reproduktīvās toksikoloģijas pētījumi

Žurkām, kurām lietoja kabotegravīru perorāli devās līdz 1000 mg/kg dienā (>20 reižu pārsniedz ekspozīciju cilvēkam, kurš lieto maksimālo ieteikto devu), nenovēroja ietekmi uz tēviņu vai mātīšu fertilitāti.

Embriofetālās attīstības pētījumā nenovēroja nevēlamu ietekmi uz attīstību pēc kabotegravīra perorālas lietošanas grūsnām trušu mātītēm devās līdz mātītei toksiskajai devai 2000 mg/kg dienā (0,66 reizes no ekspozīcijas cilvēkiem, ja lieto MRHD) vai grūsnām žurku mātītēm devās līdz 1000 mg/kg dienā (>30 reižu pārsniedz ekspozīciju cilvēkiem, ja lieto MRHD). Žurkām ar devu 1000 mg/kg dienā novēroja augļa augšanas izmaiņas (samazinātu ķermeņa masu). Pētījumos ar grūsnām žurku mātītēm pierādīts, ka kabotegravīrs šķērso placentu un to var konstatēt augļa audos.

Pre- un postnatālajos (PPN) pētījumos ar žurkām kabotegravīrs devā 1000 mg/kg dienā (>30 reižu pārsniedz ekspozīciju cilvēkiem, ja lieto MRHD) reproducējami ierosināja novēlotu dzemdību sākšanos un palielināja nedzīvi piedzimušu mazuļu skaitu un neonatālo mirstību. Lietots mazākā devā – 5 mg/kg dienā (aptuveni 10 reižu pārsniedz ekspozīciju cilvēkiem, ja lieto MRHD), kabotegravīrs nebija saistīts ar novēlotām dzemdībām vai neonatālo mirstību. Pētījumos ar žurkām un trušiem nebija

konstatējama ietekme uz dzīvotspēju, ja maži dzima ar ķeizargrieziena palīdzību. Ņemot vērā ekspozīcijas attiecību, nozīmīgums cilvēkiem nav zināms.

Atkārtotu devu toksicitāte

Ietekme, kādu radīja lielu kabotegravīra devu ilgstoša ikdienas lietošana, vērtēta atkārtotu perorālo devu toksicitātes pētījumos ar žurkām (26 nedēļas) un ar pērtiķiem (39 nedēļas). Žurkām vai pērtiķiem, kuriem lietoja kabotegravīru perorāli devās attiecīgi līdz 1000 mg/kg dienā vai līdz 500 mg/kg dienā, ar zālēm saistītu nevēlamu iedarbību nenovēroja.

14 dienu un 28 dienu toksicitātes pētījumā ar pērtiķiem novēroja gastrointestinālus (GI) efektus (ķermeņa masas samazināšanos, vemšanu, šķidrus/ ūdeņainus izkārnījumus un vidēji smagu līdz smagu dehidratāciju), un tie bija lokālas zāļu ievadīšanas, bet ne sistēmiskas toksicitātes rezultāts.

3 mēnešu pētījumā ar žurkām, kad kabotegravīru ievadīja subkutānu (s.c.) injekciju veidā reizi mēnesī (devā līdz 100 mg/kg), i.m. injekciju veidā reizi mēnesī (devā līdz 75 mg/kg) vai s.c. injekciju veidā reizi nedēļā (devā 100 mg/kg), nevēlamu iedarbību nekonstatēja un iepriekš nezināmu mērķa orgānu toksicitāti nenovēroja (ekspozīcija >30 reizu pārsniedza ekspozīciju cilvēkiem, ja lieto MRHD - 400 mg i.m.).

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Mannīts (E421)
Polisorbāts 20 (E432)
Makrogols (E1521)
Ūdens injekcijām

6.2. Nesaderība

Saderības pētījumu trūkuma dēļ šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm.

6.3. Uzglabāšanas laiks

Neatvērts flakons
3 gadi

Suspensijas uzglabāšanas laiks šļircē

Ķīmiskā un fizikālā stabilitāte lietošanas laikā ir pierādīta 2 stundas 25°C temperatūrā. Tiklīdz suspensija ir ievilkta šļircē, no mikrobioloģiskā viedokļa šīs zāles ir jālieto nekavējoties. Ja tās nelieto nekavējoties, par uzglabāšanas ilgumu un apstākļiem pirms lietošanas ir atbildīgs lietotājs.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Neatvērts flakons

Nesasaldēt.

Suspensija šļircē

Uzglabāšanas nosacījumus pēc pirmās atvēršanas skatīt 6.3. apakšpunktā.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

400 mg (2 ml flakons)

Brūns 2 ml I klases stikla flakons ar brombutilgumijas aizbāzni un pelēku alumīnija noslēgu ar tumši pelēku plastmasas noplēšamu vāciņu.

Katrs iepakojums satur: 1 flakonu (400 mg), 1 graduētu šļirci (sterilu, vienreiz lietojamu, ar tilpuma iedaļām pa 0,2 ml), 1 flakona adapteri un 1 injekciju adatu (0,65 mm, 38 mm [23. izmērs, 1½ collas]).

600 mg (3 ml flakons)

Brūns 3 ml I klases stikla flakons ar brombutilgumijas aizbāzni un pelēku alumīnija noslēgu ar oranžu plastmasas noplēšamu vāciņu.

Katrs iepakojums satur: 1 flakonu (600 mg), 1 graduētu šļirci (sterilu, vienreiz lietojamu, ar tilpuma iedaļām pa 0,2 ml), 1 flakona adapteri un 1 injekciju adatu (0,65 mm, 38 mm [23. izmērs, 1½ collas]).

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

Pilni norādījumi par Vocabria injekciju lietošanu un rīkošanos ir sniegti lietošanas instrukcijā (skatīt norādījumus lietošanai).

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/20/1481/002

EU/1/20/1481/003

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Pirmās reģistrācijas datums: 2020. gada 17. decembris

Pēdējās pārreģistrācijas datums:

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<https://www.ema.europa.eu>.

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām. Skatīt 4.8. apakšpunktu par to, kā ziņot par nevēlamām blakusparādībām.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Vocabria 30 mg apvalkotās tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra tablete satur kabotegravīra nātrija sāli, kas atbilst 30 mg kabotegravīra (*cabotegravirum*).

Palīgviela ar zināmu iedarbību

Katra apvalkotā tablete satur 155 mg laktozes (monohidrāta veidā).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotā tablete (tablete).

Baltas, ovālas apvalkotās tabletes (aptuveni 8,0 mm un 14,3 mm), ar iespaidumu “SV CTV” vienā pusē.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Vocabria tabletes kombinācijā ar rilpivirīna tabletēm indicētas 1. tipa cilvēka imūndeficīta vīrusa (*Human Immunodeficiency Virus type 1*, HIV-1) infekcijas īslaicīgai ārstēšanai pieaugušajiem un pusaudžiem (vismaz 12 gadus veciem un ar ķermeņa masu vismaz 35 kg) ar viroloģisku nomākumu (HIV-1 RNS daudzums <50 kopiju/ml), kuri saņem stabilu pretretrovīrusu shēmu, kuriem pašlaik nav vai iepriekš nav bijusi pierādīta vīrusa rezistence un kuriem iepriekš nav bijusi viroloģiska neveiksme, lietojot nenuklozīdu reversās transkriptāzes inhibitoru (NNRTI) un integrāzes inhibitoru (INI) grupas līdzekļus (skatīt 4.2., 4.4. un 5.1. apakšpunktu), lai nodrošinātu:

- perorālo ievadterapiju ar mērķi novērtēt Vocabria un rilpivirīna panesamību pirms ilgstošas darbības kabotegravīra injekciju lietošanas kombinācijā ar ilgstošas darbības rilpivirīna injekcijām;
- perorālo terapiju pieaugušajiem un pusaudžiem, kuri būs izlaiduši plānotu kabotegravīra injekciju un rilpivirīna injekciju kombināciju.

4.2. Devas un lietošanas veids

Vocabria jāparaksta ārstiem, kuriem ir pieredze HIV infekcijas ārstēšanā.

Vocabria tabletes indicētas HIV infekcijas īslaicīgai ārstēšanai kombinācijā ar rilpivirīna tabletēm, tāpēc informācija par ieteicamajām devām jāskata rilpivirīna tablešu zāļu informācijā.

Pirms Vocabria terapijas uzsākšanas veselības aprūpes speciālistiem rūpīgi jāatlasa pacienti, kuri piekrīt ievērot ikmēneša vai reizi 2 mēnešos injekciju ievadīšanas grafiku, un jākonsultē pacienti par to, cik svarīgi ir ierasties uz plānotajām zāļu ievadīšanas vizītēm, lai palīdzētu

saglabāt vīrusa nomākumu un mazinātu vīrusa atjaunošanās un iespējamās rezistences veidošanās risku gadījumā, ja tiek izlaistas zāļu devas (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Veselības aprūpes speciālists un pacients var izlemt lietot kabotegravīra tabletes kā perorālu ievadterapiju pirms kabotegravīra injekciju terapijas, lai novērtētu kabotegravīra panesamību (skatīt 1. tabulu), vai turpināt uzreiz ar kabotegravīra injekcijām (skatīt injicējamās kabotegravīra formas zāļu aprakstu).

Devas

Pieaugušie un pusaudži (vismaz 12 gadus veci un ar ķermeņa masu vismaz 35 kg)

Perorālā ievadterapija

Lietojot perorālajā ievadterapijā, Vocabria tabletes kopā ar rilpivirīna tabletēm jālieto aptuveni vienu mēnesi (vismaz 28 dienas), lai novērtētu kabotegravīra un rilpivirīna panesamību (skatīt 4.4. apakšpunktu). Vienreiz dienā jālieto viena Vocabria 30 mg tablete kopā ar vienu 25 mg rilpivirīna tableti.

1. tabula. Ieteicamā zāļu lietošanas shēma

	PERORĀLĀ IEVADTERAPIJA
Zāles	1. mēneša laikā
Vocabria	30 mg vienreiz dienā
Rilpivirīns	25 mg vienreiz dienā

Perorālā lietošana, ja izlaistas kabotegravīra injekcijas

Ja pacients plāno kavēt paredzēto injekcijas vizīti par vairāk nekā 7 dienām, var izmantot perorālo terapiju (viena Vocabria 30 mg tablete un viena 25 mg rilpivirīna tablete vienreiz dienā), lai aizvietotu 2 secīgas ikmēneša injekciju vizītes vai vienu vizīti zāļu ievadīšanai reizi 2 mēnešos. Ir pieejami ierobežoti dati par pāreju uz citām perorāli lietojamām vīrusus pilnībā nomācošām pretretrovīrusu zālēm jeb ART (galvenokārt uz INI grupas līdzekļu bāzes), skatīt 5.1. apakšpunktu. Ja perorālās terapijas ilgums pārsniedz divus mēnešus, ieteicama alternatīva perorālā shēma.

Pacientiem, kuriem injekcijas tiek ievadītas vienreiz mēnesī, pirmā perorālās terapijas deva jālieto vienu mēnesi (+/- 7 dienas) pēc pēdējās kabotegravīra un rilpivirīna injekciju devas. Pacientiem, kuriem injekcijas tiek ievadītas reizi divos mēnešos, pirmā perorālās terapijas deva jālieto 2 mēnešus (+/- 7 dienas) pēc pēdējās kabotegravīra un rilpivirīna injekciju devas. Injekciju lietošana jāatsāk perorālās zāļu lietošanas pabeigšanas dienā.

Izlaistas devas

Ja pacients aizmirst lietot vienu Vocabria tablešu devu, aizmirstā deva jālieto, cik drīz vien iespējams, ja vien 12 stundu laikā nav pienācis nākamās devas lietošanas laiks. Ja 12 stundu laikā jālieto nākamā deva, pacients nedrīkst lietot aizmirsto devu, un ir vienkārši jāatsāk ievērot ierasto zāļu lietošanas shēmu.

Ja pacientam 4 stundu laikā pēc Vocabria tablešu lietošanas ir vemšana, jālieto vēl viena Vocabria tablete. Ja pacientam ir vemšana vairāk nekā 4 stundas pēc Vocabria tablešu lietošanas, pacientam nav jālieto vēl viena Vocabria deva pirms nākamās regulārās plānotās šo zāļu devas.

Gados vecāki cilvēki

Gados vecākiem pacientiem deva nav jāpielāgo. Pieejami ierobežoti dati par kabotegravīra lietošanu pacientiem no 65 gadu vecuma (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi

Pacientiem ar viegliem (kreatinīna klīrenss ≥ 60 līdz < 90 ml/min), vidēji smagiem (kreatinīna klīrenss ≥ 30 līdz < 60 ml/min) vai smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss ≥ 15 līdz < 30 ml/min un netiek veikta dialīze [skatīt 5.2. apakšpunktu]) deva nav jāpielāgo. Kabotegravīrs nav pētīts pacientiem ar nieru slimību terminālā stadijā vai pacientiem, kuri saņem nieru aizstājterapiju. Tā kā kabotegravīrs vairāk nekā 99% apmērā saistās ar olbaltumvielām, nav paredzams, ka dialīze varētu ietekmēt kabotegravīra ekspozīciju. Ja kabotegravīru lieto pacientam, kurš saņem nieru aizstājterapiju, kabotegravīrs jālieto piesardzīgi.

Aknu darbības traucējumi

Pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem (A vai B pakāpe pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) deva nav jāpielāgo. Kabotegravīrs nav pētīts pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem (C pakāpe pēc *Child-Pugh* klasifikācijas, [skatīt 5.2. apakšpunktu]). Pacientam ar smagiem aknu darbības traucējumiem kabotegravīrs jālieto piesardzīgi.

Pediatriskā populācija

Vocabria drošums un efektivitāte, lietojot bērniem līdz 12 gadu vecumam vai pusaudžiem ar ķermeņa masu < 35 kg, nav pierādīta. Dati nav pieejami.

Lietošanas veids

Iekšķīga lietošana.

Vocabria tabletes var lietot ēdienreizi laikā vai neatkarīgi no ēšanas. Ja Vocabria tabletes lieto vienā laikā ar rīlpivirīna tabletēm, tās jālieto ēdienreizes laikā.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā minētajām palīgvielām.

Lietošana vienlaicīgi ar rifampicīnu, rifapentīnu, karbamazepīnu, okskarbazepīnu, fenitoīnu vai fenobarbitālu (skatīt 4.5. apakšpunktu).

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Ar viruļģisku neveiksmi saistītie faktori terapijas sākumā

Pirms ārstēšanas shēmas lietošanas sākuma jāņem vērā daudzfaktoru analīzes rezultāti, kas liecina, ka ar palielinātu viruļģiskas neveiksmes risku var būt saistīta vismaz divu turpmāk minēto faktoru kombinācija terapijas sākumā: arhivētas rīlpivirīna rezistences mutācijas, A6/A1 apakštipa HIV-1 vai $\text{KMI} \geq 30$ kg/m². Pieejamie dati liecina, ka viruļģiska neveiksme rodas biežāk, ja šie pacienti tiek ārstēti saskaņā ar lietošanas shēmu, injicējot reizi 2 mēnešos, salīdzinot ar ikmēneša injekciju shēmu. Piesardzība jāievēro pacientiem ar $\text{KMI} \geq 30$ kg/m² vai A6/A1 apakštipa HIV-1 infekciju, kuriem ir nepilnīga vai nezināma ārstēšanas anamnēze un pirms terapijas nav veiktas rezistences analīzes (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Smagas ādas reakcijas (*severe cutaneous adverse reactions, SCAR*)

Ļoti reti saistībā ar kabotegravīra terapiju ir ziņots par smagām ādas reakcijām - Stīvensa-Džonsona sindromu (SJS) un toksisku epidermas nekrolīzi (TEN), kuras var būt bīstamas dzīvībai vai letālas.

Zāļu parakstīšanas laikā pacienti jāinformē par pazīmēm un simptomiem un stingri jāuzrauga ādas reakcijas. Ja rodas šādu reakciju pazīmes un simptomi, nekavējoties jāpārtrauc kabotegravīra lietošana un jāapsver ārstēšana ar citām piemērotām zālēm. Ja kabotegravīra lietošanas laikā pacientam ir attīstījusies smaga reakcija, piemēram, SJS vai TEN, ārstēšanu ar kabotegravīru šim pacientam nekad nedrīkst atsākt.

Paaugstinātas jutības reakcijas

Saistībā ar integrāzes inhibitoriem, arī kabotegravīru, ir ziņots par paaugstinātas jutības reakcijām. Šādām reakcijām bija raksturīgi izsitumi, konstitucionālas atrades un dažkārt orgānu disfunkcija, tai skaitā aknu bojājums. Nekavējoties jāpārtrauc Vocabria un citu aizdomīgo zāļu lietošana, ja rodas paaugstinātas jutības pazīmes vai simptomi (tai skaitā, bet ne tikai smagi izsitumi vai izsitumi kopā ar drudzi, slikta vispārējā pašsajūta, nogurums, muskuļu vai locītavu sāpes, pūšļi, bojājumi mutes dobumā, konjunktivīts, sejas tūska, hepatīts, eozinofīlija vai angioedēma). Jāuzrauga klīniskais stāvoklis, tai skaitā aknu aminotransferāzes, un jāsāk atbilstoša terapija (skatīt 4.2., 4.8. un 5.1. apakšpunktus).

Hepatotoksicitāte

Ierobežotam skaitam pacientu ar iepriekš bijušu aknu slimību vai bez tās, kuri saņēmuši Vocabria, ir novērota hepatotoksicitāte (skatīt 4.8. apakšpunktu). Klīniskajos pētījumos izmantoja kabotegravīra perorālo ievadterapiju, lai palīdzētu identificēt pacientus, kuriem varētu būt hepatotoksicitātes risks. Ja ir aizdomas par hepatotoksicitāti, ieteicams uzraudzīt aknu bioķīmiskos rādītājus un pārtraukt terapiju ar Vocabria.

HBV/HCV koinfekcija

Pacienti ar B hepatīta koinfekciju netika iekļauti Vocabria pētījumos. Pacientiem ar B hepatīta koinfekciju nav ieteicams uzsākt Vocabria lietošanu. Ārstiem jāņem vērā pašreizējās vadlīnijas par HIV infekcijas ārstēšanu pacientiem ar B vīrushepatīta koinfekciju. Pieejami ierobežoti dati par pacientiem ar C hepatīta koinfekciju. Pacientiem ar C hepatīta koinfekciju ieteicams uzraudzīt aknu darbības rādītājus.

Mijiedarbība ar zālēm

Jāievēro piesardzība, parakstot Vocabria tabletes lietošanai kopā ar zālēm, kas var samazināt to iedarbību (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Daudzvērtīgus katjonus saturošus antacīdus ieteicams lietot vismaz 2 stundas pirms un 4 stundas pēc Vocabria tablešu lietošanas (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Imūnās sistēmas reaktivācijas sindroms

Ar HIV inficētiem pacientiem, kuriem kombinētās pretretrovīrusu terapijas (*combination antiretroviral therapy*, CART) uzsākšanas laikā ir smags imūndeficīts, var rasties iekaisuma reakcija pret asimptomātiskiem vai organismā saglabājušamies oportūnistiskiem patogēniem un izraisīt smagu klīnisko stāvokli vai simptomu pastiprināšanos. Parasti šādas reakcijas novērotas dažu pirmo nedēļu vai mēnešu laikā pēc CART uzsākšanas. Atbilstoši piemēri ir citomegalovīrusa retinīts, ģeneralizētas un/vai fokālas mikobaktēriju infekcijas un *Pneumocystis jirovecii* pneimonija. Jāizvērtē jebkuri iekaisuma simptomi un, ja nepieciešams, jāuzsāk ārstēšana. Imūnās sistēmas reaktivācijas gadījumā ziņots arī par autoimūniem traucējumiem (piemēram, Greivsa slimību un autoimūnu hepatītu), taču ziņotais laiks līdz sākumam variē, un šie notikumi var rasties arī daudzus mēnešus pēc ārstēšanas uzsākšanas.

Oportūnistiskas infekcijas

Pacienti jāinformē, ka ar Vocabria vai jebkuru citu pretretrovīrusu terapiju nevar izārstēt HIV infekciju un ka viņiem joprojām var rasties oportūnistiskas infekcijas un citas HIV infekcijas komplikācijas. Tāpēc pacientiem jāpaliek tādu ārstu rūpīgā klīniskā uzraudzībā, kuriem ir pieredze šādu ar HIV saistītu slimību ārstēšanā.

Palīgvielas

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā tabletē, - būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

Šīs zāles nevajadzētu lietot pacientiem ar retu iedzimtu galaktozes nepanesību, pilnīgu laktāzes deficītu vai glikozes–galaktozes malabsorbciju.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Vocabria tabletes kombinācijā ar rilpivirīna tabletēm ir indicētas HIV-1 infekcijas ārstēšanai, tāpēc informācija par saistīto mijiedarbību ir jāskata rilpivirīna tablešu zāļu informācijā.

Citu zāļu ietekme uz kabotegravīra farmakokinētiku

Kabotegravīru primāri metabolizē uridīna difosfāta glikuronoziltransferāze (UGT) 1A1 un - mazākā mērā - UGT1A9. Paredzams, ka zāles, kas ir spēcīgi UGT1A1 vai UGT1A9 induktori, pazemina kabotegravīra koncentrāciju plazmā, kā rezultātā mazinās šo zāļu efektivitāte (skatīt 4.3. apakšpunktu un tālāk esošo 2. tabulu). Cilvēkiem ar vāju UGT1A1 metabolismu un maksimālu klīnisku UGT1A1 inhibīciju perorāli lietota kabotegravīra vidējais AUC, C_{max} un C_{tau} palielinās līdz pat 1,5 reizes. UGT1A1 inhibitora ietekme var būt izteikta nedaudz stiprāk, taču, ņemot vērā kabotegravīra drošuma rezervi, nav gaidāms, ka šī pastiprināšanās varētu būt klīniski būtiska. Tādēļ UGT1A1 inhibitoru (piemēram, atazanavīra, erlotiniba, sorafeniba) klātbūtnē Vocabria devu pielāgošana netiek ieteikta.

Kabotegravīrs ir P-glikoproteīna (P-gp) un krūts vēža rezistences proteīna (*breast cancer resistance protein*, BCRP) substrāts, taču tā augstās permeabilitātes dēļ nav paredzama izmainīta uzsūkšanās, ja to lieto vienlaicīgi ar P-gp vai BCRP inhibitoriem.

Kabotegravīra ietekme uz citu zāļu farmakokinētiku

In vivo kabotegravīrs neietekmēja midazolāmu, kas ir citohroma P450 (CYP) 3A4 zonde. *In vitro* kabotegravīrs neinducēja CYP1A2, CYP2B6 vai CYP3A4.

In vitro kabotegravīrs inhibēja organisko anjonu transporta olbaltumvielas (OAT) 1 ($IC_{50}=0,81 \mu M$) un OAT3 ($IC_{50}=0,41 \mu M$). Tāpēc ieteicams ievērot piesardzību, ja to lieto vienlaicīgi ar šaura terapeitiskā indeksa OAT1/3 substrāta zālēm (piem., metotreksātu).

Pamatojoties uz *in vitro* un klīniski novēroto zāļu mijiedarbības profilu, kabotegravīram nav paredzama spēja izmainīt citu pretretrovīrusu zāļu, tai skaitā proteāzes inhibitoru, nukleozīdu reversās transkriptāzes inhibitoru, ne-nukleozīdu reversās transkriptāzes inhibitoru, integrāzes inhibitoru, iekļuves inhibitoru vai ibalizumaba koncentrāciju.

2. tabulā sniegtie zāļu mijiedarbības dati ir iegūti no pētījumiem ar perorālo kabotegravīru (pieaugums norādīts kā “↑”, samazinājums - kā “↓”, izmaiņu neesamība - kā “↔”, laukums zem koncentrācijas-laika līknes - kā “AUC”, maksimālā novērotā koncentrācija - kā “ C_{max} ”, koncentrācija zāļu lietošanas intervāla beigās - kā “ C_{τ} ”).

2. tabula. Zāļu mijiedarbība

Zāles pa terapijas nozarēm	Mijiedarbība Ģeometriskās vidējās izmaiņas (%)	Ieteikumi attiecībā uz vienlaicīgu lietošanu
<i>HIV-1 pretvīrusu zāles</i>		
Ne-nukleozīdu reversās transkriptāzes inhibitori: Etravirīns	Kabotegravīrs ↔ AUC ↑ 1% C _{max} ↑ 4% C _τ ↔ 0%	Etravirīns būtiski nemainīja kabotegravīra koncentrāciju plazmā. Vocabria tablešu devas pielāgošana nav nepieciešama.
Ne-nukleozīdu reversās transkriptāzes inhibitori: Rilpivirīns	Kabotegravīrs ↔ AUC ↑ 12% C _{max} ↑ 5% C _τ ↑ 14% Rilpivirīns ↔ AUC ↓ 1% C _{max} ↓ 4% C _τ ↓ 8%	Rilpivirīns būtiski nemainīja kabotegravīra koncentrāciju plazmā. Lietojot vienlaicīgi ar rilpivirīnu, Vocabria tablešu deva nav jāpielāgo.
<i>Pretkrampju līdzekļi</i>		
Karbamazepīns Okskarbazepīns Fenitoīns Fenobarbitāls	Kabotegravīrs ↓	Metabolisma induktori var būtiski pazemināt kabotegravīra koncentrāciju plazmā; vienlaicīga lietošana ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).
<i>Antacīdi</i>		
Antacīdi (piem., magnijs, alumīnijs vai kalcijs)	Kabotegravīrs ↓	Antacīdu piedevu vienlaicīga lietošana var samazināt perorāli lietota kabotegravīra uzsūkšanos un nav pētīta. Daudzvērtīgus katjonus saturošus antacīdus ieteicams lietot vismaz 2 stundas pirms vai 4 stundas pēc perorālas Vocabria lietošanas (skatīt 4.4. apakšpunktu).
<i>Pretmikobaktēriju līdzekļi</i>		
Rifampicīns	Kabotegravīrs ↓ AUC ↓ 59% C _{max} ↓ 6%	Rifampicīns būtiski pazemināja kabotegravīra koncentrāciju plazmā, kā rezultātā var tikt zaudēts terapeitiskais efekts. Ieteikumi par devām Vocabria un rifampicīna vienlaicīgas lietošanas gadījumā nav izstrādāti, un Vocabria un rifampicīna vienlaicīga lietošana ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).
Rifapentīns	Kabotegravīrs ↓	Rifapentīns var būtiski pazemināt kabotegravīra koncentrāciju plazmā; vienlaicīga lietošana ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).
Rifabutīns	Kabotegravīrs ↓ AUC ↓ 21% C _{max} ↓ 17% C _τ ↓ 26%	Rifabutīns būtiski nemainīja kabotegravīra koncentrāciju plazmā. Deva nav jāpielāgo. Pirms perorālas kabotegravīra terapijas uzsākšanas jāskata kabotegravīra injekciju zāļu informācija attiecībā uz lietošanu vienlaicīgi ar rifabutīnu.

<i>Perorālie kontraceptīvie līdzekļi</i>		
Etinilestradiols (EE) un levonorgestrels (LNG)	EE ↔ AUC ↑ 2% C _{max} ↓ 8% C _t ↔ 0%	Kabotegravīrs neizraisīja klīniski nozīmīgas etinilestradiola un levonorgestrela koncentrācijas izmaiņas plazmā. Lietojot vienlaicīgi ar Vocabria tabletēm, perorālo kontraceptīvo līdzekļu deva nav jāpielāgo.
	LNG ↔ AUC ↑ 12% C _{max} ↑ 5% C _t ↑ 7%	

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Dati par kabotegravīra lietošanu sievietēm grūtniecības laikā ir ierobežoti. Vocabria ietekme uz cilvēka grūtniecību nav zināma.

Kabotegravīrs nebija teratogēns pētījumos ar grūsnām žurku un trušu mātītēm, taču, iedarbībai pārsniedzot terapeitisko devu, konstatēta reproduktīvā toksicitāte dzīvniekiem (skatīt 5.3. apakšpunktu). Šo atražu nozīmīgums attiecībā uz cilvēka grūtniecību nav zināms.

Vocabria tabletes nav ieteicams lietot grūtniecības laikā, ja vien paredzamais ieguvums nepārsniedz iespējamo risku auglim.

Barošana ar krūti

Pamatojoties uz datiem, kas iegūti ar dzīvniekiem, paredzams, ka kabotegravīrs izdalīsies cilvēka pienā, taču cilvēkiem tas nav apstiprināts.

Sievietēm ar HIV nav ieteicams barot bērnu ar krūti, lai izvairītos no HIV transmisijas.

Fertilitāte

Datu par kabotegravīra ietekmi uz vīriešu vai sieviešu fertilitāti nav. Pētījumi ar dzīvniekiem neliecina, ka kabotegravīram piemistu ietekme uz vīriešu vai sieviešu auglību (skatīt 5.3. apakšpunktu).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Pacienti jāinformē, ka Vocabria terapijas laikā ir ziņots par reiboni, nogurumu un miegainību. Domājot par pacienta spēju vadīt transportlīdzekļus vai apkalpot mehānismus, ir jāņem vērā pacienta klīniskais stāvoklis un Vocabria nevēlamo blakusparādību profils.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Biežākās ziņotās nevēlamās blakusparādības (NB) bija galvassāpes un drudzis⁴. Saistībā ar kabotegravīra terapiju ir ziņots par tādām SCAR kā SJS un TEN (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Identificētās kabotegravīra un rilpivirīna NB ir minētas 3. tabulā atkarībā no orgānu sistēmu klasifikācijas un biežuma. Biežums definēts šādi: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$), reti ($\geq 1/10\,000$ līdz $< 1/1000$), ļoti reti ($< 1/10\,000$).

3. tabula. Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā¹

MedDRA orgānu sistēmu klasifikācija (OSK)	Biežuma kategorija	Vocabria + rīlpivirīna shēmas NB
Imūnās sistēmas traucējumi	Retāk	Paaugstināta jutība *
Psihiskie traucējumi	Bieži	Depresija Trauksme Patoloģiski sapņi Bezmiegs
	Retāk	Pašnāvības mēģinājums; domas par pašnāvību (īpaši pacientiem, kuriem iepriekš anamnēzē bijusi psihiska slimība)
Nervu sistēmas traucējumi	Ļoti bieži	Galvassāpes
	Bieži	Reibonis
	Retāk	Miegainība
Kuņģa un zarnu trakta traucējumi	Bieži	Slikta dūša Vemšana Sāpes vēderā ² Meteorisms Caureja
Aknu un žults izvades sistēmas traucējumi	Retāk	Hepatotoksicitāte
Ādas un zemādas audu bojājumi	Bieži	Izsitumi ³
	Retāk	Nātrene* Angioedēma*
	Ļoti reti	Stīvensa-Džonsona sindroms*, toksiska epidermas nekrolīze*
Skeleta, muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	Bieži	Mialģija
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Ļoti bieži	Drudzis ⁴
	Bieži	Nogurums Astēnija Slikta vispārējā pašsajūta
Izmeklējumi	Bieži	Ķermeņa masas palielināšanās
	Retāk	Paaugstināts transamināžu līmenis Paaugstināts bilirubīna līmenis asinīs

¹ Norādes par atklāto NB biežumu ir balstītas uz visiem ziņotajiem blakusparādību gadījumiem, nevis tikai tiem gadījumiem, kurus pētnieks atzinis par iespējami saistītiem ar zāļu lietošanu.

²Sāpes vēderā ietver sekojošu MedDRA vēlamo grupēto terminu - sāpes vēdera augšdaļā.

³ Izsitumi ietver sekojošus MedDRA vēlamos grupētos terminus - izsitumus, eritematozus izsitumus, ģeneralizētus izsitumus, makulozus izsitumus, makulopapulozus izsitumus, masaliņveida izsitumus, papulozus izsitumus, niezošus izsitumus.

⁴ Drudzis ietver sekojošus MedDRA vēlamos grupētos terminus - karstuma sajūtu, paaugstinātu ķermeņa temperatūru.

* Skatīt 4.4. apakšpunktu.

Kopējais drošuma profils pētījuma FLAIR 96. nedēļā un 124. nedēļā atbilda 48. nedēļā novērotajam, un jaunas drošuma atrades netika identificētas. Pētījuma FLAIR pagarinājuma fāzē pēc CAB LA + RPV LA shēmas uzsākšanas bez perorālās ievadterapijas perioda jaunas drošuma problēmas netika identificētas (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Ķermeņa masas palielināšanās

Pētījumos FLAIR un ATLAS 48. nedēļas laika punktā ķermeņa masas pieauguma mediāna pētāmajām personām, kuras saņēma Vocabria un rilpivirīna kombināciju, bija 1,5 kg, bet pētāmajām personām, kurām tika turpināta pašreizējā pretretrovīrusu terapija (PPT), ķermeņa masas pieauguma mediāna bija 1 kg (apvienotā analīze). Vērtējot pētījumus FLAIR un ATLAS atsevišķi, ķermeņa masas pieauguma mediāna Vocabria un rilpivirīna kombinācijas grupās bija attiecīgi 1,3 kg un 1,8 kg, bet PPT grupās tā bija attiecīgi 1,5 kg un 0,3 kg.

Pētījumā ATLAS-2M 48. nedēļas laika punktā ķermeņa masas pieauguma mediāna gan grupā, kurā Vocabria un rilpivirīna kombināciju lietoja reizi mēnesī, gan grupā, kurā šīs zāles lietoja reizi 2 mēnešos, bija 1,0 kg.

Laboratoriski nosakāmo bioķīmisko rādītāju izmaiņas

Lietojot Vocabria un rilpivirīna kombināciju, novērots neliels neprogresējošs kopējā bilirubīna daudzuma pieaugums (bez klīniskas dzeltē). Šīs izmaiņas netiek uzskatītas par klīniski nozīmīgām, jo tās, domājams, atspoguļo kabotegravīra un nekonjugētā bilirubīna konkurenci attiecībā uz kopējo klīrensa ceļu (UGT1A1).

Klīnisko pētījumu laikā pētāmajām personām, kuras saņēma Vocabria un rilpivirīna kombināciju, novērots paaugstināts transamināžu (AlAT/AsAT) līmenis. Šāds paaugstināts līmenis pamatā bija saistīts ar akūtu vīrushepatītu. Dažām pētāmajām personām, kuras saņēma perorālo terapiju, bija paaugstināts transamināžu līmenis, kas bija saistīts ar aizdomām par hepatotoksicitāti, kas saistīta ar zālēm; pārtraucot zāļu lietošanu, šīs pārmaiņas bija atgriezeniskas (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Vocabria un rilpivirīna klīniskajos pētījumos tika novērots paaugstināts lipāžu līmenis; lipāzes līmeņa 3. un 4. pakāpes paaugstināšanās, lietojot Vocabria un rilpivirīna kombināciju, radās biežāk nekā PPT grupās. Šajos paaugstināšanās gadījumos simptomu parasti nebija, un to dēļ Vocabria un rilpivirīna kombinācijas lietošana netika pārtraukta. Pētījumā ATLAS-2M tika ziņots par vienu letālu pankreatīta gadījumu ar lipāzes līmeņa 4. pakāpes paaugstināšanos un jaucējfaktoriem (tai skaitā pankreatītu anamnēzē), un šai gadījumā nevarēja izslēgt iespējamu cēlonisku saistību ar injekciju shēmu.

Pediatriskā populācija

Pamatojoties uz pētījuma MOCHA (IMPAACT 2017) 16. nedēļā (1. grupa, n=55) un 24. nedēļā (2. grupa, n=144) notikušās analīzes laikā iegūtajiem datiem, nav atklātas jaunas drošuma problēmas pusaudžiem (vismaz 12 gadus veciem un ar ķermeņa masu vismaz 35 kg), salīdzinot ar pieaugušajiem pierādīto drošuma profilu.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Īpašas terapijas Vocabria pārdozēšanas gadījumā nav. Ja nepieciešams, pacientam pārdozēšanas gadījumā jānodrošina atbalstoša ārstēšana ar atbilstošu uzraudzību.

Zināms, ka kabotegravīrs izteikti saistās ar plazmas olbaltumvielām, tāpēc maz ticams, ka dialīze varētu palīdzēt izvadīt šīs zāles no organisma.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: sistēmiski lietojamie pretvīrusu līdzekļi, integrāzes inhibitori, ATK kods: J05AJ04.

Darbības mehānisms

Kabotegravīrs inhibē HIV integrāzi, saistoties pie integrāzes aktīvā centra un bloķējot retrovīrusu dezoksiribonukleīnskābes (DNS) integrēšanas pavadēna pārveidošanas soli, kas ir būtiski nepieciešams HIV replikācijas cikla norisei.

Farmakodinamiskā iedarbība

Pretvīrusu aktivitāte šūnu kultūrā

Kabotegravīrs uzrādīja pretvīrusu aktivitāti pret laboratorijā kultivētiem savvaļas tipa HIV-1 celmiem, un vidējā kabotegravīra koncentrācija, kāda bija nepieciešama, lai par 50 procentiem samazinātu vīrusu replikāciju (EC_{50}), bija 0,22 nM perifērisko asiņu mononukleārajās šūnās (*peripheral blood mononuclear cells*, PBMC), 0,74 nM 293T šūnās un 0,57 nM MT-4 šūnās. Šūnu kultūrā kabotegravīrs uzrādīja pretvīrusu aktivitāti pret 24 HIV-1 klīnisko izolātu paneli (pa trim katrā grupā - A, B, C, D, E, F un G no M klastera un 3 O grupā), un EC_{50} vērtības attiecībā pret HIV-1 variēja no 0,02 nM līdz 1,06 nM. Kabotegravīra EC_{50} vērtības pret trim HIV-2 klīniskajiem izolātiem variēja no 0,10 nM līdz 0,14 nM. Klīniskie dati par pacientiem ar HIV-2 infekciju nav pieejami.

Pretvīrusu aktivitāte kombinācijā ar citām pretvīrusu zālēm

Nevienām zālēm ar piemītošu aktivitāti pret HIV nebija raksturīga antagonistiska darbība pret kabotegravīra pretvīrusu aktivitāti (*in vitro* novērtējumi veikti kombinācijā ar rilpivirīnu, lamivudīnu, tenofoviru un emtricitabīnu).

Rezistence in vitro

Izolēšana no savvaļas tipa HIV-1 un aktivitāte pret rezistentajiem celmiem: vīrusi ar >10-kārtīgu kabotegravīra EC_{50} vērtības pieaugumu celma IIB 112. dienas pasāžā netika konstatēti. Pēc savvaļas tipa HIV-1 (ar T124A polimorfismu) pasāžām kabotegravīra klātbūtnē radās šādas integrāzes (IN) mutācijas: Q146L (izmaiņu kārtu [IK] diapazons: 1,3-4,6), S153Y (IK diapazons: 2,8-8,4) un I162M (IK: 2,8). Kā minēts iepriekš, T124A noteikšana norāda uz iepriekš esoša retāk sastopama varianta selekciju, un jutīgums pret kabotegravīru neatšķiras. Kabotegravīra 6,4 nM klātbūtnē līdz 56. dienai kultivējot savvaļas tipa HIV-1 NL-432, nebija konstatējama nevienas aminoskābes substitūcijas selekcija integrāzes reģionā.

Starp multipli mutantiem lielākās IK tika novērotas mutantiem, kas ietvēra Q148K vai Q148R. E138K/Q148H izraisīja jutīguma pret kabotegravīru 0,92-kārtīgu samazinājumu, bet E138K/Q148R izraisīja jutīguma 12-kārtīgu samazinājumu, un E138K/Q148K izraisīja 81-kārtīgu jutīguma pret kabotegravīru samazinājumu. G140C/Q148R un G140S/Q148R izraisīja attiecīgi 22- un 12-kārtīgu jutīguma pret kabotegravīru samazinājumu. Lai gan N155H nemainīja jutīgumu pret kabotegravīru, N155H/Q148R izraisīja jutīguma pret kabotegravīru 61-kārtīgu samazinājumu. Citi multipli mutanti, kas izraisīja IK robežās no 5 līdz 10, ir šādi: T66K/L74M (IK=6,3), G140S/Q148K (IK=5,6), G140S/Q148H (IK=6,1) un E92Q/N155H (IK=5,3).

Rezistence in vivo

Tādu pētāmo personu skaits, kuras atbilda apstiprinātas viroloģiskas neveiksmes (AVN) kritērijiem, FLAIR un ATLAS apvienotajos pētījumos bija mazs. Apvienotajā analizē bija 7 AVN gadījumi kabotegravīra un rilpivirīna kombinācijas grupā (7/591, 1,2%) un 7 AVN gadījumi, lietojot esošo pretretrovīrusu shēmu (7/591, 1,2%). Trijos AVN gadījumos kabotegravīra un rilpivirīna kombinācijas grupā FLAIR pētījumā, par kuriem bija dati par rezistenci, bija A1 apakštips. Turklāt 2 no 3 AVN gadījumiem bija terapijas laikā radusies substitūcija Q148R, kas saistīta ar rezistenci pret integrāzes inhibitoriem, bet vienā no trim gadījumiem bija G140R ar samazinātu fenotipisko jutīgumu pret kabotegravīru. Visos 3 AVN gadījumos bija konstatējama viena ar rezistenci pret rilpivirīnu saistīta substitūcija: K101E, E138E/A/K/T vai E138K, un divos no trim gadījumiem bija samazināts fenotipiskais jutīgums pret rilpivirīnu. Trīs AVN gadījumos ATLAS pētījumā bija A, A1 un AG apakštips. Vienā no trim AVN gadījumiem neveiksmes brīdī bija konstatējama ar rezistenci pret INI

saistīta substitūcija N155H un bija vērojams samazināts jutīgums pret kabotegravīru. Visos trijos AVN gadījumos bija konstatējama viena ar rezistenci pret rilpivirīnu saistīta substitūcija: E138A, E138E/K vai E138K, un bija vērojams samazināts fenotipiskais jutīgums pret rilpivirīnu. Divos no šiem trim AVN gadījumiem neveiksmes brīdī konstatējamās ar rezistenci pret rilpivirīnu saistītās substitūcijas bija vērojamas arī sākuma brīdī PBMC HIV-1 DNS. Septiņos AVN gadījumos (FLAIR) ne reizi nebija saņemta injekcija.

Ar rezistenci pret ilgstošas darbības kabotegravīra injekcijām saistītās substitūcijas, kas novērotas ATLAS un FLAIR pētījumos (apvienoti dati), bija G140R (n=1), Q148R (n=2) un N155H (n=1).

ATLAS-2M pētījumā AVN kritērijiem laikā līdz 48. nedēļai atbilda 10 pētāmās personas: 8 pētāmās personas (1,5%) grupā, kura zāles saņēma reizi astoņās nedēļās (Q8W grupā) un 2 pētāmās personas (0,4%) grupā, kura zāles saņēma reizi četrās nedēļās (Q4W grupā). Astoņām pētāmajām personām AVN kritērijiem atbilstošs stāvoklis bija radies 24. nedēļas laika punktā vai pirms tā.

Pētījuma sākumā Q8W grupā 5 pētāmajām personām bija ar rezistenci pret rilpivirīnu saistītas mutācijas Y181Y/C + H221H/Y, Y188Y/F/H/L, Y188L, E138A vai E138E/A, un 1 pētāmajai personai bija rezistences pret kabotegravīru mutācija G140G/R (papildus iepriekš minētajai mutācijai Y188Y/F/H/L, kas saistīta ar rezistenci pret rilpivirīnu). Aizdomu par viroloģisku neveiksmi (*suspected virological failure*, SVF) laika punktā Q8W grupā 6 pētāmajām personām bija ar rezistenci pret rilpivirīnu saistītas mutācijas, un 2 pētāmajām personām bija konstatējama arī K101E pievienošanās, bet 1 pētāmajai personai - arī E138E/K pievienošanās laikā no pētījuma sākuma līdz SVF laika punktam. Rilpivirīna IK virs bioloģiskās robežvērtības bija 7 pētāmajām personām un variēja no 2,4 līdz 15. Piecām no 6 pētāmajām personām ar substitūciju, kas saistīta ar rezistenci pret rilpivirīnu, bija arī ar rezistenci pret INSTI saistītās substitūcijas, N155H (2); Q148R; Q148Q/R+N155N/H (n=2). INSTI substitūcija L74I tika novērota 4 no šīm 7 pētāmajām personām. Vienai pētāmajai personai bija neveiksmīgs integrāzes genotipa un fenotipa tests, un vēl vienai pētāmajai personai nebija pieejams kabotegravīra fenotipiskās noteikšanas rezultāts. IK pētāmajām personām Q8W grupā variēja no 0,6 līdz 9,1 attiecībā uz kabotegravīru, no 0,8 līdz 2,2 attiecībā uz dolutegravīru un no 0,8 līdz 1,7 attiecībā uz biktegravīru.

Q4W grupā nevienai pētāmajai personai pētījuma sākumā nebija konstatējama neviena substitūcija, kas būtu saistīta ar rezistenci pret rilpivirīnu vai INSTI. Vienai pētāmajai personai bija NNRTI substitūcija G190Q kombinācijā ar NNRTI polimorfismu V189I. SVF laika punktā vienai pētāmajai personai bija terapijas laikā radušās ar rezistenci pret rilpivirīnu saistītas mutācijas K101E + M230L, bet vēl vienai pētāmajai personai bija saglabājušās NNRTI substitūcijas G190Q + V189I NNRTI un bija konstatējama V179V/I pievienošanās. Abām pētāmajām personām bija konstatējams samazināts fenotipiskais jutīgums pret rilpivirīnu. Abām pētāmajām personām bija arī ar rezistenci pret INSTI saistītās mutācijas Q148R + E138E/K vai N155N/H SVF laikā, un 1 pētāmajai personai bija samazināts jutīgums pret kabotegravīru. Nevienai pētāmajai personai nebija INSTI substitūcijas L74I. IK pētāmajām personām Q4W grupā bija 1,8 un 4,6 attiecībā uz kabotegravīru, 1,0 un 1,4 attiecībā uz dolutegravīru un 1,1 un 1,5 attiecībā uz biktegravīru.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Pieaugušie

Kabotegravīra un rilpivirīna kombinācijas efektivitāte vērtēta divos randomizētos, daudzcentru, ar aktīvu līdzekli kontrolētos, paralēlu grupu, nemaskētos vismaz līdzvērtīga efekta 3. fāzes pētījumos FLAIR (pētījums 201584) un ATLAS (pētījums 201585). Primārā analīze tika veikta pēc tam, kad visām pētāmajām personām bija notikusi 48. nedēļas vizīte vai bija priekšlaicīgi pārtraukta dalība pētījumā.

Pacienti ar viroloģisko nomākumu (iepriekš 20 nedēļu garumā lietojuši shēmu uz dolutegravīra bāzes) FLAIR pētījumā 629 pētāmās personas ar HIV-1 infekciju un bez iepriekšējas pretretrovīrusu līdzekļu (*antiretroviral treatment*, ART) lietošanas pieredzes 20 nedēļas saņēma dolutegravīra shēmu, kas ietvēra integrāzes pavadiena pārneses inhibitoru (INSTI) (vai nu dolutegravīru/abakavīru/lamivudīnu,

vai dolutegravīru un 2 citus nukleozīdu reversās transkriptāzes inhibitorus, ja pētāmās personas bija HLA-B*5701-pozitīvas). Pētāmās personas viroloģisko nomākumu (HIV-1 RNS <50 kopiju/ml, n=566) pēc tam tika randomizētas (1:1), lai saņemtu kabotegravīra un rilpivirīna shēmu vai turpinātu esošo pretretrovīrusu shēmu (CAR). Pētāmajām personām, kuras tika randomizētas, lai saņemtu kabotegravīra un rilpivirīna kombinācijas shēmu, šo zāļu lietošana tika uzsākta ar perorālo ievadterapiju, vismaz 4 nedēļas vienreiz dienā lietojot vienu 30 mg kabotegravīra tableti un vienu 25 mg rilpivirīna tableti, bet pēc tam šo zāļu lietošana tika turpināta ar kabotegravīra injekcijām (1. mēnesis: 600 mg injekcija; sākot ar 2. mēnesi: 400 mg injekcija) kopā ar rilpivirīna injekcijām (1. mēnesis: 900 mg injekcija; sākot ar 2. mēnesi: 600 mg injekcija), ko ievadīja reizi mēnesī vēl 44 nedēļas. Šis pētījums tika pagarināts līdz 96 nedēļām.

Pacienti ar viroloģisko nomākumu (vismaz 6 mēnešu garumā stabils stāvoklis, lietojot iepriekšējo ARV terapiju)

Pētījumā ATLAS 616 pētāmās personas ar HIV-1 infekciju un iepriekšēju ART lietošanas pieredzi, kurām (vismaz 6 mēnešus) bija viroloģiskais nomākums (HIV-1 RNS <50 kopiju/ml) tika randomizētas (1:1) un saņēma vai nu shēmu ar kabotegravīra un rilpivirīna kombināciju, vai arī turpināja saņemt CAR shēmu. Pētāmajām personām, kas tika randomizētas, lai saņemtu kabotegravīra un rilpivirīna kombinācijas shēmu, šo zāļu lietošana tika uzsākta ar perorālo ievadterapiju, vismaz 4 nedēļas vienreiz dienā lietojot vienu 30 mg kabotegravīra tableti un vienu 25 mg rilpivirīna tableti, bet pēc tam šo zāļu lietošana tika turpināta ar kabotegravīra injekcijām (1. mēnesis: 600 mg injekcija; sākot ar 2. mēnesi: 400 mg injekcija) kopā ar rilpivirīna injekcijām (1. mēnesis: 900 mg injekcija; sākot ar 2. mēnesi: 600 mg injekcija), ko ievadīja reizi mēnesī vēl 44 nedēļas. Pētījumā ATLAS 50%, 17% un 33% pētāmo personu pētījuma sākumā pirms randomizācijas kā trešās zāles saņēma attiecīgi NNRTI, PI vai INI, un šis rādītājs starp terapijas grupām bija līdzīgs.

Apvienotie dati

Saskaņā ar apvienotās analīzes datiem, pētījuma sākumā pētāmo personu vecuma mediāna kabotegravīra un rilpivirīna kombinācijas grupā bija 38 gadi, 27% bija sievietes, 27% bija piederīgi citai, nevis baltajai, rasei, 1% bija ≥ 65 gadus vecs un 7% CD4+ šūnu skaits bija mazāks par 350 šūnām/mm³; šie raksturlielumi ārstēšanas grupās bija līdzīgi.

Primārais vērtēšanas kritērijs abos pētījumos bija tādu pētāmo personu īpatsvars 48. nedēļā, kurām HIV-1 RNS daudzums plazmā bija ≥50 kopiju/ml (*snapshot* algoritms ITT-E populācijai).

Šo abu pivotālo pētījumu apvienotajā analīzē kabotegravīra un rilpivirīna kombinācija bija vismaz līdzvērtīga CAR, vērtējot pēc tādu pētāmo personu īpatsvara 48. nedēļā, kurām HIV-1 RNS daudzums plazmā bija ≥50 kopiju/ml (attiecīgi 1,9% un 1,7%). Koriģētā atšķirība starp kabotegravīra un rilpivirīna kombināciju un CAR grupu (0,2; 95% TI: -1,4, 1,7) apvienotajā analīzē atbilda vismaz līdzvērtīga efekta kritērijiem (95% TI augšējā vērtība zem 4%).

Dati par primāro vērtēšanas kritēriju un citiem 48. nedēļā vērtētajiem rādītājiem, tai skaitā par rādītājiem atkarībā no nozīmīgākajiem faktoriem pētījuma sākumā, FLAIR un ATLAS pētījumos ir parādīti 4. un 5. tabulā.

4. tabula. FLAIR un ATLAS pētījumu randomizētās terapijas viroloģiskie rādītāji 48. nedēļā (Snapshot analīze)

	FLAIR		ATLAS		Apvienotie dati	
	Kabotegravīrs + RPV N=283	CAR N=283	Kabotegravīrs + RPV N=308	CAR N=308	Kabotegravīrs +RPV N=591	CAR N=591
HIV-1 RNS ≥50 kopiju/ml† (%)	6 (2,1)	7 (2,5)	5 (1,6)	3 (1,0)	11 (1,9)	10 (1,7)
Ārstēšanas atšķirība, % (95% TI)*	-0,4 (-2,8; 2,1)		0,7 (-1,2; 2,5)		0,2 (-1,4; 1,7)	
HIV-1 RNS <50 kopiju/ml (%)	265 (93,6)	264 (93,3)	285 (92,5)	294 (95,5)	550 (93,1)	558 (94,4)
Ārstēšanas atšķirība, % (95% TI)*	0,4 (-3,7; 4,5)		-3,0 (-6,7; 0,7)		-1,4 (-4,1; 1,4)	
Viroloģisku datu iztrūkums 48. nedēļas “logā” (%)	12 (4,2)	12 (4,2)	18 (5,8)	11 (3,6)	30 (5,1)	23 (3,9)
Iemesli						
Nevēlamas blakusparādības vai nāves dēļ pārtraukta dalība pētījumā/ pētījuma zāļu lietošana (%)	8 (2,8)	2 (0,7)	11 (3,6)	5 (1,6)	19 (3,2)	7 (1,2)
Citu iemeslu dēļ pārtraukta dalība pētījumā/ pētījuma zāļu lietošana (%)	4 (1,4)	10 (3,5)	7 (2,3)	6 (1,9)	11 (1,9)	16 (2,7)
Iztrūkstoši dati “loga” laikā, bet piedalās pētījumā (%)	0	0	0	0	0	0

* Koriģēts atbilstoši sākotnējiem stratifikācijas faktoriem.

† Ietvertas pētāmās personas, kuras pārtraukušas zāļu lietošanu efektivitātes trūkuma dēļ, pārtraukušas zāļu lietošanu, kamēr nav bijis nomākums.

N = pētāmo personu skaits katrā ārstēšanas grupā, TI = ticamības intervāls, CAR = esošā pretvīrusu shēma (*current antiviral regimen*).

5. tabula. Tādu pētāmo personu īpatsvars, kurām HIV-1 RNS daudzums plazmā 48. nedēļā bija ≥50 kopiju/ml, atkarībā no nozīmīgākajiem sākotnējiem faktoriem (Snapshot rādītāji)

Sākotnējie faktori		Apvienoti dati no FLAIR un ATLAS	
		Kabotegravīrs +RPV N=591 n/N (%)	CAR N=591 n/N (%)
Sākotnējie CD4+ rādītāji (šūnas/mm³)	<350	0/42	2/54 (3,7)
	no ≥ 350 līdz <500	5/120 (4,2)	0/117
	≥500	6/429 (1,4)	8/420 (1,9)
Dzimums	Vīrieši	6/429 (1,4)	9/423 (2,1)
	Sievietes	5/162 (3,1)	1/168 (0,6)
Rase	Baltā	9/430 (2,1)	7/408 (1,7)
	Melnā afrikāņu/amerikāņu	2/109 (1,8)	3/133 (2,3)

	Āzijas/cita	0/52	0/48
ĶMI	<30 kg/m ²	6/491 (1,2)	8/488 (1,6)
	≥30 kg/m ²	5/100 (5,0)	2/103 (1,9)
Vecums (gados)	<50	9/492 (1,8)	8/466 (1,7)
	≥50	2/99 (2,0)	2/125 (1,6)
Sākotnējā pretvīrusu terapija randomizācijas laikā	PI	1/51 (2,0)	0/54
	INI	6/385 (1,6)	9/382 (2,4)
	NNRTI	4/155 (2,6)	1/155 (0,6)

ĶMI= ķermeņa masas indekss

PI= proteāzes inhibitors

INI= integrāzes inhibitors

NNRTI= ne-nukleozīdu reversās transkriptāzes inhibitors

Gan FLAIR, gan ATLAS pētījumā atšķirības starp ārstēšanas grupām, ņemot vērā dažādus sākotnējos raksturlielumus (CD4+ šūnu skaits, dzimums, rase, ĶMI, vecums, sākotnējo trešo zāļu grupa), bija līdzīgas.

FLAIR pētījuma 96. nedēļa

FLAIR pētījumā pēc 96 nedēļām rezultāti bija saglabājušies tādi paši kā pēc 48 nedēļām. Tādu pētāmo personu īpatsvars, kurām HIV-1 RNS daudzums plazmā bija ≥50 kopiju/ml, kabotegravīra un rilpivirīna kombinācijas grupā (n=283) un CAR (n=283) grupā bija attiecīgi 3,2% un 3,2% (koriģētā atšķirība starp kabotegravīra un rilpivirīna kombinācijas un CAR grupām [0,0; 95% TI: -2,9, 2,9]). Tādu pētāmo personu īpatsvars, kurām HIV-1 RNS daudzums plazmā bija <50 kopiju/ml, kabotegravīra un rilpivirīna kombinācijas grupā un CAR grupā bija attiecīgi 87% un 89% (koriģētā atšķirība starp kabotegravīra un rilpivirīna kombinācijas un CAR grupām [-2,8; 95% TI: -8,2, 2,5]).

FLAIR pētījuma 124. nedēļa: ārstēšanas sākšana uzreiz ar injekcijām, salīdzinot ar perorālo ievadterapiju

Pētījuma FLAIR 124. nedēļā veica drošuma un efektivitātes analīzi pacientiem, kuri bija izvēlējušies (100. nedēļā) pagarinājuma fāzē abakavīra/dolutegravīra/lamivudīna vietā sākt lietot kabotegravīra kopā ar rilpivirīnu. Pētāmās personas varēja izvēlēties, vai nomainīt terapiju, ar perorālās ievadterapijas periodu vai bez tā, un tika izveidota perorālās ievadterapijas grupa (n=121) un grupa, kurā ārstēšanu sāka uzreiz ar injekcijām (n=111).

124. nedēļā tādu pētāmo personu īpatsvars, kurām HIV-1 RNS daudzums plazmā bija ≥50 kopiju/ml, perorālās ievadterapijas grupā un grupā, kurā ārstēšanu sāka uzreiz ar injekcijām, bija attiecīgi 0,8% un 0,9%. Viroloģiskā nomākuma rezultāti (HIV-1 RNS <50 c/ml) bija līdzīgi perorālās ievadterapijas grupā (93,4%) un grupā, kurā ārstēšanu sāka uzreiz ar injekcijām (99,1%).

Lietošana reizi 2 mēnešos

Pacienti ar viroloģisko nomākumu (vismaz 6 mēnešu garumā stabils stāvoklis, lietojot iepriekšējo ARV terapiju)

Reizi 2 mēnešos lietotu kabotegravīra injekciju efektivitāte un drošums vērtēti vienā randomizētā, daudzcentru, paralēlu grupu, nemaskētā vismaz līdzvērtīga efekta 3.b fāzes pētījumā ATLAS-2M (207966). Primārā analīze tika veikta pēc tam, kad visām pētāmajām personām bija notikusi 48. nedēļas vizīte vai bija priekšlaicīgi pārtraukta dalība pētījumā.

ATLAS-2M pētījumā 1045 pētāmās personas ar HIV-1 infekciju un iepriekšēju ART lietošanas pieredzi, kurām bija viroloģiskais nomākums, tika randomizētas (1:1) un saņēma Vocabria un rilpivirīna kombinācijas injekciju shēmu vai nu reizi 2 mēnešos, vai reizi mēnesī. Pētāmās personas, kuras sākotnēji saņēma citu terapiju, nevis kabotegravīru/rilpivirīnu, vismaz 4 nedēļas saņēma perorālo ievadterapiju, reizi dienā lietojot vienu 30 mg kabotegravīra tableti kopā ar vienu 25 mg rilpivirīna tableti. Pētāmās personas, kuras bija randomizētas, lai reizi mēnesī saņemtu kabotegravīra injekcijas (1. mēnesis: 600 mg injekcija; sākot ar 2. mēnesi: 400 mg injekcija) un rilpivirīna injekcijas (1. mēnesis: 900 mg injekcija; sākot ar 2. mēnesi: 600 mg injekcija), saņēma šo terapiju vēl 44 nedēļas. Pētāmās personas, kuras bija randomizētas, lai reizi 2 mēnešos saņemtu kabotegravīra injekcijas (600 mg injekciju 1., 2. un 4. mēnesī un tad ik pēc 2 mēnešiem) un rilpivirīna injekcijas (900 mg injekciju 1., 2. un 4. mēnesī un tad ik pēc 2 mēnešiem) saņēma šādu terapiju vēl 44 nedēļas.

Pirms randomizācijas 63%, 13% un 24% pētāmo personu bija saņēmušas kabotegravīra un rilpivirīna kombināciju attiecīgi 0 nedēļas, 1 līdz 24 nedēļas un >24 nedēļas.

Pētījuma sākumā pētāmo personu vecuma mediāna bija 42 gadi, 27% bija sievietes, 27% bija piederīgi citai, nevis baltajai, rasei, 4% bija ≥ 65 gadus veci un 6% CD4+ šūnu skaits bija mazāks par 350 šūnām/mm³; šie raksturlielumi ārstēšanas grupās bija līdzīgi.

Primārais vērtēšanas kritērijs ATLAS-2M pētījumā bija tādu pētāmo personu īpatsvars 48. nedēļā, kurām HIV-1 RNS daudzums plazmā bija ≥ 50 kopiju/ml (*snapshot* algoritms ITT-E populācijai).

Pētījumā ATLAS-2M kabotegravīrs un rilpivirīns, lietoti reizi 2 mēnešos, bija vismaz līdzvērtīgi kabotegravīram un rilpivirīnam, ko lietoja katru mēnesi, vērtējot pēc tādu pētāmo personu īpatsvara, kurām HIV-1 RNS daudzums plazmā 48. nedēļā bija ≥ 50 kopiju/ml (attiecīgi 1,7% un 1,0%). Koriģētā atšķirība starp terapiju ar kabotegravīru un rilpivirīnu, lietojot zāles reizi 2 mēnešos un lietojot tās katru mēnesi (0,8; 95% TI: -0,6, 2,2), atbilda vismaz līdzvērtīga efekta kritērijiem (95% TI augšējā vērtība zem 4%).

6. tabula. Pētījuma ATLAS-2M randomizētās terapijas viroloģiskie rādītāji 48. nedēļā (*Snapshot* analīze)

	Lietošana reizi 2 mēnešos (Q8W)	Lietošana reizi mēnesī (Q4W)
	N=522 (%)	N=523 (%)
HIV-1 RNS ≥ 50 kopiju/ml[†] (%)	9 (1,7)	5 (1,0)
Ārstēšanas atšķirība, % (95% TI)*	0,8 (-0,6; 2,2)	
HIV-1 RNS <50 kopiju/ml (%)	492 (94,3)	489 (93,5)
Ārstēšanas atšķirība, % (95% TI)*	0,8 (-2,1; 3,7)	
Nav viroloģisko datu 48. nedēļas “logā”	21 (4,0)	29 (5,5)
Iemesli:		
NB vai nāves dēļ pārtraukta dalība pētījumā (%)	9 (1,7)	13 (2,5)
Citu iemeslu dēļ pārtraukta dalība pētījumā (%)	12 (2,3)	16 (3,1)
Pētījumā, taču trūkst datu “logā” (%)	0	0

* Koriģēts atbilstoši sākotnējiem stratifikācijas faktoriem.

[†] Ietvertas pētāmās personas, kuras pārtraukušas zāļu lietošanu efektivitātes trūkuma dēļ, pārtraukušas zāļu lietošanu, kamēr nav bijis nomākums.

N = pētāmo personu skaits katrā ārstēšanas grupā, TI = ticamības intervāls, CAR = esošā pretvīrusu shēma (*current antiretroviral regimen*).

7. tabula. Tādu pētāmo personu īpatsvars, kurām HIV-1 RNS daudzums plazmā 48. nedēļā bija ≥ 50 kopiju/ml, atkarībā no nozīmīgākajiem sākotnējiem faktoriem (*Snapshot* rādītāji)

Sākotnējie faktori		Skaits ar HIV-1 RNS ≥ 50 kopiju/ml/ kopā vērtēts (%)	
		Lietošana reizi 2 mēnešos (Q8W)	Lietošana reizi mēnesī (Q4W)
Sākotnējais CD4+ šūnu skaits (šūnas/mm ³)	<350	1/ 35 (2,9)	1/ 27 (3,7)
	No 350 līdz <500	1/ 96 (1,0)	0/ 89
	≥ 500	7/391 (1,8)	4/407 (1,0)
Dzimums	Vīrieši	4/385 (1,0)	5/380 (1,3)
	Sievietes	5/137 (3,5)	0/143
Rase	Baltā	5/370 (1,4)	5/393 (1,3)

Sākotnējie faktori	Skaitis ar HIV-1 RNS ≥ 50 kopiju/ml/ kopā vērtēts (%)	
	Lietošana reizi 2 mēnešos (Q8W)	Lietošana reizi mēnesī (Q4W)
Cita, nevis baltā	4/152 (2,6)	0/130
Melnā/ afroamerikāņu	4/101 (4,0)	0/ 90
Cita, nevis melnā/ afroamerikāņu	5/421 (1,2)	5/421 (1,2)
ĶMI		
<30 kg/m ²	3/409 (0,7)	3/425 (0,7)
≥ 30 kg/m ²	6/113 (5,3)	2/98 (2,0)
Vecums (gados)		
<35	4/137 (2,9)	1/145 (0,7)
No 35 līdz <50	3/242 (1,2)	2/239 (0,8)
≥ 50	2/143 (1,4)	2/139 (1,4)
Iepriekšēja CAB/RPV iedarbība		
Nav	5/327 (1,5)	5/327 (1,5)
1-24 nedēļas	3/69 (4,3)	0/68
>24 nedēļas	1/126 (0,8)	0/128

ĶMI= ķermeņa masas indekss

ATLAS-2M pētījumā primārā vērtēšanas kritērija atšķirības sākotnējo raksturlielumu (CD4+ limfocītu skaits, dzimums, rase, ĶMI, vecums un iepriekšēja kabotegravīra/rilpivirīna iedarbība) ietekmē nebija klīniski nozīmīgas.

Efektivitātes rezultāti 96. nedēļā atbilda primārā mērķa kritērija rezultātiem 48. nedēļā. Ik pēc 2 mēnešiem ievadītas kabotegravīra un rilpivirīna injekcijas ir vismaz līdzvērtīgas ar reizi mēnesī ievadītām kabotegravīra un rilpivirīna injekcijām. Ik pēc 2 mēnešiem ievadīta kabotegravīra un rilpivirīna grupā (n=522) un reizi mēnesī ievadīta kabotegravīra un rilpivirīna grupā (n=523) to dalībnieku proporcionālais skaits, kuriem 96. nedēļā HIV-1 RNS līmenis plazmā bija ≥ 50 kopijas/ml, bija attiecīgi 2,1% un 1,1% (koriģētā terapijas atšķirība starp ik pēc 2 mēnešiem ievadīta un reizi mēnesī ievadīta kabotegravīra un rilpivirīna grupu [1,0; 95% TI: no -0,6 līdz 2,5]). Ik pēc 2 mēnešiem ievadīta kabotegravīra un rilpivirīna un reizi mēnesī ievadīta Vocabria un rilpivirīna grupā to dalībnieku proporcionālais skaits, kuriem 96. nedēļā HIV-1 RNS līmenis plazmā bija <50 kopijas/ml, bija attiecīgi 91% un 90,2% (koriģētā terapijas atšķirība starp ik pēc 2 mēnešiem ievadīta un reizi mēnesī ievadīta kabotegravīra un rilpivirīna grupu [0,8; 95% TI: no -2,8 līdz 4,3]).

Efektivitātes rezultāti 152. nedēļā atbilda primārā mērķa kritērija rezultātiem 48. un 96. nedēļā. Ik pēc 2 mēnešiem ievadītas kabotegravīra un rilpivirīna injekcijas ir vismaz līdzvērtīgas reizi mēnesī ievadītam Vocabria un rilpivirīnam. *ITT* analīzē ik pēc 2 mēnešiem ievadīta kabotegravīra un rilpivirīna grupā (n=522) un reizi mēnesī ievadīta kabotegravīra un rilpivirīna grupā (n=523) to dalībnieku proporcionālais skaits, kuriem 152. nedēļā HIV-1 RNS līmenis plazmā bija ≥ 50 kopijas/ml, bija attiecīgi 2,7% un 1,0% (koriģētā terapijas atšķirība starp ik pēc 2 mēnešiem ievadīta un reizi mēnesī ievadīta kabotegravīra un rilpivirīna grupu [1,7; 95% TI: no 0,1 līdz 3,3]). *ITT* analīzē ik pēc 2 mēnešiem ievadīta kabotegravīra un rilpivirīna un reizi mēnesī ievadīta kabotegravīra un rilpivirīna grupā to dalībnieku proporcionālais skaits, kuriem 152. nedēļā HIV-1 RNS līmenis plazmā bija <50 kopijas/ml, bija attiecīgi 87% un 86% (koriģētā terapijas atšķirība starp ik pēc 2 mēnešiem ievadīta un reizi mēnesī ievadīta kabotegravīra un rilpivirīna grupu [1,5; 95% TI: no -2,6 līdz 5,6]).

Post-hoc analīze

3. fāzes pētījumu apvienoto datu (ATLAS līdz 96. nedēļai, FLAIR līdz 124. nedēļai un ATLAS-2M līdz 152. nedēļai) daudzfaktoru analīzē tika pārbaudīta dažādu faktoru ietekme uz apstiprinātas viroloģiskas neveiksmes (AVN) risku. Pirmsterapijas faktoru analīzē (*baseline factors analysis*; *BFA*) tika pārbaudīta sākotnējo vīrusa un dalībnieka faktoru, kā arī dozēšanas shēmas ietekme; daudzfaktoru analīze (*MVA*) tika veikta par pirmsterapijas faktoru ietekmi uz AVN, un, izmantojot regresijas modelēšanu ar mainīgo atslases procedūru, tajā tika ietvertas arī pēc terapijas sākuma paredzētās zāļu koncentrācijas plazmā. Pēc pavisam 4291 persongada nekoriģētais AVN sastopamības rādītājs bija 0,54 gadījumi uz 100 persongadiem; tika saņemti ziņojumi par 23 AVN gadījumiem (1,4% no 1651 personas šajos pētījumos).

Pirmsterapijas faktoru analīzē tika pierādīta rilpivirīna rezistences mutāciju (sastopamības rādītāja attiecība $IRR=21,65$, $p<0,0001$), HIV-1 A6/A1 apakštīpa ($IRR=12,87$, $p<0,0001$) un ķermeņa masas indeksa ($IRR=1,09$ uz pieaugumu par 1 vienību, $p=0,04$; $IRR=3,97$, ja $\geq 30 \text{ kg/m}^2$, $p=0,01$) saistība ar AVN. Citiem mainīgajiem, tai skaitā lietošanai Q4W vai Q8W, sieviešu dzimumam un CAB/INSTI rezistences mutācijām, nebija nozīmīgas saistības ar AVN. Vismaz 2 šādu galveno pirmsterapijas faktoru kombinācija bija saistīta ar palielinātu AVN risku: rezistences pret rilpivirīnu mutācijas, HIV-1 A6/A1 apakštīps vai $\text{KMI} \geq 30 \text{ kg/m}^2$ (skatīt 8. tabulu).

8. tabula. Viroloģiskie iznākumi 48. nedēļā atkarībā no nozīmīgākajiem sākotnējiem faktoriem - ar rezistenci pret rilpivirīnu saistītām mutācijām, A6/A1 apakštipu¹ un KMI ≥ 30 kg/m²

Sākotnējie faktori (skaits)	Viroloģiski veiksmīgs iznākums (%) ²	Apstiprināta viroloģiskā neveiksme (%) ³
0	844/970 (87,0)	4/970 (0,4)
1	343/404 (84,9)	8/404 (2,0) ⁴
≥ 2	44/57 (77,2)	11/57 (19,3) ⁵
KOPĀ (95% ticamības intervāls)	1231/1431 (86,0) (84,1%, 87,8%)	23/1431 (1,6) ⁶ (1,0%, 2,4%)

¹ HIV-1 A1 vai A6 apakštipa klasifikācija balstīta uz *Los Alamos* Nacionālās bibliotēkas paneli no HIV sekvenču datubāzes (2020. gada jūnijs)

² Pamatojoties uz *FDA Snapshot* algoritmu - RNS <50 kopijas/ml pētījuma ATLAS 48. nedēļā, FLAIR 124. nedēļā, ATLAS-2M 152. nedēļā.

³ Definējot kā divus secīgus HIV RNS ≥ 200 kopiju/ml mērījumus.

⁴ Pozitīva prognostiskā vērtība (PPV) <2%; negatīva prognostiskā vērtība (NPV) 98,5%; jutīgums 34,8%; specifiskums 71,9%

⁵ PPV 19,3%; NPV 99,1%; jutīgums 47,8%; specifiskums 96,7%

⁶ Analīzes datne ar visiem netrūkstošajiem terapijas sākuma faktoru kovariātiem (par pavisam 1651 pacientu).

Pacientu ar vismaz diviem no šiem riska faktoriem, kuriem bija AVN, īpatsvars bija lielāks nekā to, kuriem nebija neviena riska faktora vai bija viens riska faktors, AVN tika konstatēts 6 no 24 pacientiem [25,0%, 95% TI (9,8% , 46,7%)], kas tika ārstēti saskaņā ar lietošanas shēmu, injicējot reizi 2 mēnešos, un 5 no 33 pacientiem [15,2%, 95% TI (5,1%, 31,9%)], kuri tika ārstēti ar ikmēneša injekciju shēmu.

Pāreja uz citu perorāli lietojamu ART

Retrospektīvā analizē par trijos klīniskajos pētījumos (FLAIR, ATLAS-2M un LATTE-2 jeb 200056) iegūtajiem apvienotajiem datiem bija iekļautas 29 pētāmās personas, kuras bija pārgājušas uz citu perorāli lietojamu ART (izņemot kabotegravīra un rilpivirīna kombināciju jeb alternatīvu pāreju uz perorāli lietojamām zālēm) ar ilguma mediānu 59 dienas (25. un 75. percentile 53-136) laikā, kad tika ārstētas ar kabotegravīru kombinācijā ar intramuskulāri (i.m.) injicējamu ilgstošas iedarbības rilpivirīna formu. Pētāmo personu vecuma mediāna bija 32 gadi, 14 % bija sievietes, 31 % pētāmo personu nebija baltās rases, 97 % pētāmo personu pārejai uz alternatīvām perorāli lietojamām zālēm saņēma shēmu uz integrāzes inhibitoru (INI) bāzes, 41% kā daļu no alternatīvās perorālās pārejas shēmas saņēma NNRTI, (tostarp rilpivirīnu 11 gadījumos no 12), un 62% saņēma NRTI. Trīs pētāmās personas pārtrauca ārstēties laikā, kad notika pāreja uz perorāli lietojamām zālēm vai drīz pēc tam, taču tas nenotika drošuma dēļ. Vairumam pētāmo personu saglabājās viroloģiskais nomākums (plazmā bija < 50 HIV-1 RNS kopiju/ml). Laikā, kad notika pāreja uz alternatīvām perorāli lietojamām zālēm un periodā pēc pārejas uz alternatīvām perorāli lietojamām zālēm (līdz divām kabotegravīra un rilpivirīna kombinācijas injekcijām pēc pārejas uz perorāli lietojamām zālēm) AVN gadījumi (kad plazmā ir ≥ 200 HIV-1 RNS kopiju/ml) netika novēroti.

Pediatriskā populācija

Kabotegravīra un rilpivirīna kombinācijas drošums, panesamība un farmakokinētika (FK) ir vērtēta pašlaik notiekošā nemaskētā nesalīdzinošā 1./2. fāzes daudzcentru pētījumā MOCHA (IMPAACT 2017).

Šī pētījuma 2. grupā 144 pusaudžiem ar viroloģisku nomākumu tika pārtraukta pirms pētījuma izmantotās cART shēmas lietošana, un viņi vispirms vismaz četras nedēļas pēc kārtas saņēma vienu kabotegravīra 30 mg tableti un vienu rilpivirīna 25 mg tableti dienā, un pēc tam reizi divos mēnešos saņēma kabotegravīra injekcijas (1. un 2. mēnesī 600 mg injekcijas un pēc tam 600 mg injekcijas reizi divos mēnešos) un rilpivirīna injekcijas (1. un 2. mēnesī 900 mg injekcijas un pēc tam 900 mg injekcijas reizi divos mēnešos).

Pētījuma sākumā dalībnieku vecuma mediāna bija 15,0 gadu, ķermeņa masas mediāna bija 48,5 kg (diapazons: 35,2–100,9), KMI mediāna bija 19,5 kg/m² (diapazons: 16,0–34,3), 51,4% bija meitenes, 98,6% nebija baltādaini, un četriem dalībniekiem CD4⁺ šūnu skaits bija < 350/mm³.

Pretvīrusu aktivitāte tika vērtēta kā sekundārais kritērijs, un saskaņā ar *snapshot* algoritma izmantošanas rezultātiem 139 no 144 dalībniekiem (96,5%) 24. nedēļas beigās bija saglabājis viroloģisks nomākums (HIV-1 RNS koncentrācija plazmā bija < 50 kopiju/ml).

Eiropas Zāļu aģentūra ir atlikusi pienākumu iesniegt pētījumu rezultātus par kabotegravīra apvalkotām tabletēm un ilgstošas darbības suspensijai injekcijām HIV-1 infekcijas ārstēšanai vienā vai vairākās pediatrikās populācijas apakšgrupās. Skatīt 4.2. apakšpunktā informāciju lietošanai pediatrikajā populācijā.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Pieaugušie

Kabotegravīra farmakokinētika veseliem indivīdiem un cilvēkiem ar HIV infekciju ir līdzīga. Kabotegravīra FK mainīgums ir vidējs. 1. fāzes pētījumos ar veseliem indivīdiem AUC, C_{max} un C_{tau} CVb% starp pētāmajām personām bija robežās no 26 līdz 34% pētījumos ar veseliem indivīdiem un no 28 līdz 56% pētījumos ar pētāmajām personām, kurām bija HIV-1 infekcija. Mainīgums vienai personai (CVw%) ir zemāks par mainīgumu starp pētāmajām personām.

9. tabula. Farmakokinētiskie raksturlielumi pēc kabotegravīra perorālas lietošanas vienreiz dienā pieaugušiem pētījumu dalībniekiem

Zāļu lietošanas fāze	Lietošanas shēma	Ģeometriskā vidējā vērtība (5., 95. procentīle) ^a		
		AUC _(0-tau) ^b (μg·h/ml)	C _{max} (μg/ml)	C _{tau} (μg/ml)
Perorālā ievaderapija ^c	30 mg vienreiz dienā	145 (93,5; 224)	8,0 (5,3; 11,9)	4,6 (2,8; 7,5)

^a Farmakokinētisko raksturlielumu vērtības balstītas uz apvienotajiem FLAIR un ATLAS individuālajiem *post-hoc* prognozētajiem rezultātiem no kabotegravīra populācijas farmakokinētikas modeļa (n = 581)

^b tau ir zāļu lietošanas intervāls: 24 stundas perorālai lietošanai.

^c Perorālās ievaderapijas raksturlielumu vērtības atspoguļo līdzsvara stāvokli.

Uzsūkšanās

Pēc perorālas lietošanas kabotegravīrs strauji uzsūcas, un T_{max} mediāna tablešu zāļu formai ir 3 stundas pēc zāļu lietošanas. Lietojot vienreiz dienā, farmakokinētiskais līdzsvara stāvoklis tiek sasniegts 7 dienu laikā.

Kabotegravīru var lietot ēdienreizi laikā vai neatkarīgi no ēšanas. Barība palielina kabotegravīra uzsūkšanās apmēru. Kabotegravīra biopieejamība ir neatkarīga no maltītes satura: maltītes ar augstu tauku saturu palielināja kabotegravīra AUC_(0-∞) par 14% un C_{max} - par 14%, salīdzinot ar zāļu lietošanu tukšā dūšā. Šāds pieaugums nav klīniski nozīmīgs.

Kabotegravīra absolūtā biopieejamība nav noteikta.

Izkliede

Pamatojoties uz *in vitro* datiem, kabotegravīrs izteikti (>99% apmērā) saistās pie cilvēka plazmas olbaltumvielām. Pēc perorālo tablešu lietošanas vidējais šķietamais izklijes tilpums (V_z/F) plazmā bija 12,3 l. Cilvēka plazmā prognozējamais kabotegravīra V_c/F bija 5,27 l, bet V_p/F bija 2,43 l. Šīs prognozējamās tilpuma vērtības kopā ar domājamo augsto biopieejamību liecina par kabotegravīra zināmu izklijedi ārpussūnu telpā.

Kabotegravīrs ir konstatējams sieviešu un vīriešu dzimumorgānos. 4, 8 un 12 nedēļas pēc 400 mg vienreizējas intramuskulāras (i.m.) injekcijas koncentrācijas dzemdes kaklā un makstī un

koncentrācijas plazmā attiecības mediāna bija robežās no 0,16 līdz 0,28, un koncentrācijas taisnās zarnas audos un koncentrācijas plazmā attiecības mediāna bija $\leq 0,08$.

Kabotegravīrs ir konstatējams cerebrospinālajā šķidrumā (CSŠ). Cilvēkiem ar HIV infekciju, kuri saņēma terapijas shēmu ar kabotegravīra injekcijām un rilpivirīna injekcijām, kabotegravīra koncentrācijas CSŠ un kabotegravīra koncentrācijas plazmā attiecība [mediāna (diapazons)] ($n=16$) vienu nedēļu pēc ilgstošas darbības kabotegravīra injekcijām (Q4W vai Q8W) līdzsvara stāvoklī bija 0,003 (diapazons: no 0,002 līdz 0,004). Atbilstoši kabotegravīra terapeitiskajai koncentrācijai CSŠ, HIV-1 RNS daudzums CSŠ ($n=16$) 100% pētāmo personu bija <50 kopiju/ml, bet 15/16 (94%) pētāmo personu tas bija <2 kopijas/ml. Tajā pašā laikā HIV-1 RNS daudzums plazmā ($n=18$) 100% pētāmo personu bija <50 kopiju/ml, bet 12/18 (66,7%) pētāmo personu tas bija <2 kopijas/ml.

In vitro kabotegravīrs nebija organisko anjonu transporta polipeptīdu (OATP) 1B1, OATP2B1, OATP1B3 vai organisko katjonu transporta olbaltumvielas (OCT1) substrāts.

Biotransformācija

Kabotegravīru galvenokārt metabolizē UGT1A1, un nelielu daļu metabolisma nodrošina UGT1A9. Kabotegravīrs ir galvenais plazmā cirkulējošais savienojums, kas reprezentē $> 90\%$ no kopējā radioaktīva oglekļa plazmā. Pēc perorālas lietošanas cilvēkiem kabotegravīrs galvenokārt tiek eliminēts metabolisma ceļā; neizmainīta kabotegravīra renālā eliminācija ir neliela ($<1\%$ no devas). Četrdesmit septiņi procenti no kopējās perorāli lietotās devas tiek izvadīti ar fecēm kā neizmainīts kabotegravīrs. Nav zināms, vai visu šo daudzumu vai daļu no tā veido neabsorbētās zāles vai ar žulti izvadīts glikuronīda konjugāts, kas tālāk zarnu lūmenā var noārdīties, veidojoties sākotnējam savienojumam. Kabotegravīrs ir konstatēts divpadsmitpirkstu zarnas žults paraugos. Dažos, bet ne visos divpadsmitpirkstu zarnas žults paraugos bija konstatējams arī glikuronīda metabolīts. Divdesmit septiņi procenti no kopējās perorālās devas tiek izvadīti ar urīnu, galvenokārt kā glikuronīda metabolīts (75% no urīna konstatējamās radioaktivitātes, 20% no kopējās devas).

Kabotegravīrs nav klīniski nozīmīgs šādu enzīmu un transporta olbaltumvielu inhibitors: CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4, UGT1A1, UGT1A3, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9, UGT2B4, UGT2B7, UGT2B15 un UGT2B17, P-gp, BCRP, žults sāļu izvadīšanas sūknis (BSEP), OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3, vairāku zāļu un toksīnu ekstrūzijas transporta olbaltumviela (MATE) 1, MATE 2-K, vairāku zāļu rezistences olbaltumviela (MRP) 2 vai MRP4.

Eliminācija

Kabotegravīra vidējais terminālais pusperiods ir 41 h, un tā šķīstamais klīrenss (CL/F) ir 0,21 l stundā.

Polimorfismi

Metaanalīzē par pētījumiem, kuros piedalījušies veseli indivīdi un cilvēki ar HIV infekciju, pētāmajām personām, kurām bija UGT1A1 genotips, kas saistīts ar vāju kabotegravīra metabolismu, kabotegravīra AUC, $C_{\max}$ un C_{τ} vērtības līdzsvara stāvoklī bija vidēji 1,3-1,5 reizes lielākas nekā pētāmajām personām ar tādu genotipu, kas saistīts ar normālu UGT1A1 metabolismu. Šīs atšķirības neuzskata par klīniski nozīmīgām. Cilvēkiem ar UGT1A1 polimorfismiem deva nav jāpielāgo.

Īpašas pacientu grupas

Dzimums

Populācijas farmakokinētikas analīzēs dzimumam nav konstatēta klīniski nozīmīga ietekme uz kabotegravīra ekspozīciju, tāpēc devas pielāgošana, pamatojoties uz dzimumu, nav nepieciešama.

Rase

Populācijas farmakokinētikas analīzēs rasei nav konstatēta klīniski nozīmīga ietekme uz kabotegravīra ekspozīciju, tāpēc devas pielāgošana, pamatojoties uz rasi, nav nepieciešama.

Ķermeņa masas indekss (KMI)

Populācijas farmakokinētikas analīzēs KMI nav konstatēta klīniski nozīmīga ietekme uz kabotegravīra ekspozīciju, tāpēc devas pielāgošana, pamatojoties uz KMI, nav nepieciešama.

Gados vecāki cilvēki

Kabotegravīra populācijas farmakokinētikas analīzē vecumam netika konstatēta klīniski nozīmīga ietekme uz kabotegravīra ekspozīciju. Farmakokinētiskie dati par kabotegravīru personām pēc 65 gadu vecuma ir ierobežoti.

Nieru darbības traucējumi

Klīniski nozīmīgas farmakokinētiskas atšķirības starp personām ar smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss ≥ 15 līdz <30 ml/min un netiek veikta dialīze) un pielāgotiem veselīgiem indivīdiem nav novērotas. Pacienti ar viegliem, vidēji smagiem vai smagiem nieru darbības traucējumiem (kam netiek veikta dialīze) deva nav jāpielāgo. Kabotegravīrs nav pētīts pacientiem, kuriem veic dialīzi.

Aknu darbības traucējumi

Klīniski nozīmīgas farmakokinētiskas atšķirības starp personām ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem un pielāgotiem veselīgiem indivīdiem nav novērotas. Pacienti ar viegliem līdz vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem (A vai B pakāpe pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) deva nav jāpielāgo. Smagu aknu darbības traucējumu (C pakāpe pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) ietekme uz kabotegravīra farmakokinētiku nav pētīta.

Pediatriskā populācija

Kabotegravīra izstrādes programmā populācijas farmakokinētikas simulācijā nav atklātas klīniski nozīmīgas iedarbības intensitātes atšķirības ar HIV-1 inficētu pusaudžu vecuma (vismaz 12 gadus vecu un ar ķermeņa masu vismaz 35 kg) un inficētu vai neinficētu pieaugušu pētījumu dalībnieku organismā, un tas nozīmē, ka pusaudžiem, kuru ķermeņa masa ir ≥ 35 kg, deva nav jāpielāgo.

10. tabula. Farmakokinētikas rādītāji pēc iekšķīgas kabotegravīra lietošanas reizi dienā 12 līdz < 18 gadus veciem pusaudžu vecuma dalībniekiem (ķermeņa masa ≥ 35 kg)

Zāļu lietošanas fāze	Devu shēma	Ģeometriski vidējā vērtība (5. un 95. procentīle) ^a		
		AUC _(0-tau) ^b (μg•h/ml)	C _{max} (μg/ml)	C _{tau} (μg/ml)
Perorālā ievadterapija ^c	30 mg vienreiz dienā	203 (136; 320)	11 (7,4; 16,6)	6,4 (4,2; 10,5)

^a Farmakokinētikas (FK) rādītāju vērtības pamato *post hoc* individuāli aprēķinātie rezultāti populācijas FK modeļos ar HIV-1 inficētu pusaudžu populācijā (n = 147), kuru ķermeņa masa bija 35,2–98,5 kg, un ar HIV-1 neinficētu pusaudžu populācijā (n = 62), kuru ķermeņa masa bija 39,9–167 kg.

^b tau ir devu lietošanas starplaiki: 24. stundas, lietojot perorāli.

^c Farmakokinētikas rādītāju vērtības pēc perorālo ievaddevu lietošanas attiecas uz līdzsvara stāvokli.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Kancerogenitāte un mutagenitāte

Kabotegravīrs nebija mutagēns vai klastogēns baktērijās vai zīdītāju šūnu kultūrās, izmantojot *in vitro* testus, kā arī *in vivo* graužēju mikrokodoliņu testā. Kabotegravīrs nebija kancerogēns ilgtermiņa pētījumos ar pelēm un žurkām.

Reproduktīvās toksikoloģijas pētījumi

Žurkām, kurām lietoja kabotegravīru perorāli devās līdz 1000 mg/kg dienā (>20 reižu pārsniedz ekspozīciju cilvēkam, kurš lieto maksimālo ieteikto devu), nenovēroja ietekmi uz tēviņu vai mātīšu fertilitāti.

Embriofetālās attīstības pētījumā nenovēroja nevēlamu ietekmi uz attīstību pēc kabotegravīra perorālas lietošanas grūsnām trušu mātītēm devās līdz mātītei toksiskajai devai 2000 mg/kg dienā (0,66 reizes no ekspozīcijas cilvēkiem, ja lieto MRHD) vai grūsnām žurku mātītēm devās līdz 1000 mg/kg dienā (>30 reižu pārsniedz ekspozīciju cilvēkiem, ja lieto MRHD). Žurkām ar devu 1000 mg/kg dienā novēroja augļa augšanas izmaiņas (samazinātu ķermeņa masu). Pētījumos ar grūsnām žurku mātītēm pierādīts, ka kabotegravīrs šķērso placentu un to var konstatēt augļa audos.

Pre- un postnatālajos (PPN) pētījumos ar žurkām kabotegravīrs devā 1000 mg/kg dienā (>30 reižu pārsniedz ekspozīciju cilvēkiem, ja lieto MRHD) reproducējami ierosināja novēlotu dzemdību sākšanos un palielināja nedzīvi piedzimušu mazuļu skaitu un neonatālo mirstību. Lietots mazākā devā – 5 mg/kg dienā (aptuveni 10 reižu pārsniedz ekspozīciju cilvēkiem, ja lieto MRHD), kabotegravīrs nebija saistīts ar novēlotām dzemdībām vai neonatālo mirstību. Pētījumos ar žurkām un trušiem nebija konstatējama ietekme uz dzīvotspēju, ja mazuļi dzima ar ķeizargrieziena palīdzību. Ņemot vērā ekspozīcijas attiecību, nozīmīgums cilvēkiem nav zināms.

Atkārtotu devu toksicitāte

Ietekme, kādu radīja lielu kabotegravīra devu ilgstoša ikdienas lietošana, vērtēta atkārtotu perorālo devu toksicitātes pētījumos ar žurkām (26 nedēļas) un ar pērtiķiem (39 nedēļas). Žurkām vai pērtiķiem, kuriem lietoja kabotegravīru perorāli devās attiecīgi līdz 1000 mg/kg dienā vai līdz 500 mg/kg dienā, ar zālēm saistītu nevēlamu iedarbību nenovēroja.

14 dienu un 28 dienu toksicitātes pētījumā ar pērtiķiem novēroja gastrointestinālus (GI) efektus (ķermeņa masas samazināšanos, vemšanu, šķidrus/ ūdeņainus izkārnījumus un vidēji smagu līdz smagu dehidratāciju), un tie bija lokālas zāļu ievadīšanas, bet ne sistēmiskas toksicitātes rezultāts.

3 mēnešu pētījumā ar žurkām, kad kabotegravīru ievadīja subkutānu (s.c.) injekciju viedā reizi mēnesī (devā līdz 100 mg/kg), i.m. injekciju veidā reizi mēnesī (devā līdz 75 mg/kg) vai s.c. injekciju veidā reizi nedēļā (devā 100 mg/kg), nevēlamu iedarbību nekonstatēja un iepriekš nezināmu mērķa orgānu toksicitāti nenovēroja (ekspozīcija >30 reižu pārsniedza ekspozīciju cilvēkiem, ja lieto MRHD - 400 mg i.m. devā).

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Tabletes kodols

Laktozes monohidrāts
Mikrokristāliskā celuloze (E460)
Hipromeloze (E464)
Nātrija cietes glikolāts
Magnija stearāts

Tabletes apvalks

Hipromeloze (E464)
Titāna dioksīds (E171)
Makrogols (E1521)

6.2. Nesaderība

Nav piemērojams.

6.3. Uzglabāšanas laiks

5 gadi

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Baltas ABPE (augsta blīvuma polietilēna) pudeles ar bērniem neatveramu polipropilēna vāciņu, kuram ir ar indukcijas siltumu apstrādāta polietilēna pārklājums. Katrā pudelē ir 30 apvalkoto tablešu.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/20/1481/001

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/ PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Pirmās reģistrācijas datums: 2020. gada 17. decembris
Pēdējās pārreģistrācijas datums:

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<https://www.ema.europa.eu>.

II PIELIKUMS

- A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāja(-u), kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

Ilgstošas darbības suspensija injekcijām

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

Apvalkotās tabletes

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

Drukātajā lietošanas instrukcijā jānorāda ražotāja, kas atbild par attiecīgās sērijas izlaidi, nosaukums un adrese.

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

• Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsaucē datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

• Riska pārvaldības plāns (RPP)

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvuma/ riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

- **Papildu riska mazināšanas pasākumi**
- **Saistības veikt pēcreģistrācijas pasākumus**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam noteiktā laika periodā jāveic turpmāk norādītie pasākumi:

Apraksts	Izpildes termiņš
Reģistrācijas apliecības īpašnieks (RAĪ) veiks prospektīvu kohortas pētījumu (pētījumu COMBINE-2), kurā par pacientiem tiks iegūti dati, kas ļaus noteikt klīnisko efektivitāti, līdzestību terapijai, noturību un terapijas pārtraukšanu pēc kabotegravīra un rilpivirīna ilgstošās darbības shēmas lietošanas sākšanas. Pētījumā tiks novērota arī rezistence un atbildes reakcija pret turpmāk lietotām pretretrovīrusu terapijas shēmām pacientiem, kuriem ilgstošās darbības kabotegravīra un rilpivirīna shēma aizstāta ar citu terapijas shēmu. Pētījuma starpposma rezultātus RAĪ iesniegs reizi gadā, bet pētījuma galīgos rezultātus – līdz 2026. gada septembrim.	2026. gada septembris
RAĪ veiks piecus gadus ilgu ikdienas prakses zāļu lietošanas pētījumu (ZLP). Šī kohortas novērojumu pētījuma mērķis ir labāk izprast to pacientu populāciju, kas ikdienas klīniskā praksē saņem kabotegravīra ilgstošās darbības injekciju un/vai rilpivirīna ilgstošās darbības injekciju saturošas terapijas shēmas. Pētījumā tiks noteikti šo terapijas shēmu lietošanas modeļi, līdzestība šīm shēmām un to pēcreģistrācijas klīniskā efektivitāte, kā arī novērota rezistence starp virulogiskas neveiksmes gadījumiem, par kuriem pieejami rezistences testēšanas dati. Pētījuma starpposma rezultātus RAĪ iesniegs reizi gadā, bet ZLP galīgos rezultātus – līdz 2027. gada septembrim.	2027. gada septembris

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARKĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KASTĪTE – 400 MG INJEKCIJA

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Vocabria 400 mg ilgstošas darbības suspensija injekcijām
cabotegravirum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katrā flakonā ir 400 mg kabotegravīra.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur arī mannītu, polisorbātu 20, makrogolu un ūdeni injekcijām.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Ilgstošas darbības suspensija injekcijām

Saturs: 1 flakons

1 flakona adapteris

1 šļirce

1 injekciju adata

2 ml

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Atvērt šeit

Intramuskulārai lietošanai

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Nesasaldēt

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/20/1481/002

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS - DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

INFORMĀCIJA UZ STARPIEPAKOJUMA
DUBLĒŠANAS KARTE- 400 MG INJEKCIJA

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Vocabria 400 mg ilgstošas darbības suspensija injekcijām
cabotegravirum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

2 ml

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms Vocabria sagatavošanas izlasiet lietošanas instrukciju
Intramuskulārai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

13. SĒRIJAS NUMURS

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS
--

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS - DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA
FLAKONA ETIĶETE – 400 MG INJEKCIJA**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Vocabria 400 mg ilgstošas darbības suspensija injekcijām
cabotegravirum
i.m.

2. LIETOŠANAS VEIDS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

2 ml

6. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KASTĪTE – 600 MG INJEKCIJA

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Vocabria 600 mg ilgstošas darbības suspensija injekcijām
cabotegravirum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katrā flakonā ir 600 mg kabotegravīra.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur arī mannītu, polisorbātu 20, makrogolu un ūdeni injekcijām.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Ilgstošas darbības suspensija injekcijām

Saturs: 1 flakons
1 flakona adapteris
1 šļirce
1 injekciju adata

3 ml

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Atvērt šeit

Intramuskulārai lietošanai

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Nesasaldēt

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/20/1481/003

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS - DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

INFORMĀCIJA UZ STARPIEPAKOJUMA**DUBLĒŠANAS KARTE - 600 MG INJEKCIJA****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Vocabria 600 mg ilgstošas darbības suspensija injekcijām
cabotegravirum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)**3. PALĪGVIELU SARAKSTS****4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

3 ml

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms Vocabria sagatavošanas izlasiet lietošanas instrukciju
Intramuskulārai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ**7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS****8. DERĪGUMA TERMIŅŠ****9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI****10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS****11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE****12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

13. SĒRIJAS NUMURS

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS
--

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS - DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA
FLAKONA ETIĶETE – 600 MG INJEKCIJA**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Vocabria 600 mg ilgstošas darbības suspensija injekcijām
cabotegravirum
i.m.

2. LIETOŠANAS VEIDS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

3 ml

6. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**KASTĪTE - TABLETES****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Vocabria 30 mg apvalkotās tabletes
cabotegravirum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra apvalkotā tablete satur 30 mg kabotegravīra (nātrija sāls veidā).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozes monohidrātu (skatīt lietošanas instrukciju)

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

30 tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/20/1481/001

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

vocabria

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS - DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA**PUDELES ETIĶETE - TABLETES****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Vocabria 30 mg apvalkotās tabletes
cabotegravirum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra apvalkotā tablete satur 30 mg kabotegravīra (nātrija sāls veidā).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS**4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

30 tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

ViiV Healthcare BV

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)
--

EU/1/20/1481/001

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS
--

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS - DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

Vocabria 400 mg ilgstošas darbības suspensija injekcijām *cabotegravīrum*

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Jūs varat palīdzēt, ziņojot par jebkādam novērotajām blakusparādībām. Par to, kā ziņot par blakusparādībām, skatīt 4. punkta beigās.

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicāiet ārstam vai medmāsi.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Vocabria un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Vocabria lietošanas
3. Kā ievada Vocabria injekcijas
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Vocabria
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Vocabria un kādam nolūkam to lieto

Vocabria injekcija satur aktīvo vielu kabotegravīru. Kabotegravīrs pieder pretretrovīrusu zāļu grupai, ko sauc par *integrāzes inhibitoriem (INI)*.

Vocabria injekciju izmanto HIV (cilvēka imūndeficīta vīrusa) infekcijas ārstēšanai pieaugušajiem un pusaudžiem (vismaz 12 gadus veciem un ar ķermeņa masu vismaz 35 kg, kuri saņem arī citas pretretrovīrusu zāles, ko sauc par rilpivirīnu, un kuru HIV-1 infekcija tiek kontrolēta.

Vocabria injekcijas neizārstē HIV infekciju; tās notur zemu vīrusa līmeni organismā. Tas palīdz uzturēt CD4 šūnu skaitu asinīs. CD4 šūnas ir leukocītu veids, kas organismam ir svarīgs, lai cīnītos ar infekcijām.

Vocabria injekciju vienmēr lieto kombinācijā ar citu pretretrovīrusu zāļu injekciju, ko sauc par *rilpivirīna injekciju*.

Informāciju par šīm zālēm skatiet rilpivirīna lietošanas instrukcijā.

2. Kas Jums jāzina pirms Vocabria lietošanas

Nelietojiet Vocabria injekciju šādos gadījumos:

- ja Jums kādreiz ir bijuši smagi ādas izsitumi, ādas lobīšanās, pūslīši un/vai čūlas mutē;
- ja Jums ir **alerģija** (*paaugstināta jutība*) pret kabotegravīru vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu;
- ja Jūs lietojat jebkuras no šīm zālēm, jo tās var ietekmēt Vocabria darbību:
 - **karbamazepīns, okskarbazepīns, fenitoīns, fenobarbitāls** (zāles epilepsijas ārstēšanai un lēkmju novēršanai);
 - **rifampicīns vai rifapentīns** (zāles dažu bakteriālu infekciju, piemēram, tuberkulozes, ārstēšanai).

➔ Ja domājat, ka tas attiecas uz Jums, **informējiet par to ārstu.**

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Smaga ādas reakcija

Ļoti reti saistībā ar Vocabria lietošanu ir ziņots par smagām ādas reakcijām – Stīvensa-Džonsona sindromu un toksisku epidermas nekrolīzi. Ja pamanāt kādu ar šīm nopietnajām ādas reakcijām saistītu simptomu, nekavējoties pārtrauciet Vocabria lietošanu un lūdziet medicīnisku palīdzību.

➔ **Izlasiet informāciju** šīs lietošanas instrukcijas 4. punktā “Iespējamās blakusparādības”.

Alerģiska reakcija

Vocabria sastāvā ir kabotegravīrs, kas ir integrāzes inhibitors. Integrāzes inhibitori, arī kabotegravīrs, var izraisīt nopietnu alerģisku reakciju, kas zināma kā *paaugstinātas jutības reakcija*. Jums jāzina par svarīgām pazīmēm un simptomiem, kam pievērst uzmanību laikā, kamēr Jūs saņemat Vocabria.

➔ **Izlasiet informāciju** šīs instrukcijas 4. punktā.

Aknu darbības traucējumi, tai skaitā B un/vai C hepatīts

Informējiet ārstu, ja Jums ir vai ir bijuši aknu darbības traucējumi, tai skaitā B un/vai C hepatīts. Ārsts var novērtēt, cik smaga ir Jūsu aknu slimība, pirms izlemt, vai Jūs varat lietot Vocabria.

Pievērsiet uzmanību svarīgiem simptomiem

Dažiem cilvēkiem, kuri lieto zāles HIV infekcijas ārstēšanai, rodas citi traucējumi, kas var būt nopietni.

Jums jāzina par svarīgām pazīmēm un simptomiem, kam pievērst uzmanību Vocabria lietošanas laikā. Pie tiem pieder:

- infekciju simptomi;
- aknu bojājuma simptomi.

➔ **Izlasiet informāciju** šīs instrukcijas 4. punktā (“Iespējamās blakusparādības”).

Ja Jums rodas jebkādi infekcijas vai aknu bojājuma simptomi:

➔ **nekavējoties informējiet ārstu.** Bez ārsta ziņas nelietojiet citas zāles infekcijas ārstēšanai.

Svarīgi ir regulāri ārsta apmeklējumi

Svarīgi, lai Jūs **ierastos uz plānotajām vizītēm**, lai saņemtu Vocabria injekcijas, kontrolētu HIV infekciju un neļautu slimībai pastiprināties. Ja domājat par zāļu lietošanas pārtraukšanu, informējiet ārstu. Ja būs nokavēta Vocabria injekcijas saņemšana vai ja Jūs pārtrauksiet Vocabria lietošanu, Jums vajadzēs lietot citas zāles HIV infekcijas ārstēšanai un vīrusa rezistences veidošanās riska mazināšanai.

Vocabria injekcija ir ilgstošas darbības zāles. Ja pārtraucat šo zāļu lietošanu, zems kabotegravīra (Vocabria aktīvās vielas) līmenis asinīs var saglabāties līdz pat 12 mēnešiem vai ilgāk pēc Jūsu pēdējās injekcijas. Šāds zems kabotegravīra līmenis nepasargās Jūs no vīrusa, un vīruss var kļūt rezistents. Jums jāsāk cita terapija HIV infekcijas ārstēšanai viena mēneša laikā kopš Jūsu pēdējās Vocabria injekcijas, ja Jums injekcijas tiek veiktas reizi mēnesī, vai divu mēnešu laikā kopš Jūsu pēdējās Vocabria injekcijas, ja Jums injekcijas tiek veiktas reizi divos mēnešos.

Bērni un pusaudži

Šīs zāles nav paredzēts lietot bērniem līdz 12 gadu vecumam vai pusaudžiem ar ķermeņa masu < 35 kg, jo tās nav pētītas šādiem pacientiem.

Citas zāles un Vocabria injekcija

Pastāstiet ārstam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot, ieskaitot zāles, kuras var iegādāties bez receptes.

Vocabria nedrīkst lietot kopā ar dažām citām zālēm (skatīt “Nelietojiet Vocabria injekciju šādos gadījumos” iepriekš 2. punktā).

Dažas zāles var ietekmēt Vocabria darbību vai arī palielināt **blakusparādību** iespējamību. Vocabria var arī ietekmēt citu zāļu darbību.

Informējiet ārstu, ja Jūs lietojat:

- **rifabutīnu** (lai ārstētu dažas bakteriālas infekcijas, piemēram, tuberkulozi).
- ➔ **Informējiet ārstu vai farmaceitu**, ja Jūs lietojat šīs zāles. Ārsts var izlemēt, ka Jums nepieciešamas papildu pārbaudes.

Grūtniecība un barošana ar krūti

Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību:

➔ **konsultējieties ar ārstu** pirms Vocabria injekcijas saņemšanas.

Grūtniecība

- **Vocabria nav ieteicams lietot grūtniecības laikā.** Ja nepieciešams, ārsts izvērtēs ieguvumu Jums un risku Jūsu bērnam no Vocabria injekciju saņemšanas grūtniecības laikā. Ja Jūs plānojat grūtniecību, **iepriekš konsultējieties ar ārstu.**
- Ja Jums ir iestājusies grūtniecība, nepārtrauciet ierasties uz vizītēm Vocabria injekciju saņemšanai, nekonsultējoties ar ārstu.

Barošana ar krūti

Sievietēm ar HIV **nav ieteicams** barot bērnu ar krūti, jo HIV infekciju ar mātes pienu var nodot bērnam.

Nav zināms, vai Vocabria injekcijas sastāvdaļas var nonākt mātes pienā. Tomēr ir iespējams, ka kabotegravīrs joprojām var nonākt mātes pienā vēl 12 mēnešus pēc pēdējās Vocabria injekcijas.

Ja Jūs barojat bērnu ar krūti vai domājat par barošanu ar krūti, tas **pēc iespējas ātrāk** ir **jāapspriež** ar ārstu.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Vocabria var izraisīt reiboni un citas blakusparādības, kas var samazināt Jūsu modrību.

➔ **Nevadiet transportlīdzekli un neapkalpoiet mehānismus**, ja vien neesat drošs, ka šīs zāles Jūs neietekmē.

Svarīga informācija par kādu no Vocabria sastāvdaļām

Vocabria injekcija satur polisorbātu. Šīs zāles satur 40 mg polisorbāta 2 ml devā. Pastāstiet ārstam, ja Jums ir alerģija.

3. Kā ievada Vocabria injekcijas

Vocabria Jums ievadīs **injekcijas veidā** vai nu reizi mēnesī, vai reizi 2 mēnešos, kopā ar citu zāļu rilpivirīna injekciju. Ārsts informēs Jūs par Jūsu zāļu lietošanas grafiku.

Medmāsa vai ārsts ievadīs Jums Vocabria injekcijas veidā sēžas muskulī (*intramuskulāra jeb i.m. injekcija*).

- **Pirmoreiz sākot ārstēšanu** ar Vocabria, Jūs un Jūsu ārsts varat izlemt, vai sākt ārstēšanu ar kabotegravīra tabletēm, vai sākt ārstēšanu uzreiz ar Vocabria injekciju. Ja Jūs izlemsiet sākt ārstēšanu ar tabletēm, ārsts Jums norādīs:
 - aptuveni **vienu mēnesi** vienreiz dienā lietot pa vienai 30 mg Vocabria tabletei un pa vienai 25 mg rilpivirīna tabletei;
 - pēc tam saņemt injekcijas **vienreiz mēnesī vai reizi 2 mēnešos**.

Šo pirmo Vocabria un rilpivirīna tablešu lietošanas mēnesi sauc par perorālo **ievadperiodu**. Tas ļauj Jūsu ārstam novērtēt, vai ir atbilstoši turpināt ar injekcijām.

Injekciju grafiks, lietojot zāles vienreiz mēnesī

	Kad	
Kuras zāles	Pirmā injekcija	Sākot ar otro injekciju, katru mēnesi
Vocabria	600 mg injekcija	400 mg injekcija katru mēnesi
Rilpivirīns	900 mg injekcija	600 mg injekcija katru mēnesi

Injekciju grafiks, lietojot zāles reizi 2 mēnešos

Kuras zāles	Kad	
	Pirmā un otrā injekcija ar viena mēneša starplaiku	Sākot ar trešo injekciju, reizi divos mēnešos
Vocabria	600 mg injekcija	600 mg injekcija reizi 2 mēnešos
Rilpivirīns	900 mg injekcija	900 mg injekcija reizi 2 mēnešos

Ja Jūs izlaižat Vocabria injekciju

➔ **Nekavējoties sazinieties ar ārstu**, lai vienotos par citu apmeklējumu

Svarīgi, lai Jūs regulāri ierastos uz plānotajām vizītēm, lai saņemtu savas Vocabria injekcijas, kontrolētu HIV infekciju un neļautu slimībai pastiprināties. Ja domājat par zāļu lietošanas pārtraukšanu, informējiet ārstu.

Ja domājat, ka nevarēsiet saņemt Vocabria injekciju ierastajā laikā, **konsultējieties ar ārstu**. Ārsts Jums var ieteikt tā vietā lietot Vocabria tabletes vai citas zāles pret HIV infekciju, kamēr atkal varēsiet saņemt Vocabria injekcijas.

Ja esat saņēmis pārāk lielu Vocabria injekcijas devu

Šīs zāles Jums ievadīs ārsts vai medmāsa, tāpēc ir maz ticams, ka Jūs saņemsiet pārāk lielu devu. Ja esat uztraucies, konsultējieties ar ārstu vai medmāsu.

Nepārtrauciet saņemt Vocabria injekcijas bez ārsta ziņas

Turpiniet saņemt Vocabria injekcijas, cik ilgi to iesaka darīt ārsts. Nepārtrauciet terapiju, ja vien tā rīkoties Jums neiesaka ārsts. Ja Jūs pārtraucat šo terapiju, ārstam, lai mazinātu vīrusa rezistences veidošanās risku, jāsāk Jums cita terapija HIV infekcijas ārstēšanai viena mēneša laikā kopš Jūsu

pēdējās Vocabria injekcijas, ja Jums injekcijas tiek veiktas reizi mēnesī, vai divu mēnešu laikā kopš Jūsu pēdējās Vocabria injekcijas, ja Jums injekcijas tiek veiktas reizi divos mēnešos.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam vai farmaceitam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Nekavējoties pārtrauciet Vocabria lietošanu un lūdziet medicīnisku palīdzību, ja pamanāt kādu no šiem simptomiem:

- sarkanīgus nepiepaceltus, mērķim līdzīgus vai apaļus plankumus uz ķermeņa, bieži ar pūslīšiem centrā, ādas lobīšanos, čūlām mutē, rīklē, degunā, uz dzimumorgāniem un acīs. Pirms šiem nopietnajiem izsitumiem (Stīvensa-Džonsona sindroma vai toksiskas epidermas nekrolīzes) var būt drudzis un gripai līdzīgi simptomi. Šīs nopietnās ādas reakcijas ir ļoti retas (var rasties **līdz 1 no 10 000** cilvēku).

Alerģiskas reakcijas

Vocabria sastāvā ir integrāzes inhibitors kabotegravīrs. Integrāzes inhibitori, arī kabotegravīrs, var izraisīt nopietnu alerģisku reakciju, kas pazīstama kā paaugstinātas jutības reakcija. Šīs paaugstinātās jutības reakcijas rodas retāk (var rasties līdz **1 no 100** cilvēkiem).

Ja Jums rodas jebkuri no šādiem simptomiem:

- ādas reakcijas (*izsitumi, nātrene*),
- augsta temperatūra (*drudzis*),
- enerģijas trūkums (*nogurums*),
- pietūkums, dažkārt sejas vai mutes rajonā (*angioedēma*), kas izraisa apgrūtinātu elpošanu,
- muskuļu vai locītavu sāpes.

➔ **Nekavējoties konsultējieties ar ārstu.** Ārsts var izlemt veikt izmeklējumus, lai pārbaudītu Jūsu aknas, nieres vai asinis, un var likt Jums pārtraukt lietot Vocabria.

Ļoti biežas blakusparādības

Tās var rasties **vairāk nekā 1 no 10** cilvēkiem:

- galvassāpes;
- reakcijas injekcijas vietā. Klīniskajos pētījumos lielākā to daļa bija vieglas līdz vidēji smagas un laika gaitā radās retāk. Simptomi var ietvert:
 - sāpes (retos gadījumos tās var īslaicīgi apgrūtināt staigāšanu) un diskomfortu, sacietējumu vai mezgļiņu;
- karstuma sajūta (*drudzis*), kas var parādīties vienas nedēļas laikā pēc injekcijas.

Biežas blakusparādības

Tās var rasties **līdz 1 no 10** cilvēkiem:

- depresija;
- trauksme;
- patoloģiski sapņi;
- miega traucējumi (*bezmiegs*);
- reibonis;
- slikta dūša;
- vemšana;
- sāpes vēderā;
- meteorisms (*gāzes vēderā*);
- caureja;
- izsitumi;

- muskuļu sāpes (*mialģija*);
- enerģijas trūkums (*nogurums*);
- vājuma sajūta (*astēnija*);
- slikta vispārējā pašsajūta (*savārgums*);
- ķermeņa masas pieaugums;
- reakcijas injekcijas vietā. Klīniskajos pētījumos lielākā to daļa bija vieglas līdz vidēji smagas un laika gaitā radās retāk. Simptomi var ietvert apsārtumu, niezi, pietūkumu, siltuma sajūtu, zilumus (kas var izpausties ar krāsas izmaiņām vai asiņu uzkrāšanos zem ādas).

Retākas blakusparādības

Tās var rasties līdz 1 no 100 cilvēkiem:

- pašnāvības mēģinājums un domas par pašnāvību (īpaši pacientiem, kuriem iepriekš bijusi depresija vai psihiskās veselības traucējumi);
- alerģiska reakcija (*paaugstinātas jutības reakcija*);
- nātrene;
- pietūkums, dažkārt sejas vai mutes rajonā (*angioedēma*), kas izraisa apgrūtinātu elpošanu;
- miegainība;
- apreibuma sajūta injekcijas laikā vai pēc tās. Tas var izraisīt samaņas zudumu;
- aknu bojājums (pazīmes var ietvert ādas un acu baltumu dzelti, ēstgribas zudumu, niezi, jutīgu vēderu, gaišas krāsas izkārnījumus vai neparasti tumšu urīnu);
- aknu rādītāju izmaiņas asins analīzēs (paaugstināts *transamināžu līmenis* vai paaugstināts *bilirubīna līmenis*);
- reakcijas injekcijas vietā. Klīniskajos pētījumos lielākā to daļa bija vieglas līdz vidēji smagas un laika gaitā radās retāk. Simptomi var ietvert nejutīgumu, nelielu asiņošanu, abscesu (strutu uzkrāšanos) vai celulītu (karstumu, pietūkumu vai apsārtumu).

Citas blakusparādības, ko var atklāt asins analīzēs:

- paaugstināts lipāžu (aizkuņģa dziedzerī sintezēta savienojuma) līmenis.

Citas iespējamās blakusparādības

Cilvēkiem, kuri saņem Vocabria un rīlpivirīna terapiju HIV infekcijas ārstēšanai, var rasties citas blakusparādības.

Pankreatīts

Ja Jums rodas stipras sāpes vēderā, to iemesls var būt aizkuņģa dziedzera iekaisums (pankreatīts).

➔ **Pastāstiet par to savam ārstam**, īpaši tad, ja sāpes kļūst plašākas un stiprākas.

Infekcijas un iekaisuma simptomi

Cilvēkiem ar progresējušu HIV infekciju (AIDS) ir vāja imūnā sistēma, un viņiem ir lielāka nopietnu infekciju (*oportūnistisku infekciju*) rašanās iespējamība. Kad viņiem tiek sākota ārstēšana, imūnā sistēma kļūst spēcīgāka, tāpēc organisms sāk cīnīties ar infekcijām.

Var rasties infekcijas un iekaisuma simptomi, ko izraisa vai nu

- senas, apslēptas infekcijas, kas atkal uzliesmo, kad organisms ar tām cīnās,
- vai imūnās sistēmas uzbrukums veseliem organisma audiem (*autoimūni traucējumi*).

Autoimūno traucējumu simptomi var rasties daudzus mēnešus pēc tam, kad esat sācis lietot zāles HIV infekcijas ārstēšanai.

Simptomi var ietvert:

- **muskuļu vājumu** un/vai **muskuļu sāpes**,
- **locītavu sāpes** vai **pietūkumu**,

- **vājumu**, kas sākas plaukstās un pēdās un virzās uz augšu virzienā uz ķermeņa vidusdaļu,
- **sirdsklauves** vai **trīci**,
- **hiperaktivitāti** (pārmērīgu nemieru un kustīgumu).

Ja Jums rodas jebkādi infekcijas simptomi:

➔ **nekavējoties informējiet ārstu.** Bez ārsta ziņas nelietojiet citas zāles infekcijas ārstēšanai.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Vocabria

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz etiķetes un kastītes pēc ‘EXP’. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Nesasaldēt.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Vocabria satur

- Aktīvā viela ir kabotegravīrs.

Katrā 2 ml flakonā ir 400 mg kabotegravīra.

Citas sastāvdaļas ir:

Mannīts (E421)

Polisorbāts 20 (E432)

Makrogols (E1521)

Ūdens injekcijām

Vocabria ārējais izskats un iepakojums

Kabotegravīra ilgstošas darbības suspensija injekcijām ir iepildīta brūnā stikla flakonā ar gumijas aizbāzni. Iepakojums satur arī 1 šļirci, 1 flakona adapteri un 1 injekciju adatu.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

ViiV Healthcare BV

Van Asch van Wijckstraat 55H,

3811 LP Amersfoort

Nīderlande

Ražotājs

GlaxoSmithKline Manufacturing SpA

Strada Provinciale Asolana, 90

San Polo di Torrile

Parma, 43056

Itālija

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

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

България
ViiV Healthcare BV
Тел.: + 359 80018205

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

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

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

Eesti
ViiV Healthcare BV
Tel: + 372 8002640

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

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

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

Hrvatska
ViiV Healthcare BV
Tel: + 385 800787089

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

Ísland
Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000

Lietuva
ViiV Healthcare BV
Tel: + 370 80000334

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

Magyarország
ViiV Healthcare BV
Tel.: + 36 80088309

Malta
ViiV Healthcare BV
Tel: + 356 80065004

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

Norge
GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00

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

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

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

România
ViiV Healthcare BV
Tel: + 40 800672524

Slovenija
ViiV Healthcare BV
Tel: + 386 80688869

Slovenská republika
ViiV Healthcare BV
Tel: + 421 800500589

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

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta {MM/GGGG}

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē

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

Tālāk sniegtā informācija paredzēta tikai veselības aprūpes speciālistiem.

Vocabria 2 ml injekcijas lietošanas norādījumi:

Pārskats

Pilnai devai nepieciešamas divas injekcijas: **VOCABRIA un rilpivirīns**

2 ml kabotegravīra un 2 ml rilpivirīna.

Kabotegravīrs un rilpivirīns ir suspensijas, kas vairs nav jāatšķaida vai jāšķīdina. Sagatavošanas soļi abām zālēm ir vienādi. Sagatavojot suspensiju injekcijām, rūpīgi izpildiet šos norādījumus, lai nepieļautu noplūdi.

Kabotegravīrs un rilpivirīns ir paredzēti tikai intramuskulārai lietošanai. Abas injekcijas jāievada sēžā.

Piezīme. Ieteicams injicēt ventrogluteāli. **Ievadīšanas secība nav svarīga.**



Informācija par uzglabāšanu

Nesasaldēt.

Jūsu iepakojums satur:

- 1 kabotegravīra flakonu
- 1 flakona adapteri
- 1 šļirce
- 1 injekciju adatu (0,65 mm, 38 mm [23. izmērs, 1,5 collas])

Novērtējiet pacienta ķermeņa uzbūvi un izmantojiet medicīniskās zināšanas, lai izvēlētos atbilstoša garuma injekciju adatu.

Kabotegravīra flakons

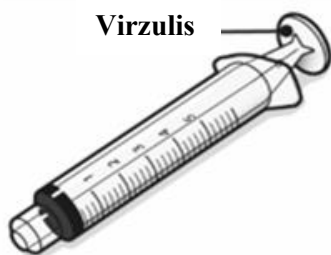


Flakona vāciņš
(gumijas aizbāznis zem vāciņa)

Flakona adapters



Šļirce



Virzulis

Injekciju adata

Adatas aizsargs



Adatas vāciņš

Jums vajadzēs arī

- nesterilus cimdus;
- 2 spirta tamponus;
- 2 marles spilventiņus;
- atbilstošu tvertni asiem priekšmetiem.

Pirms sākat, pārliecinieties, ka tuvumā ir rilpivirīna iepakojums.

1 rilpivirīna 2 ml iepakojums

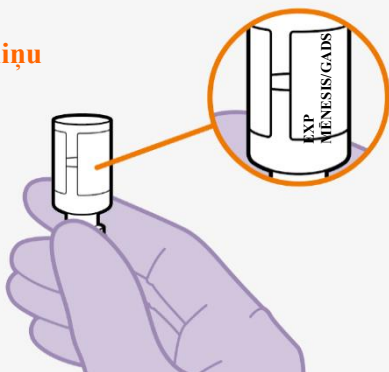
+



Sagatavošanās

1. Pārbaudiet flakonu

**Pārbaudiet
derīguma termiņu
un zāles**



- Pārbaudiet, vai derīguma termiņš nav beidzies.
- Nekavējoties pārbaudiet flakonu. Ja varat redzēt svešķermeņus, nelietojiet zāles.

Piezīme: kabotegravīra flakons ir brūnā krāsā.

Nelietot pēc derīguma termiņa beigām.

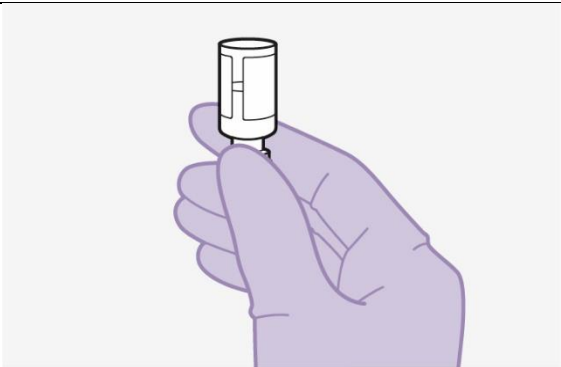
2. Nogaidiet 15 minūtes

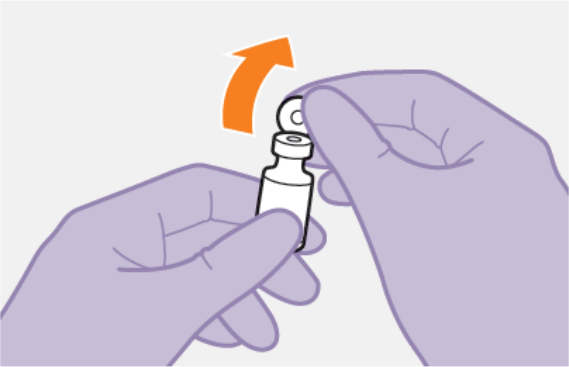
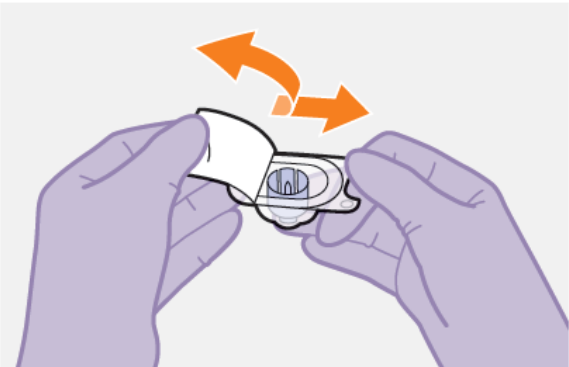
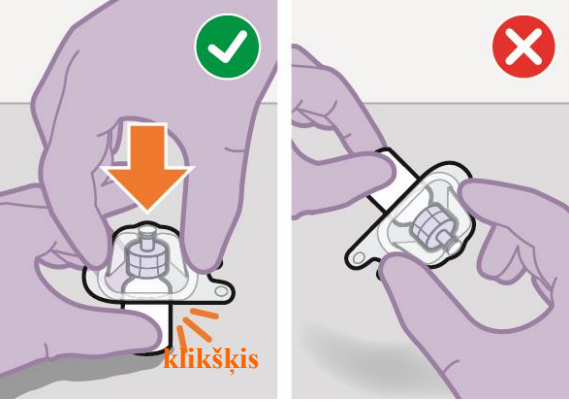


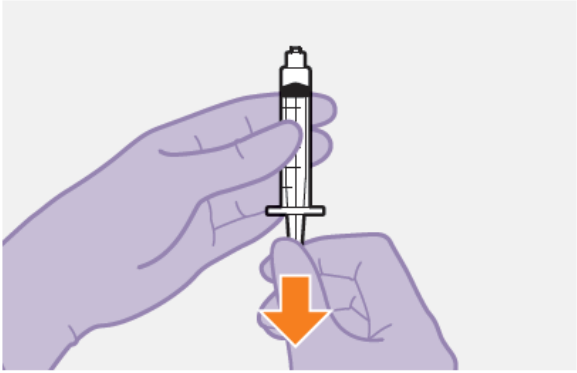
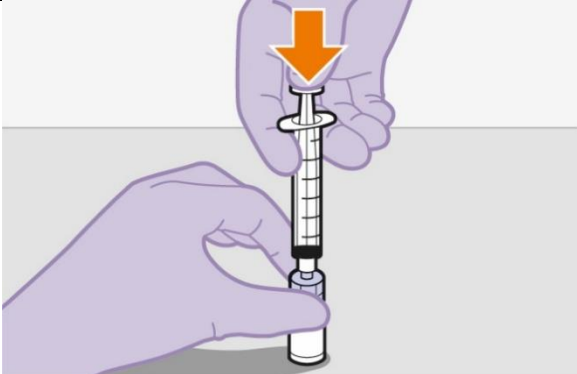
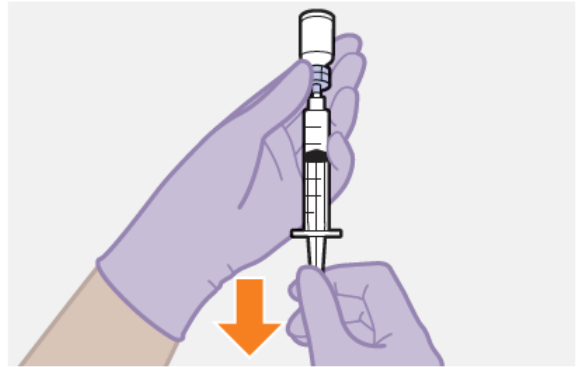
**Nogaidiet
15 minūtes**

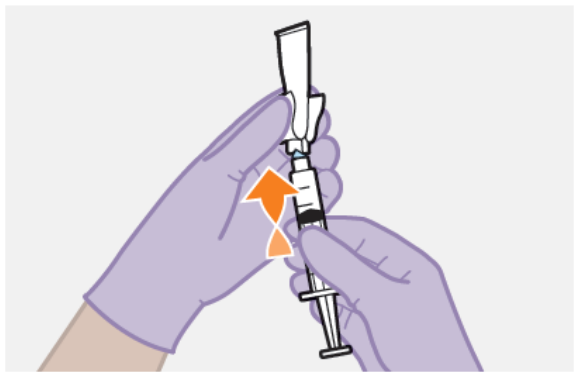
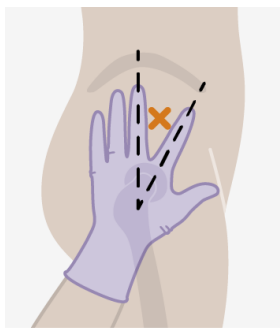
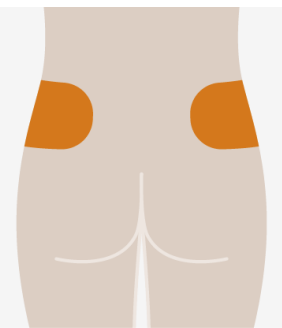
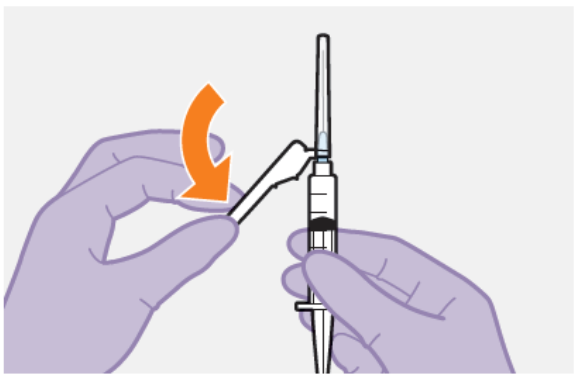


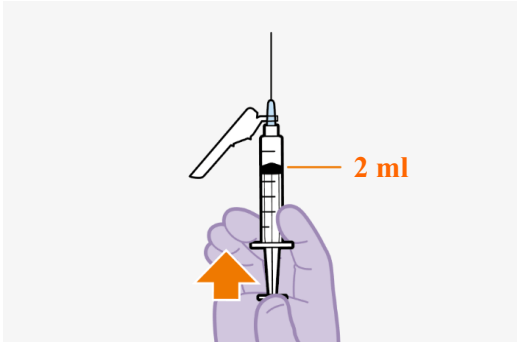
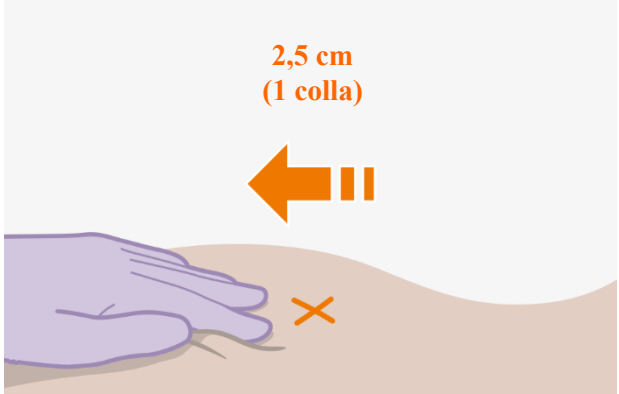
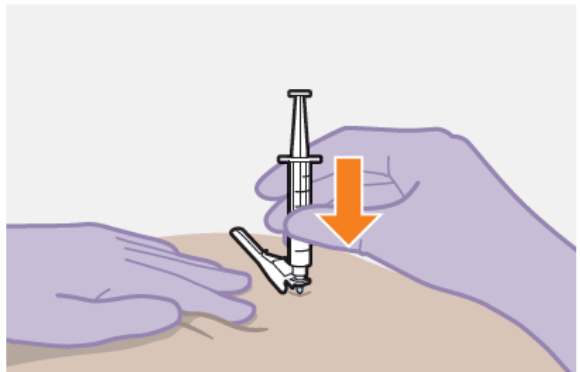
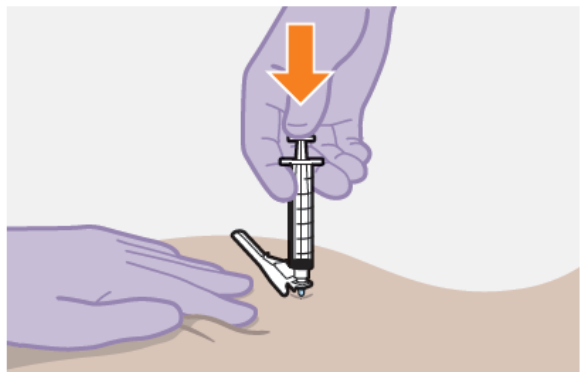
- Ja iepakojums ir uzglabāts ledusskapī, izņemiet un nogaidiet vismaz 15 minūtes, lai ļautu zālēm sasniegt istabas temperatūru, pirms esat gatavs veikt injekciju.

3. Enerģiski sakratiet 	• Stingri satveriet flakonu un 10 sekundes enerģiski kratiet, kā parādīts.
4. Pārbaudiet suspensiju 	• Apgriežiet flakonu otrādi un pārbaudiet, vai ir no jauna izveidojusies suspensija. Tai jāizskatās viendabīgai. Ja suspensija nav viendabīga, atkārtoti sakratiet flakonu. • Ir normāli redzēt arī sīkus gaisa burbulīšus. Piezīme. Flakonu sagatavošanas secība nav svarīga.

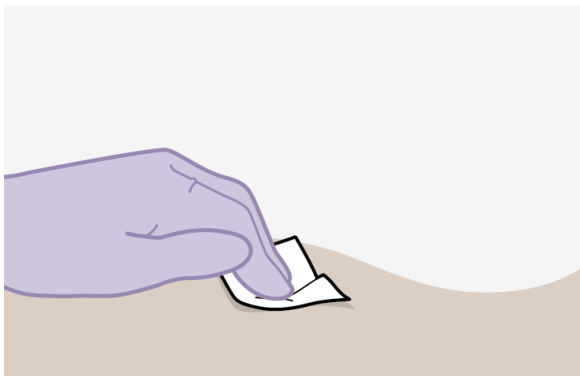
5. Noņemiet flakona vāciņu 	• Noņemiet no flakona vāciņu. • Notīriet gumijas aizbāzni ar spirta tamponu. Neļaujiet nekam saskarties ar gumijas aizbāzni pēc tā notīrīšanas.
6. Atplēsiet flakona adaptera iepakojumu 	• Noplēsiet papīru no flakona adaptera iepakojuma. Piezīme. Pirms nākamā soļa neizņemiet adapteri no tā iepakojuma. Adapteris neizkritīs, ja tā iepakojums būs apgriezts otrādi.
7. Uzlieciet flakona adapteri 	• Nolieciet flakonu uz līdzenas virsmas. • Uzspiediet flakona adapteri vertikāli uz leju uz flakona, kā parādīts. • Flakona adapterim ar klikšķi jāfiksējas paredzētajā vietā.
8. Paceļot uz augšu, noņemiet iepakojumu 	• Paceļot uz augšu, noņemiet flakona adaptera iepakojumu, kā parādīts..

9. Sagatavojiet šļirci 	• Izņemiet šļirci no tās iepakojuma. • Ievelciet šļircē 1 ml gaisa. Vēlāk tas atvieglos šķidruma ievilkšanu.
10. Piestipriniet šļirci 	• Stingri turiet flakona adapteri un flakonu, kā parādīts. • Stingri uzskrūvējiet šļirci uz flakona adaptera.
11. Nospiediet virzuli 	• Nospiediet virzuli līdz galam uz leju, lai flakonā iespiestu gaisu.
12. Lēni ievelciet zāļu devu 	• Apgriežiet šļirci un flakonu otrādi un lēni ievelciet šļircē tik daudz šķidruma, cik iespējams. Šķidruma daudzums var pārsniegt devas apjomu. Piezīme. Turiet šļirci vertikāli, lai nepieļautu noplūdi.

13. Noskrūvējiet šļirci 	• Turiet šļirces virzuli stingri savā vietā, kā parādīts, lai nepieļautu noplūdi. Ir normāli sajūst vieglu pretpiedienu. • Noskrūvējiet šļirci no flakona adaptera, turot flakona adapteri, kā parādīts. Piezīme. Pārbaudiet, vai kabotegravīra suspensija izskatās viendabīga un balta līdz gaiši sāra.
14. Uzlieciet adatu 	• Daļēji atveriet adatas iepakojumu, atsedzot adatas pamatni. • Turot šļirci vertikāli, stingri uzgrieziet šļirci uz adatas. • Noņemiet adatas iepakojumu no adatas.
Injekcija	
15. Sagatavojiet injekcijas vietu  Ventrogluteāli  Dorsogluteāli	Injekcijas jāievada sēžas muskulī. Izvēlieties injekcijai vienu no šīm zonām: • ventrogluteālo (ieteicams); • dorsogluteālo (augšējo ārējo kvadrantu). Piezīme. Tikai intramuskulārai lietošanai sēžas muskulī. Neinjicēt intravenozi.
16. Noņemiet uzgali 	• Atlokiet adatas aizsargu no adatas. • Noņemiet injekciju adatas uzgali.

17. Izvadiet lieko šķidrumu 	Turiet šļirci ar adatu uz augšu. Spiediet virzuli līdz 2 ml devas atzīmei, lai izvadītu lieko šķidrumu un gaisa burbuļus. Piezīme. Notīriet injekcijas vietu ar spirta tamponu. Pirms turpināt, ļaujiet ādai nožūt.
18. Nostiepiet ādu 	Izmantojiet Z veida injekciju tehniku, lai mazinātu zāļu noplūdi no injekcijas vietas. - Stingri pavelciēt ādu, kas sedz injekcijas vietu, pārvietojot to aptuveni par 2,5 cm (1 collu). - Turiet to šādi injekcijas veikšanai.
19. Ieduriet adatu 	Ieduriet adatu visā tās garumā vai pietiekami dziļi, lai sasniegtu muskuli.
20. Injicējiet zāļu devu 	- Joprojām turot ādu nostieptu, lēni nospiediet virzuli līdz galam. - Raugieties, lai šļirce būtu tukša. - Izvelciet adatu un uzreiz atlaidiet nostiepto ādu.

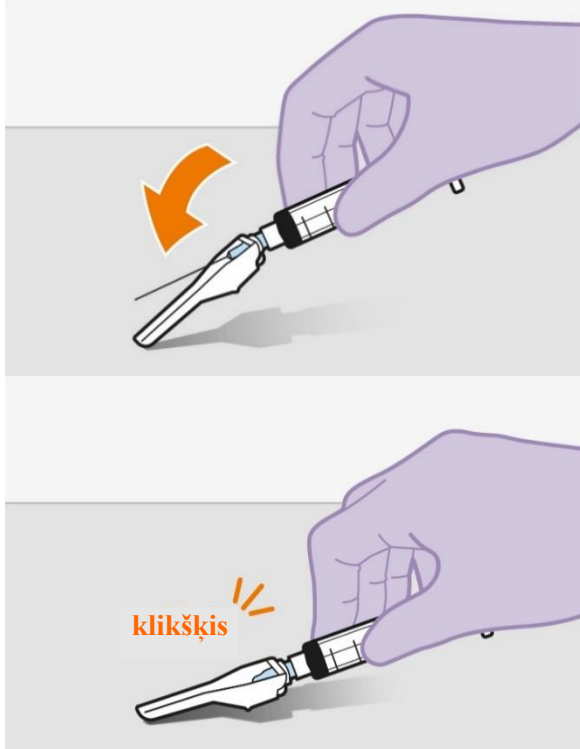
21. Novērtējiet injekcijas vietu



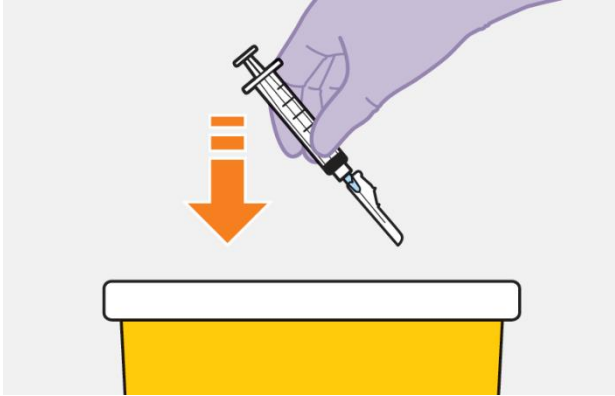
- Piespiediet injekcijas vietu, izmantojot marli.
- Var izmantot nelielu pārsēju, ja parādās asiņošana.

Nemasējiet šo zonu.

22. Parūpējieties par adatas drošumu



- Uzlokiat adatas aizsargu uz adatas.
- Uzmanīgi piespiediet, izmantojot cietu virsmu, lai fiksētu adatas aizsargu paredzētajā vietā.
- Adata aizsargam fiksējoties, būs dzirdams klikšķis.

Pēc injekcijas	
23. Drošā veidā izmetiet	
	Izmetiet izlietotās adatas, šļirces, flakonus un flakonu adapterus atbilstoši vietējiem veselības un drošības noteikumiem.
Atkārtojiet ar otrām zālēm	
	Ja vēl neesat injicējis abas zāles, izmantojiet šos soļus, lai sagatavotu un injicētu rīlpivirīnu, kuram ir atsevišķi specifiski lietošanas norādījumi.
Jautājumi un atbildes	
1. Cik ilgi zāles var atstāt šļircē? Tiklīdz zāles ir ievilkta šļircē, no mikrobioloģiskā viedokļa tās nekavējoties ir jāinjicē. Ķīmiskā un fizikālā stabilitāte lietošanas laikā ir pierādīta 2 stundas 25° temperatūrā. 2. Kāpēc man jāievelk flakonā gaiss? Ievelkot flakonā 1 ml gaisa, tiek atvieglota zāļu devas ievilkšana šļircē. Bez gaisa zināms daudzums šķidruma var nejauši ieplūst atpakaļ flakonā, un šļircē var palikt mazāks daudzums, nekā paredzēts. 3. Vai ir svarīga zāļu ievadišanas secība? Nē, secība nav svarīga. 4. Ja iepakojums ir uzglabāts ledusskapī, vai ir droši uzsildīt flakonu līdz istabas temperatūrai ātrāk? Vislabāk ir ļaut flakonam sasniegt istabas temperatūru dabiskā veidā. Tomēr Jūs varat izmantot savu roku siltumu, lai paātrinātu uzsildīšanu. Neizmantojiet nekādas citas sildīšanas metodes. 5. Kāpēc ir ieteicama ventrogluteālās ievadišanas pieeja? Ventrogluteālā pieeja, injicējot <i>gluteus medius</i> muskulī, ir ieteicama tāpēc, ka tā atrodas atstatu no lielajiem nerviem un asinsvadiem. Dorsogluteālā pieeja, injicējot <i>gluteus maximus</i> muskulī, ir akceptējama, ja veselības aprūpes speciālists tai dod priekšroku. Injekciju nedrīkst veikt nevienā citā vietā.	

Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

Vocabria 600 mg ilgstošas darbības suspensija injekcijām *cabotegravīrum*

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Jūs varat palīdzēt, ziņojot par jebkādam novērotajām blakusparādībām. Par to, kā ziņot par blakusparādībām, skatīt 4. punkta beigās.

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicāiet ārstam vai medmāsai.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Vocabria un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Vocabria lietošanas
3. Kā ievada Vocabria injekcijas
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Vocabria
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Vocabria un kādam nolūkam to lieto

Vocabria injekcija satur aktīvo vielu kabotegravīru. Kabotegravīrs pieder pretretrovīrusu zāļu grupai, ko sauc par *integrāzes inhibitoriem (INI)*.

Vocabria injekciju izmanto HIV (cilvēka imūndeficīta vīrusa) infekcijas ārstēšanai pieaugušajiem un pusaudžiem (vismaz 12 gadus veciem un ar ķermeņa masu vismaz 35 kg), kuri saņem arī citas pretretrovīrusu zāles, ko sauc par rilpivirīnu, un kuru HIV-1 infekcija tiek kontrolēta.

Vocabria injekcijas neizārstē HIV infekciju; tās notur zemu vīrusa līmeni organismā. Tas palīdz uzturēt CD4 šūnu skaitu asinīs. CD4 šūnas ir leukocītu veids, kas organismam ir svarīgs, lai cīnītos ar infekcijām.

Vocabria injekciju vienmēr lieto kombinācijā ar citu pretretrovīrusu zāļu injekciju, ko sauc par rilpivirīna injekciju.

Informāciju par šīm zālēm skatiet rilpivirīna lietošanas instrukcijā.

2. Kas Jums jāzina pirms Vocabria lietošanas

Nelietojiet Vocabria injekciju šādos gadījumos:

- ja Jums kādreiz ir bijuši smagi ādas izsitumi, ādas lobīšanās, pūslīši un/vai čūlas mutē;
- ja Jums ir **alerģija** (*paaugstināta jutība*) pret kabotegravīru vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu;
- ja Jūs lietojat jebkuras no šīm zālēm, jo tās var ietekmēt Vocabria darbību:
 - **karbamazepīns, okskarbazepīns, fenitoīns, fenobarbitāls** (zāles epilepsijas ārstēšanai un lēkmju novēršanai);
 - **rifampicīns vai rifapentīns** (zāles dažu bakteriālu infekciju, piemēram, tuberkulozes, ārstēšanai).

➔ Ja domājat, ka tas attiecas uz Jums, **informējiet par to ārstu.**

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Smaga ādas reakcija

Ļoti reti saistībā ar Vocabria lietošanu ir ziņots par smagām ādas reakcijām – Stīvensa-Džonsona sindromu un toksisku epidermas nekrolīzi. Ja pamanāt kādu ar šīm nopietnajām ādas reakcijām saistītu simptomu, nekavējoties pārtrauciet Vocabria lietošanu un lūdziet medicīnisku palīdzību.

➔ **Izlasiet informāciju** šīs lietošanas instrukcijas 4. punktā “Iespējamās blakusparādības”.

Alerģiska reakcija

Vocabria sastāvā ir kabotegravīrs, kas ir integrāzes inhibitors. Integrāzes inhibitori, arī kabotegravīrs, var izraisīt nopietnu alerģisku reakciju, kas zināma kā *paaugstinātas jutības reakcija*. Jums jāzina par svarīgām pazīmēm un simptomiem, kam pievērst uzmanību laikā, kamēr Jūs saņemat Vocabria.

➔ **Izlasiet informāciju** šīs instrukcijas 4. punktā.

Aknu darbības traucējumi, tai skaitā B un/vai C hepatīts

Informējiet ārstu, ja Jums ir vai ir bijuši aknu darbības traucējumi, tai skaitā B un/vai C hepatīts. Ārsts var novērtēt, cik smaga ir Jūsu aknu slimība, pirms izlemt, vai Jūs varat lietot Vocabria.

Pievērsiet uzmanību svarīgiem simptomiem

Dažiem cilvēkiem, kuri lieto zāles HIV infekcijas ārstēšanai, rodas citi traucējumi, kas var būt nopietni.

Jums jāzina par svarīgām pazīmēm un simptomiem, kam pievērst uzmanību Vocabria lietošanas laikā.

Pie tiem pieder:

- infekciju simptomi;
- aknu bojājuma simptomi.

➔ **Izlasiet informāciju** šīs instrukcijas 4. punktā (“Iespējamās blakusparādības”).

Ja Jums rodas jebkādi infekcijas vai aknu bojājuma simptomi:

➔ **nekavējoties informējiet ārstu.** Bez ārsta ziņas nelietojiet citas zāles infekcijas ārstēšanai.

Svarīgi ir regulāri ārsta apmeklējumi

Svarīgi, lai Jūs **ierastos uz plānotajām vizītēm**, lai saņemtu Vocabria injekcijas, kontrolētu HIV infekciju un neļautu slimībai pastiprināties. Ja domājat par zāļu lietošanas pārtraukšanu, informējiet ārstu. Ja būs nokavēta Vocabria injekcijas saņemšana vai ja Jūs pārtrauksiet Vocabria lietošanu, Jums vajadzēs lietot citas zāles HIV infekcijas ārstēšanai un vīrusa rezistences veidošanās riska mazināšanai.

Vocabria injekcija ir ilgstošas darbības zāles. Ja pārtraucat šo zāļu lietošanu, zems kabotegravīra (Vocabria aktīvās vielas) līmenis asinīs var saglabāties līdz pat 12 mēnešiem vai ilgāk pēc Jūsu pēdējās injekcijas. Šāds zems kabotegravīra līmenis nepasargās Jūs no vīrusa, un vīruss var kļūt rezistents. Jums jāsāk cita terapija HIV infekcijas ārstēšanai viena mēneša laikā kopš Jūsu pēdējās Vocabria injekcijas, ja Jums injekcijas tiek veiktas reizi mēnesī, vai divu mēnešu laikā kopš Jūsu pēdējās Vocabria injekcijas, ja Jums injekcijas tiek veiktas reizi divos mēnešos.

Bērni un pusaudži

Šīs zāles nav paredzēts lietot bērniem līdz 12 gadu vecumam vai pusaudžiem ar ķermeņa masu < 35 kg, jo tās nav pētītas šādiem pacientiem.

Citas zāles un Vocabria injekcija

Pastāstiet ārstam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot, ieskaitot zāles, kuras var iegādāties bez receptes.

Vocabria nedrīkst lietot kopā ar dažām citām zālēm (skatīt “Nelietojiet Vocabria injekciju šādos gadījumos” iepriekš 2. punktā).

Dažas zāles var ietekmēt Vocabria darbību vai arī palielināt **blakusparādību** iespējamību. Vocabria var arī ietekmēt citu zāļu darbību.

Informējiet ārstu, ja Jūs lietojat:

- **rifabutīnu** (lai ārstētu dažas bakteriālas infekcijas, piemēram, tuberkulozi).
- ➔ **Informējiet ārstu vai farmaceitu**, ja Jūs lietojat šīs zāles. Ārsts var izlemēt, ka Jums nepieciešamas papildu pārbaudes.

Grūtniecība un barošana ar krūti

Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību:

➔ **konsultējieties ar ārstu** pirms Vocabria injekcijas saņemšanas.

Grūtniecība

- **Vocabria nav ieteicams lietot grūtniecības laikā.** Ja nepieciešams, ārsts izvērtēs ieguvumu Jums un risku Jūsu bērnam no Vocabria injekciju saņemšanas grūtniecības laikā. Ja Jūs plānojat grūtniecību, **iepriekš konsultējieties ar ārstu.**
- Ja Jums ir iestājusies grūtniecība, nepārtrauciet ierasties uz vizītēm Vocabria injekciju saņemšanai, nekonsultējoties ar ārstu.

Barošana ar krūti

Sievietēm ar HIV **nav ieteicams** barot bērnu ar krūti, jo HIV infekciju ar mātes pienu var nodot bērnam.

Nav zināms, vai Vocabria injekcijas sastāvdaļas var nonākt mātes pienā. Tomēr ir iespējams, ka kabotegravīrs joprojām var nonākt mātes pienā vēl 12 mēnešus pēc pēdējās Vocabria injekcijas.

Ja Jūs barojat bērnu ar krūti vai domājat par barošanu ar krūti, tas **pēc iespējas ātrāk** ir **jāapspriež** ar ārstu.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Vocabria var izraisīt reiboni un citas blakusparādības, kas var samazināt Jūsu modrību.

➔ **Nevadiet transportlīdzekli un neapkalpoiet mehānismus**, ja vien neesat drošs, ka šīs zāles Jūs neietekmē.

Svarīga informācija par kādu no Vocabria sastāvdaļām

Vocabria injekcija satur polisorbātu. Šīs zāles satur 60 mg polisorbāta 3 ml devā.

Pastāstiet ārstam, ja Jums ir alerģija.

3. Kā ievada Vocabria injekcijas

Vocabria Jums ievadīs **injekcijas veidā** vai nu reizi mēnesī, vai reizi 2 mēnešos, kopā ar citu zāļu rīlpivirīna injekciju. Ārsts informēs Jūs par Jūsu zāļu lietošanas grafiku.

Medmāsa vai ārsts ievadīs Jums Vocabria injekcijas veidā sēžas muskulī (*intramuskulāra jeb i.m. injekcija*).

Pirmoreiz sākot ārstēšanu ar Vocabria, Jūs un Jūsu ārsts varat izlemt, vai sākt ārstēšanu ar Vocabria tabletēm, vai sākt ārstēšanu uzreiz ar Vocabria injekciju:

- Ja Jūs izlemsiet sākt ārstēšanu ar tabletēm, ārsts Jums norādīs:
 - aptuveni **vienu mēnesi** vienreiz dienā lietot pa vienai 30 mg Vocabria tabletei un pa vienai 25 mg rilpivirīna tabletei;
 - pēc tam saņemt injekcijas **reizi mēnesī vai reizi 2 mēnešos**.

Šo pirmo Vocabria un rilpivirīna tablešu lietošanas mēnesi sauc par perorālo **ievadperiodu**. Tas ļauj Jūsu ārstam novērtēt, vai ir atbilstoši turpināt ar injekcijām.

Injekciju grafiks, lietojot zāles vienreiz mēnesī

	Kad	
Kuras zāles	Pirmā injekcija	Sākot ar otro injekciju, katru mēnesi
Vocabria	600 mg injekcija	400 mg injekcija katru mēnesi
Rilpivirīns	900 mg injekcija	600 mg injekcija katru mēnesi

Injekciju grafiks, lietojot zāles reizi 2 mēnešos

Kuras zāles	Kad	
	Pirmā un otrā injekcija ar viena mēneša starplaiku	Sākot ar trešo injekciju, reizi divos mēnešos
Vocabria	600 mg injekcija	600 mg injekcija reizi 2 mēnešos
Rilpivirīns	900 mg injekcija	900 mg injekcija reizi 2 mēnešos

Ja Jūs izlaižat Vocabria injekciju

➔ **Nekavējoties sazinieties ar ārstu**, lai vienotos par citu apmeklējumu

Svarīgi, lai Jūs regulāri ierastos uz plānotajām vizītēm, lai saņemtu savas Vocabria injekcijas, kontrolētu HIV infekciju un neļautu slimībai pastiprināties. Ja domājat par zāļu lietošanas pārtraukšanu, informējiet ārstu.

Ja domājat, ka nevarēsiet saņemt Vocabria injekciju ierastajā laikā, **konsultējieties ar ārstu**. Ārsts Jums var ieteikt tā vietā lietot Vocabria tabletes vai citas zāles pret HIV infekciju, kamēr atkal varēsiet saņemt Vocabria injekcijas.

Ja esat saņēmis pārāk lielu Vocabria injekcijas devu

Šīs zāles Jums ievadīs ārsts vai medmāsa, tāpēc ir maz ticams, ka Jūs saņemsiet pārāk lielu devu. Ja esat uztraucies, konsultējieties ar ārstu vai medmāsu.

Nepārtrauciet saņemt Vocabria injekcijas bez ārsta ziņas.

Turpiniet saņemt Vocabria injekcijas, cik ilgi to iesaka darīt ārsts. Nepārtrauciet terapiju, ja vien tā rīkoties Jums neiesaka ārsts. Ja Jūs pārtraucat šo terapiju, ārstam, lai mazinātu vīrusa rezistences veidošanās risku, jāsāk Jums cita terapija HIV infekcijas ārstēšanai viena mēneša laikā kopš Jūsu pēdējās Vocabria injekcijas, ja Jums injekcijas tiek veiktas reizi mēnesī, vai divu mēnešu laikā kopš Jūsu pēdējās Vocabria injekcijas, ja Jums injekcijas tiek veiktas reizi divos mēnešos.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, vaicājiēt ārstam vai farmaceitam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Nekavējoties pārtrauciet Vocabria lietošanu un lūdziet medicīnisku palīdzību, ja pamanāt kādu no šiem simptomiem:

- sarkanīgus nepiepaceltus, mērķim līdzīgus vai apaļus plankumus uz ķermeņa, bieži ar pūslīšiem centrā, ādas lobīšanos, čūlām mutē, rīklē, degunā, uz dzimumorgāniem un acīs. Pirms šiem nopietnajiem izsitumiem (Stīvensa-Džonsona sindroma vai toksiskas epidermas nekrolīzes) var būt drudzis un gripai līdzīgi simptomi. Šīs nopietnās ādas reakcijas ir ļoti retas (var rasties **līdz 1 no 10 000** cilvēku).

Alerģiskas reakcijas

Vocabria sastāvā ir inhibitors kabotegravīrs. Integrāzes inhibitori, arī kabotegravīrs, var izraisīt nopietnu alerģisku reakciju, kas pazīstama kā paaugstinātas jutības reakcija. Šīs paaugstinātas jutības reakcijas rodas retāk (var rasties līdz **1 no 100** cilvēkiem).

Ja Jums rodas jebkuri no šādiem simptomiem:

- ādas reakcijas (*izsitumi, nātrene*),
- augsta temperatūra (*drudzis*),
- enerģijas trūkums (*nogurums*),
- pietūkums, dažkārt sejas vai mutes rajonā (*angioedēma*), kas izraisa apgrūtinātu elpošanu,
- muskuļu vai locītavu sāpes.

➔ **Nekavējoties konsultējieties ar ārstu.** Ārsts var izlemt veikt izmeklējumus, lai pārbaudītu Jūsu aknas, nieres vai asinis, un var likt Jums pārtraukt lietot Vocabria.

Ļoti biežas blakusparādības

Tās var rasties **vairāk nekā 1 no 10** cilvēkiem:

- galvassāpes;
- reakcijas injekcijas vietā. Klīniskajos pētījumos lielākā to daļa bija vieglas līdz vidēji smagas un laika gaitā radās retāk. Simptomi var ietvert:
 - sāpes (retos gadījumos tās var īslaicīgi apgrūtināt staigāšanu) un diskomfortu, sacietējumu vai mezglīņu;
- karstuma sajūta (*drudzis*), kas var parādīties vienas nedēļas laikā pēc injekcijas.

Biežas blakusparādības

Tās var rasties **līdz 1 no 10** cilvēkiem:

- depresija;
- trauksme;
- patoloģiski sapņi;
- miega traucējumi (*bezmiegs*);
- reibonis;
- slikta dūša;
- vemšana;
- sāpes vēderā;
- meteorisms (*gāzes vēderā*);
- caureja;
- izsitumi;
- muskuļu sāpes (*mialģija*);
- enerģijas trūkums (*nogurums*);
- vājuma sajūta (*astēnija*);

- slikta vispārējā pašsajūta (*savārgums*);
- ķermeņa masas pieaugums;
- reakcijas injekcijas vietā. Klīniskajos pētījumos lielākā to daļa bija vieglas līdz vidēji smagas un laika gaitā radās retāk. Simptomi var ietvert apsārtumu, niezi, pietūkumu, siltuma sajūtu, zilumus (kas var izpausties ar krāsas izmaiņām vai asiņu uzkrāšanos zem ādas).

Retākas blakusparādības

Tās var rasties **līdz 1 no 100** cilvēkiem:

- pašnāvības mēģinājums un domas par pašnāvību (īpaši pacientiem, kuriem iepriekš bijusi depresija vai psihiskās veselības traucējumi);
- alerģiska reakcija (*paaugstinātas jutības reakcija*);
- nātrene;
- pietūkums, dažkārt sejas vai mutes rajonā (*angioedēma*), kas izraisa apgrūtinātu elpošanu;
- miegainība;
- apreibuma sajūta injekcijas laikā vai pēc tās. Tas var izraisīt samaņas zudumu;
- aknu bojājums (pazīmes var ietvert ādas un acu baltumu dzelti, ēstgribas zudumu, niezi, jutīgu vēderu, gaišas krāsas izkārnījumus vai neparasti tumšu urīnu);
- aknu rādītāju izmaiņas asins analīzēs (paaugstināts *transamināžu līmenis* vai paaugstināts *bilirubīna līmenis*);
- reakcijas injekcijas vietā. Klīniskajos pētījumos lielākā to daļa bija vieglas līdz vidēji smagas un laika gaitā radās retāk. Simptomi var ietvert nejutīgumu, nelielu asiņošanu, abscesu (strutu uzkrāšanos) vai celulītu (karstumu, pietūkumu vai apsārtumu).

Citas blakusparādības, ko var atklāt asins analīzēs:

- paaugstināts lipāžu (aizkuņģa dziedzerī sintezēts savienojums) līmenis.

Citas iespējamās blakusparādības

Cilvēkiem, kuri saņem Vocabria un rilpivirīna terapiju HIV infekcijas ārstēšanai, var rasties citas blakusparādības.

Pankreatīts

Ja Jums rodas stipras sāpes vēderā, to iemesls var būt aizkuņģa dziedzera iekaisums (pankreatīts).

➔ **Pastāstiet par to savam ārstam**, īpaši tad, ja sāpes kļūst plašākas un stiprākas.

Infekcijas un iekaisuma simptomi

Cilvēkiem ar progresējušu HIV infekciju (AIDS) ir vāja imūnā sistēma, un viņiem ir lielāka nopietnu infekciju (*oportunistisku infekciju*) rašanās iespējamība. Kad viņiem tiek sākota ārstēšana, imūnā sistēma kļūst spēcīgāka, tāpēc organisms sāk cīnīties ar infekcijām.

Var rasties infekcijas un iekaisuma simptomi, ko izraisa vai nu

- senas, apslēptas infekcijas, kas atkal uzliesmo, kad organisms ar tām cīnās,
- vai imūnās sistēmas uzbrukums veseliem organisma audiem (*autoimūni traucējumi*).

Autoimūno traucējumu simptomi var rasties daudzus mēnešus pēc tam, kad esat sācis lietot zāles HIV infekcijas ārstēšanai.

Simptomi var ietvert:

- **muskuļu vājumu** un/vai **muskuļu sāpes**,
- **locītavu sāpes** vai **pietūkumu**,
- **vājumu**, kas sākas plaukstās un pēdās un virzās uz augšu virzienā uz ķermeņa vidusdaļu,
- **sirdsklauves** vai **trīci**,
- **hiperaktivitāti** (pārmērīgu nemieru un kustīgumu).

Jā Jums rodas jebkādi infekcijas simptomi:

➔ **nekavējoties informējiet ārstu.** Bez ārsta ziņas nelietojiet citas zāles infekcijas ārstēšanai.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Vocabria

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz etiķetes un kastītes pēc ‘EXP’. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Nesasaldēt.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Vocabria satur

- Aktīvā viela ir kabotegravīrs.

Katrā 3 ml flakonā ir 600 mg kabotegravīra.

Citas sastāvdaļas ir:

Mannīts (E421)

Polisorbāts 20 (E432)

Makrogols (E1521)

Ūdens injekcijām

Vocabria ārējais izskats un iepakojums

Kabotegravīra ilgstošas darbības suspensija injekcijām ir iepildīta brūnā stikla flakonā ar gumijas aizbāzni. Iepakojums satur arī 1 šļirci, 1 flakona adapteri un 1 injekciju adatu.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

ViiV Healthcare BV

Van Asch van Wijckstraat 55H,

3811 LP Amersfoort

Nīderlande

Ražotājs

GlaxoSmithKline Manufacturing SpA

Strada Provinciale Asolana, 90

San Polo di Torrile

Parma, 43056

Itālija

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

Beļģiē/Belgique/Belgien
ViiV Healthcare srl/bv

Lietuva
ViiV Healthcare BV

Tél/Tel: + 32 (0) 10 85 65 00

България

ViiV Healthcare BV
Тел.: + 359 80018205

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

ViiV Healthcare BV
Tel: + 372 8002640

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

ViiV Healthcare BV
Tel: + 385 800787089

Ireland

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

Ísland

Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000

Tel: + 370 80000334

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

ViiV Healthcare BV
Tel.: + 36 80088309

Malta

ViiV Healthcare BV
Tel: + 356 80065004

Nederland

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

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00

Österreich

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

Polska

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

Portugal

VIIHVIV 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

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

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta {MM/GGGG}

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<https://www.ema.europa.eu>.

Tālāk sniegtā informācija paredzēta tikai veselības aprūpes speciālistiem.

Vocabria 3 ml injekcijas lietošanas norādījumi:

Pārskats

Pilnai devai nepieciešamas divas injekcijas: **VOCABRIA un rilpivirīns**

3 ml kabotegravīra un 3 ml rilpivirīna.

Kabotegravīrs un rilpivirīns ir suspensijas, kas vairs nav jāatšķaida vai jāšķīdina. Sagatavošanas soļi abām zālēm ir vienādi. Sagatavojot suspensiju injekcijām, rūpīgi izpildiet šos norādījumus, lai nepieļautu noplūdi.

Kabotegravīrs un rilpivirīns ir paredzēti tikai intramuskulārai lietošanai. Abas injekcijas jāievada sēžas muskulī.

Piezīme. Ieteicams injicēt ventrogluteāli. Ievadīšanas secība nav svarīga.



Informācija par uzglabāšanu

Nesasaldēt.

Jūsu iepakojums satur:

- 1 kabotegravīra flakonu
- 1 flakona adapteri
- 1 šļirce
- 1 injekciju adatu (0,65 mm, 38 mm [23. izmērs, 1,5 collas])

Novērtējiet pacienta ķermeņa uzbūvi un izmantojiet medicīniskās zināšanas, lai izvēlētos atbilstoša garuma injekciju adatu.

Kabotegravīra flakons

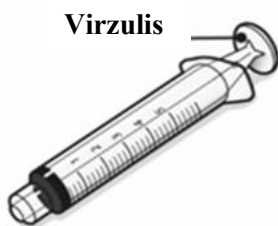


Flakona vāciņš
(gumijas aizbāznis zem vāciņa)

Flakona adapteris



Šļirce



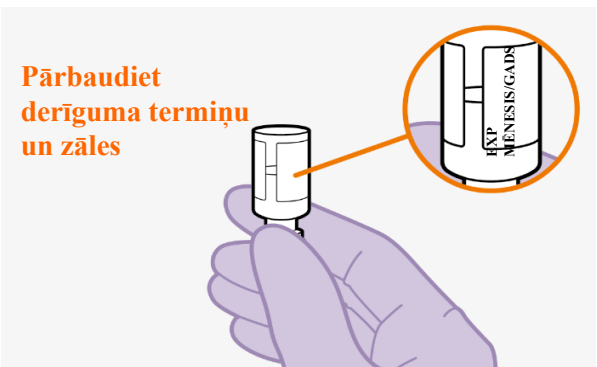
Virzulis

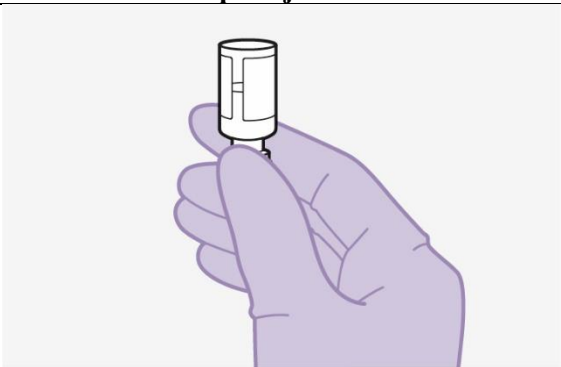
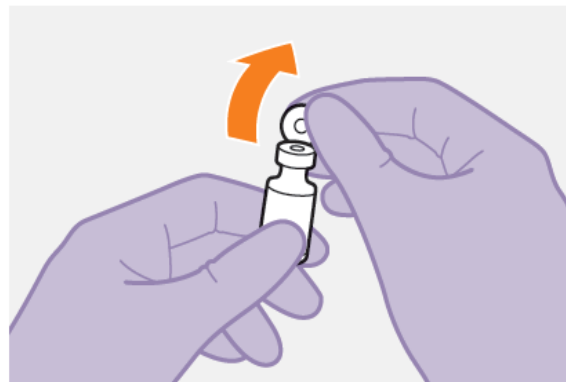
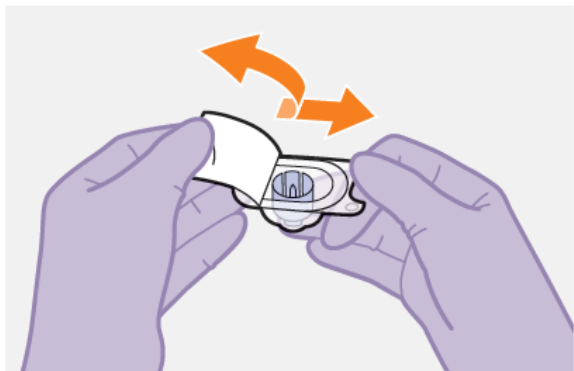
Injekciju adata

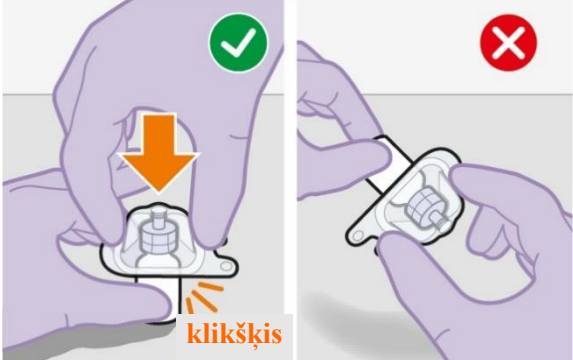
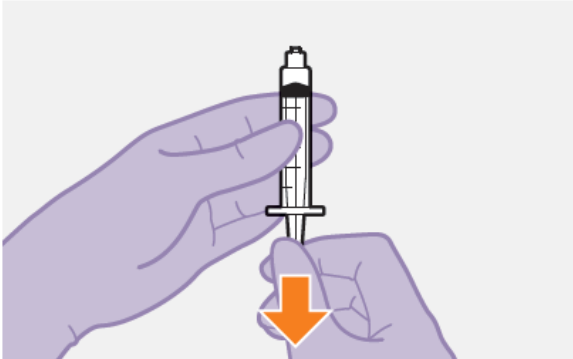
Adatas aizsargs

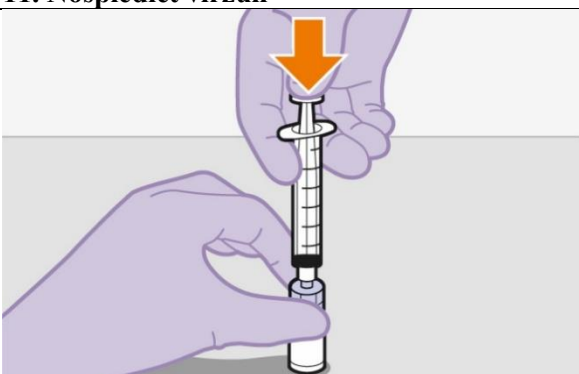
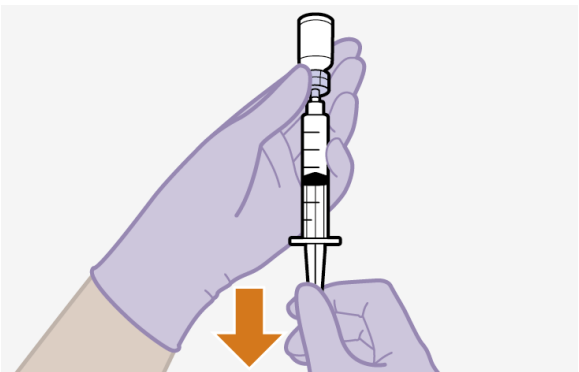
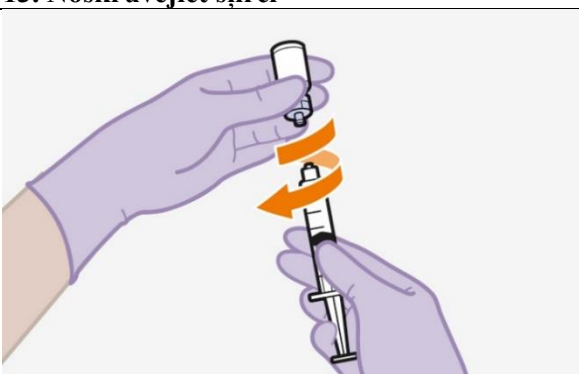


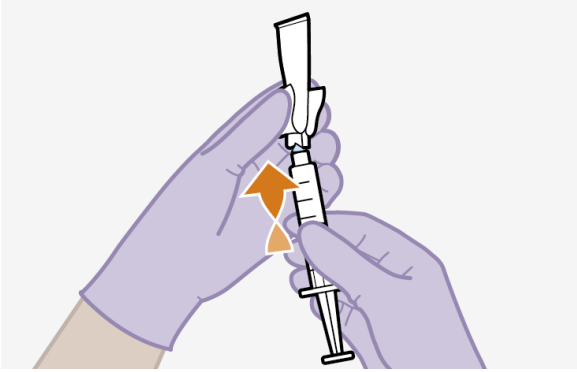
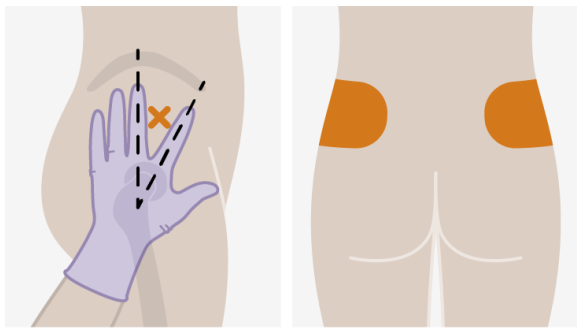
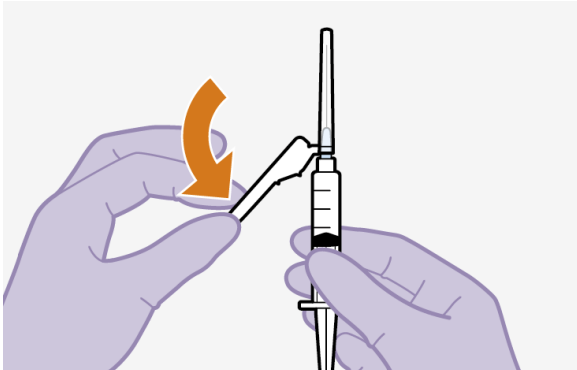
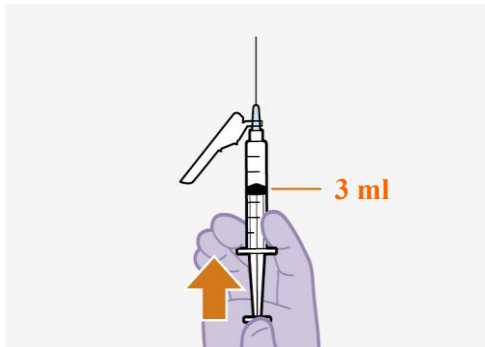
Adatas uzgalis

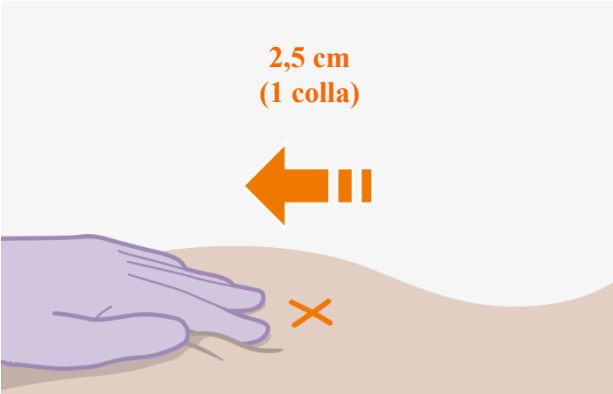
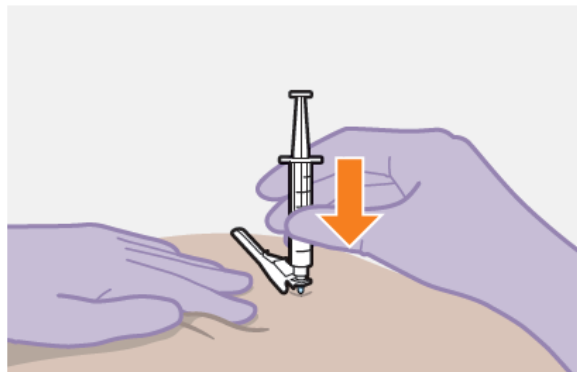
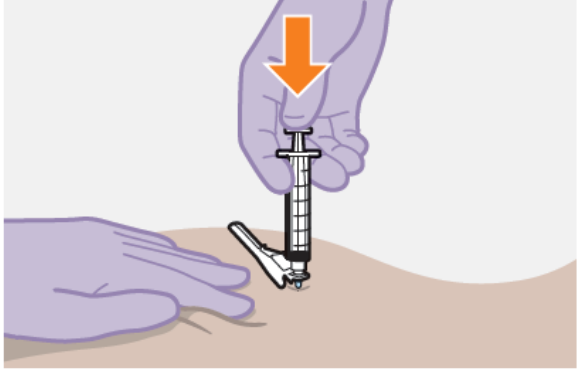
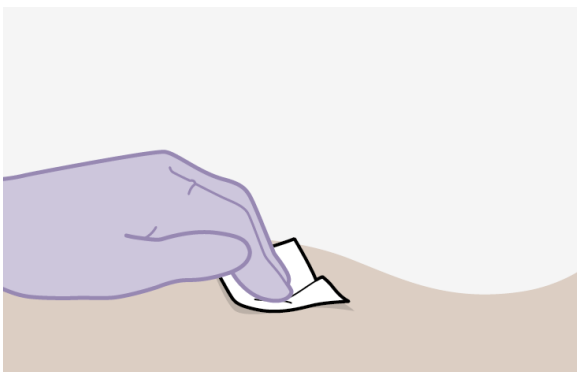
Jums vajadzēs arī • nesterilus cimdus; • 2 spirta tamponus; • 2 marles spilventiņus; • atbilstošu tvertni asiem priekšmetiem; Pirms sākat, pārbaudiet, ka tuvumā ir rilpivirīna iepakojums. + 1 rilpivirīna 3 ml iepakojums 	
Sagatavošanās	
1. Pārbaudiet flakonu	
	• Pārbaudiet, vai derīguma termiņš nav beidzies. • Nekavējoties pārbaudiet flakonu. Ja varat redzēt svešķermeņus, nelietojiet zāles. Piezīme. Kabotegravīra flakons ir brūnā krāsā. Nelietot pēc derīguma termiņa beigām.
2. Nogaidiet 15 minūtes	
	• Ja iepakojums ir uzglabāts ledusskapī, izņemiet un nogaidiet vismaz 15 minūtes, lai ļautu zālēm sasniegt istabas temperatūru, pirms esat gatavs veikt injekciju.

3. Enerģiski sakratiet 	• Stingri satveriet flakonu un 10 sekundes enerģiski kratiet, kā parādīts.
4. Pārbaudiet suspensiju 	• Apgriežiet flakonu otrādi un pārbaudiet, vai ir no jauna izveidojusies suspensija. Tai jāizskatās viendabīgai. Ja suspensija nav viendabīga, atkārtoti sakratiet flakonu. • Ir normāli redzēt arī sīkus gaisa burbulīšus. Piezīme. Flakonu sagatavošanas secība nav svarīga.
5. Noņemiet flakona vāciņu 	• Noņemiet no flakona vāciņu. • Notīriet gumijas aizbāzni ar spirta tamponu. Neļaujiet nekam saskarties ar gumijas aizbāzni pēc tā notīrīšanas.
6. Atplēsiet flakona adaptera iepakojumu 	• Noplēsiet papīru no flakona adaptera iepakojuma. Piezīme. Pirms nākamā soļa neizņemiet adapteri no tā iepakojuma. Adapteris neizkritīs, ja tā iepakojums būs apgriezts otrādi.

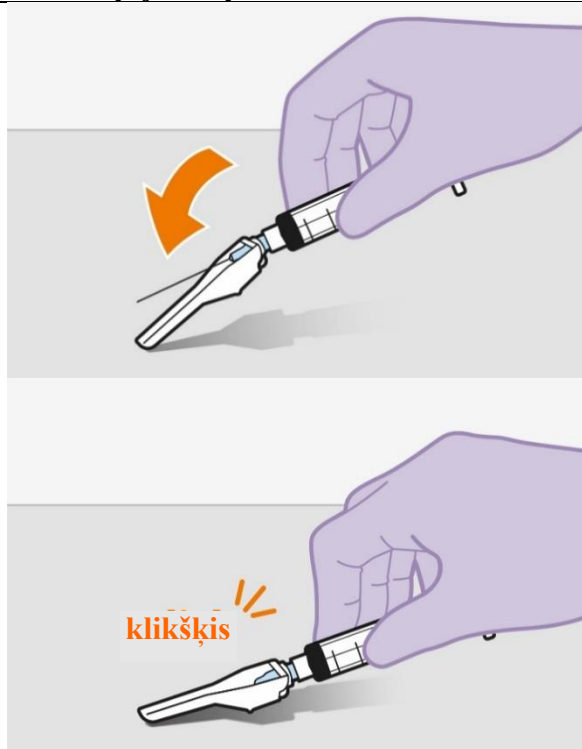
7. Uzlieciet flakona adapteri 	• Nolieciet flakonu uz līdzenas virsmas. • Uzspiediet flakona adapteri taisni virsū uz flakona, kā parādīts. • Flakona adapterim vajadzētu ar klikšķi stingri fiksēties paredzētajā vietā.
8. Paceļot uz augšu, noņemiet iepakojumu 	• Paceļot uz augšu, noņemiet flakona adaptera iepakojumu, kā parādīts.
9. Sagatavojiet šļirci 	• Izņemiet šļirci no tās iepakojuma. • Ievelciet šļircē 1 ml gaisa. Vēlāk tas atvieglos šķidruma ievilkšanu.

10. Piestipriniet šļirci 	• Stingri turiet flakona adapteri un flakonu, kā parādīts. • Stingri uzskrūvējiet šļirci uz flakona adaptera.
11. Nospiediet virzuli 	• Nospiediet virzuli līdz galam uz leju, lai flakonā iespiestu gaisu.
12. Lēni ievelciet zāļu devu 	• Apgriežiet šļirci un flakonu otrādi un lēni ievelciet šļircē tik daudz šķidruma, cik iespējams. Šķidruma daudzums var pārsniegt devas apjomu. Piezīme. Turiet šļirci vertikāli, lai nepieļautu noplūdi.
13. Noskrūvējiet šļirci 	• Turiet šļirces virzuli stingri savā vietā, kā parādīts, lai nepieļautu noplūdi. Ir normāli sajust vieglu pretspiedienu. • Noskrūvējiet šļirci no flakona adaptera, turot flakona adapteri, kā parādīts. Piezīme. Pārbaudiet, vai kabotegravīra suspensija izskatās viendabīga un balta līdz gaiši sāra.

14. Uzlieciet adatu 	• Daļēji atveriet adatas iepakojumu, atsedzot adatas pamatni. • Turot šļirci vertikāli, stingri uzskrūvējiet šļirci uz adatas. • Noņemiet adatas iepakojumu no adatas.
Injekcija	
15. Sagatavojiet injekcijas vietu  Ventrogluteāli Dorsogluteāli	Injekcijas jāievada sēžas muskulī. Izvēlieties injekcijai vienu no šīm zonām: • ventrogluteālo (ieteicams); • dorsogluteālo (augšējo ārējo kvadrantu). Piezīme. Tikai intramuskulārai lietošanai sēžas muskulī. Neinjicēt intravenozi.
16. Noņemiet uzgali 	• Atlokiet adatas aizsargu no adatas. • Noņemiet injekciju adatas uzgali.
17. Izvadiet lieko šķidrumu 	• Turiet šļirci ar adatu uz augšu. Spiediet virzuli līdz 3 ml devas atzīmei, lai izvadītu lieko šķidrumu un gaisa burbuļus. Piezīme. Notīriet injekcijas vietu ar spirta tamponu. Pirms turpināt, ļaujiet ādai nožūt.

18. Nostiepiet ādu 	Izmantojiet Z veida injekciju tehniku, lai mazinātu zāļu noplūdi no injekcijas vietas. • Stingri pavelciet ādu, kas sedz injekcijas vietu, pārvietojot to aptuveni par 2,5 cm (1 collu). • Turiet to šādi injekcijas veikšanai.
19. Ieduriet adatu 	• Ieduriet adatu visā tās garumā vai pietiekami dziļi, lai sasniegtu muskuli.
20. Injicējiet zāļu devu 	• Joprojām turot ādu nostieptu, lēni nospiediet virzuli līdz galam. • Raugieties, lai šļirce būtu tukša. • Izvelciet adatu un uzreiz atlaidiet nostiepto ādu.
21. Novērtējiet injekcijas vietu 	• Piespiediet injekcijas vietu, izmantojot marli. • Var izmantot nelielu pārsēju, ja parādās asiņošana. Nemasējiet šo zonu.

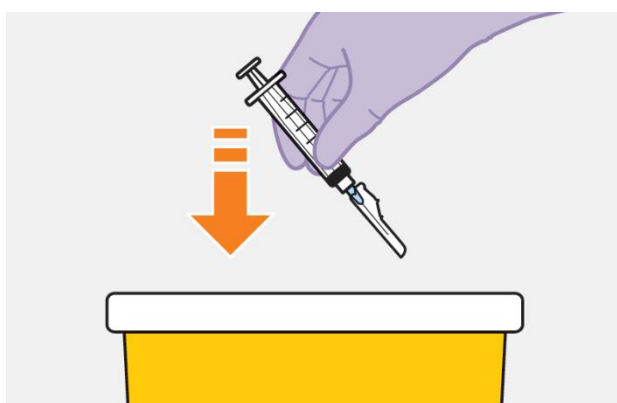
22. Parūpējieties par adata drošumu



- Uzloki adata aizsargu uz adata.
- Uzmanīgi piespiediet, izmantojot cietu virsmu, lai fiksētu adata aizsargu paredzētajā vietā.
- Adata aizsargam fiksējoties, būs dzirdams klikšķis.

Pēc injekcijas

23. Drošā veidā izmetiet



- Izmetiet izlietotās adata, šļirces, flakonus un flakonu adapterus atbilstoši vietējiem veselības un drošības noteikumiem.

Atkārtojiet ar otrām zālēm



Ja vēl neesat injicējis abas zāles, izmantojiet šos soļus, lai sagatavotu un injicētu rīlpivirīnu, kuram ir atsevišķi specifiski lietošanas norādījumi.

Jautājumi un atbildes

1. Cik ilgi zāles var atstāt šļircē?

Tiklīdz zāles ir ievilkta šļircē, no mikrobioloģiskā viedokļa tās nekavējoties jāinjicē.

Ķīmiskā un fizikālā stabilitāte lietošanā ir pierādīta 2 stundas 25°C temperatūrā.

2. Kāpēc man jāievelk flakonā gaiss?

Ievelkot flakonā 1 ml gaisa, tiek atvieglota zāļu devas ievilkšana šļircē.

Bez gaisa zināms daudzums šķidruma var nejauši ieplūst atpakaļ flakonā, un šļircē var palikt mazāks daudzums, nekā paredzēts.

3. Vai ir svarīga zāļu ievadišanas secība?

Nē, secība nav svarīga.

4. Ja iepakojums ir uzglabāts ledusskapī, vai ir droši uzsildīt flakonu līdz istabas temperatūrai ātrāk?

Vislabāk ir ļaut flakonam sasniegt istabas temperatūru dabiskā veidā. Tomēr Jūs varat izmantot savu roku siltumu, lai paātrinātu uzsilšanu.

Neizmantojiet nekādas citas sildīšanas metodes.

5. Kāpēc ir ieteicama ventrogluteālās ievadišanas pieeja?

Ventrogluteālā pieeja, injicējot *gluteus medius* muskulī, ir ieteicama tāpēc, ka tā atrodas atstatu no lielajiem nerviem un asinsvadiem. Dorsogluteālā pieeja, injicējot *gluteus maximus* muskulī, ir akceptējama, ja veselības aprūpes speciālists tai dod priekšroku. Injekciju nedrīkst veikt nevienā citā vietā.

Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

Vocabria 30 mg apvalkotās tabletes *cabotegravīrum*

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Jūs varat palīdzēt, ziņojot par jebkādam novērotajām blakusparādībām. Par to, kā ziņot par blakusparādībām, skatīt 4. punkta beigās.

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Vocabria tabletes un kādam nolūkam tās lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Vocabria tablešu lietošanas
3. Kā lietot Vocabria tabletes
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Vocabria tabletes
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Vocabria un kādam nolūkam to lieto

Vocabria tabletes satur aktīvo vielu kabotegravīru. Kabotegravīrs pieder pretretrovīrusu zāļu grupai, ko sauc par *integrāzes inhibitoriem (INI)*.

Vocabria tabletes lieto HIV (cilvēka imūndeficīta vīrusa) infekcijas ārstēšanai pieaugušajiem un pusaudžiem (vismaz 12 gadus veciem un ar ķermeņa masu vismaz 35 kg, kuri lieto arī citas pretretrovīrusu zāles, ko sauc par rilpivirīnu, un kuru HIV-1 infekcija tiek kontrolēta.

Vocabria tabletes neizārstē HIV infekciju; tās notur zemu vīrusa līmeni organismā. Tas palīdz uzturēt CD4+ šūnu skaitu asinīs. CD4+ šūnas ir leukocītu veids, kas organismam ir svarīgs, lai cīnītos ar infekcijām.

Ārsts ieteiks Jums lietot Vocabria tabletes, pirms Jums pirmoreiz tiks lietota Vocabria injekcija.

Ja Jums tiek veiktas Vocabria injekcijas, taču Jūs nevarat saņemt savu injekciju, ārsts var arī ieteikt Jums tās vietā lietot Vocabria tabletes, līdz Jūs atkal varat saņemt savu injekciju.

HIV infekcijas ārstēšanai Vocabria tabletes vienmēr lieto kombinācijā ar citām pretretrovīrusu zālēm, ko sauc par *rilpivirīna tabletēm*. Vocabria un rilpivirīna tabletes aizvieto Jūsu pašreizējās pretretrovīrusu zāles. Informāciju par šīm zālēm skatiet rilpivirīna lietošanas instrukcijā.

2. Kas Jums jāzina pirms Vocabria lietošanas

Nelietojiet Vocabria tabletes šādos gadījumos:

- ja Jums kādreiz ir bijuši smagi ādas izsitumi, ādas lobīšanās, pūslīši un/vai čūlas mutē;
- ja Jums ir **alerģija** (*paaugstināta jutība*) pret kabotegravīru vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu;

- ja Jūs lietojat jebkuras no šīm zālēm, jo tās var ietekmēt Vocabria darbību:
 - **karbamazepīns, okskarbazepīns, fenitoīns, fenobarbitāls** (zāles epilepsijas ārstēšanai un lēkmju novēršanai);
 - **rifampicīns vai rifapentīns** (zāles dažu bakteriālu infekciju, piemēram, tuberkulozes, ārstēšanai).

➔ Ja domājat, ka tas attiecas uz Jums, **informējiet par to ārstu.**

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Smaga ādas reakcija

Ļoti reti saistībā ar Vocabria lietošanu ir ziņots par smagām ādas reakcijām – Stīvensa-Džonsona sindromu un toksisku epidermas nekrolīzi. Ja pamanāt kādu ar šīm nopietnajām ādas reakcijām saistītu simptomu, nekavējoties pārtrauciet Vocabria lietošanu un lūdziet medicīnisku palīdzību.

➔ **Izlasiet informāciju** šīs lietošanas instrukcijas 4. punktā “Iespējamās blakusparādības”.

Alerģiska reakcija

Vocabria sastāvā ir kabotegravīrs, kas ir integrāzes inhibitors. Integrāzes inhibitori, arī kabotegravīrs, var izraisīt nopietnu alerģisku reakciju, kas zināma kā paaugstinātas jutības reakcija. Jums jāzina par svarīgām pazīmēm un simptomiem, kam pievērst uzmanību Vocabria lietošanas laikā.

➔ **Izlasiet informāciju** šīs instrukcijas 4. punktā.

Aknu darbības traucējumi, tai skaitā B un/vai C hepatīts

Informējiet ārstu, ja Jums ir vai ir bijuši aknu darbības traucējumi, tai skaitā B un/vai C hepatīts. Ārsts var novērtēt, cik smaga ir Jūsu aknu slimība, pirms izlemt, vai Jūs varat lietot Vocabria.

Pievērsiet uzmanību svarīgiem simptomiem

Dažiem cilvēkiem, kuri lieto zāles HIV infekcijas ārstēšanai, rodas citi traucējumi, kas var būt nopietni. Jums jāzina par svarīgām pazīmēm un simptomiem, kam pievērst uzmanību Vocabria lietošanas laikā. Pie tiem pieder:

- infekciju simptomi;
- aknu bojājuma simptomi.

➔ **Izlasiet informāciju** šīs instrukcijas 4. punktā (“Iespējamās blakusparādības”).

Ja Jums rodas jebkādi infekcijas vai aknu bojājuma simptomi:

➔ **nekavējoties informējiet ārstu.** Bez ārsta ziņas nelietojiet citas zāles infekcijas ārstēšanai.

Bērni un pusaudži

Šīs zāles nav paredzēts lietot bērniem līdz 12 gadu vecumam vai pusaudžiem ar ķermeņa masu < 35 kg, jo tās nav pētītas šādiem pacientiem.

Citas zāles un Vocabria tabletes

Pastāstiet ārstam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot, ieskaitot zāles, kuras var iegādāties bez receptes.

Vocabria nedrīkst lietot kopā ar dažām citām zālēm (skatīt “Nelietojiet Vocabria tabletes šādos gadījumos” iepriekš 2. punktā):

Dažas zāles var ietekmēt Vocabria darbību vai arī palielināt **blakusparādību** iespējamību. Vocabria var arī ietekmēt citu zāļu darbību.

Informējiet ārstu, ja Jūs lietojat jebkuras no šajā sarakstā esošajām zālēm.

- **Zāles, ko sauc par antacīdiem, lai ārstētu gremošanas traucējumus un grēmas.** Antacīdi var apturēt Vocabria tabletēs esošo zāļu uzsūkšanos organismā.
Nelietojiet šīs zāles 2 stundu laikā pirms Vocabria lietošanas un vismaz 4 stundu laikā pēc Vocabria lietošanas.
 - **Rifabutīns** (lai ārstētu dažas bakteriālas infekcijas, piemēram, tuberkulozi).
- ➔ **Informējiet ārstu vai farmaceitu,** ja Jūs lietojat jebkuras no šīm zālēm. Ārsts var izlemt, ka Jums nepieciešamas papildu pārbaudes.

Grūtniecība un barošana ar krūti

Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību:

➔ **konsultējieties ar ārstu** pirms Vocabria lietošanas.

Grūtniecība

- **Vocabria nav ieteicams lietot grūtniecības laikā.** Ja nepieciešams, ārsts izvērtēs ieguvumu Jums un risku Jūsu bērnam no Vocabria lietošanas grūtniecības laikā. Ja Jūs plānojat grūtniecību, **iepriekš konsultējieties ar ārstu.**
- Ja Jums ir iestājusies grūtniecība, nepārtrauciet lietot Vocabria, nekonsultējoties ar ārstu.

Barošana ar krūti

Sievietēm ar HIV **nav ieteicams** barot bērnu ar krūti, jo HIV infekciju ar mātes pienu var nodot bērnam.

Nav zināms, vai Vocabria tablešu sastāvdaļas var nonākt mātes pienā.

Ja Jūs barojat bērnu ar krūti vai domājat par barošanu ar krūti, tas **pēc iespējas ātrāk** ir **jāapspriež** ar ārstu.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Vocabria var izraisīt reiboni un citas blakusparādības, kas var samazināt Jūsu modrību.

➔ **Nevadiet transportlīdzekli un neapkalpoiet mehānismus,** ja vien neesat drošs, ka šīs zāles Jūs neietekmē.

Svarīga informācija par kādu no Vocabria sastāvdaļām

Ja ārsts Jums ir teicis, ka Jums ir kāda cukura nepanesība, pirms šo zāļu lietošanas sazinieties ar ārstu. Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā tabletē, - būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

3. Kā lietot Vocabria

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicāji ar ārstu vai farmaceitu.

Vocabria tabletes vienmēr jālieto kopā ar citām zālēm HIV infekcijas ārstēšanai (ar rīlpivirīna tabletēm). Jums arī rūpīgi jāievēro rīlpivirīna lietošanas instrukcija. Tā ir ievietota rīlpivirīna kastītē.

Vocabria tablešu lietošanas shēma, turpmāk injekcijas veicot vienreiz mēnesī

Kuras zāles	Kad		
	1. mēneša laikā (vismaz 28 dienas)	2. mēnesī pēc vienu mēnesi ilgas tablešu lietošanas	Sākot ar 3. mēnesi
Vocabria	30 mg tablete vienreiz dienā	600 mg injekcija	400 mg injekcija reizi mēnesī
Rilpivirīns	25 mg tablete vienreiz dienā	900 mg injekcija	600 mg injekcija reizi mēnesī

Vocabria tablešu lietošanas shēma, turpmāk injekcijas veicot reizi 2 mēnešos

Kuras zāles	Kad		
	1. mēneša laikā (vismaz 28 dienas)	2. un 3. mēneša laikā pēc vienu mēnesi ilgas tablešu lietošanas	Sākot ar 5. mēnesi
Vocabria	30 mg tablete vienreiz dienā	600 mg injekcija	600 mg injekcija reizi 2 mēnešos
Rilpivirīns	25 mg tablete vienreiz dienā	900 mg injekcija	900 mg injekcija reizi 2 mēnešos

Pirmoreiz sākot ārstēšanu ar Vocabria, Jūs un Jūsu ārsts varat izlemt, vai sākt ārstēšanu ar Vocabria tabletēm, vai sākt ārstēšanu uzreiz ar Vocabria injekciju.

Ja Jūs izlemsiet sākt ārstēšanu ar Vocabria tabletēm, ārsts Jums norādīs:

- aptuveni **vienu mēnesi** vienreiz dienā lietot pa vienai 30 mg Vocabria tabletei un pa vienai 25 mg rilpivirīna tabletei;
- pēc tam saņemt **injekcijas vienreiz mēnesī vai reizi 2 mēnešos**.

Pirmo Vocabria un rilpivirīna tablešu lietošanas mēnesi sauc par perorālo **ievadperiodu**. Tas ļauj Jūsu ārstam novērtēt, vai ir atbilstoši turpināt ar injekcijām.

Kā lietot tabletes

Vocabria tabletes jānorij kopā ar nelielu daudzumu ūdens.

Vocabria var lietot ēdienrežu laikā vai neatkarīgi no ēšanas. Tomēr, ja Vocabria tabletes lieto vienā laikā ar rilpivirīna tabletēm, abas tabletes jālieto ēdienreizes laikā.

Ja nevarat saņemt savu Vocabria injekciju

Ja Jūs nevarat saņemt savu Vocabria injekciju, ārsts var Jums ieteikt tās vietā lietot Vocabria tabletes vai citas zāles pret HIV infekciju, līdz Jūs atkal varat saņemt injekciju.

Antacīdi

Antacīdi, ko lieto, lai ārstētu **gremošanas traucējumus** un **grēmas**, var apturēt Vocabria tablešu uzsūkšanos organismā un padarīt tās mazāk efektīvas.

Nelietojiet antacīdus 2 stundu laikā pirms Vocabria tabletes lietošanas un vismaz 4 stundu laikā pēc tās lietošanas. Lai saņemtu papildu ieteikumus par skābes daudzumu samazinošo zāļu (antacīdu) lietošanu kopā ar Vocabria tabletēm, konsultējieties ar ārstu.

Ja esat lietojis Vocabria vairāk nekā noteikts

Ja esat lietojis pārāk daudz Vocabria tablešu, **konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu**. Ja iespējams, parādiet viņiem Vocabria tablešu pudeli.

Ja esat aizmirsis lietot Vocabria

Ja atceraties to 12 stundu laikā kopš brīža, kad Jūs parasti lietojat Vocabria, lietojiet aizmirsto tableti, cik drīz vien iespējams. Ja atceraties to vēlāk par 12 stundām, izlaidiet šo devu un lietojiet nākamo devu, kā ierasts.

➔ **Nelietojiet dubultu devu**, lai aizvietotu aizmirsto tableti.

Ja mazāk nekā 4 stundas pēc Vocabria lietošanas Jums ir vemšana, lietojiet vēl vienu tableti. Ja Jums ir vemšana vēlāk nekā 4 stundas pēc Vocabria tablešu lietošanas, Jums nav jālieto vēl viena tablete pirms nākamās plānotās šo zāļu devas.

Nepārtrauciet lietot Vocabria bez ārsta ziņas

Turpiniet lietot Vocabria, cik ilgi to iesaka darīt ārsts. Nepārtrauciet terapiju, ja vien tā rīkoties Jums neiesaka ārsts.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam vai farmaceitam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Nekavējoties pārtrauciet Vocabria lietošanu un lūdziet medicīnisku palīdzību, ja pamanāt kādu no šiem simptomiem:

- sarkanīgus nepiepaceltus, mērķim līdzīgus vai apaļus plankumus uz ķermeņa, bieži ar pūslīšiem centrā, ādas lobīšanos, čulām mutē, rīklē, degunā, uz dzimumorgāniem un acīs. Pirms šiem nopietnajiem izsitumiem (Stīvensa-Džonsona sindroma vai toksiskas epidermas nekrolīzes) var būt drudzis un gripai līdzīgi simptomi. Šīs nopietnās ādas reakcijas ir ļoti retas (var rasties **ne vairāk kā 1 no 10 000** cilvēku).

Alerģiskas reakcijas

Vocabria sastāvā ir inhibitors kabotegravīrs. Integrāzes inhibitori, arī kabotegravīrs, var izraisīt nopietnu alerģisku reakciju, kas pazīstama kā paaugstinātas jutības reakcija. Šīs paaugstinātas jutības reakcijas rodas retāk (var rasties līdz **1 no 100** cilvēkiem).

Ja Jums rodas jebkuri no šādiem simptomiem:

- ādas reakcijas (*izsitumi, nātrene*),
- augsta temperatūra (*drudzis*),
- enerģijas trūkums (*nogurums*),
- pietūkums, dažkārt sejas vai mutes rajonā (*angioedēma*), kas izraisa apgrūtinātu elpošanu,
- muskuļu vai locītavu sāpes.

➔ **Nekavējoties konsultējieties ar ārstu**. Ārsts var izlemt veikt izmeklējumus, lai pārbaudītu Jūsu aknas, nieres vai asinis, un var likt Jums pārtraukt lietot Vocabria.

Ļoti biežas blakusparādības

Tās var rasties **vairāk nekā 1 no 10** cilvēkiem:

- galvassāpes;
- karstuma sajūta (*drudzis*).

Biežas blakusparādības

Tās var rasties līdz **1 no 10** cilvēkiem:

- depresija;
- trauksme;
- patoloģiski sapņi;
- miega traucējumi (*bezmiegs*);
- reibonis;
- slikta dūša;
- vemšana;
- sāpes vēderā;
- meteorisms (*gāzes vēderā*);
- caureja;
- izsitumi;
- muskuļu sāpes (mialģija);
- enerģijas trūkums (*nogurums*);
- vājuma sajūta (*astēnija*);
- slikta vispārējā pašsajūta (*savārgums*);
- ķermeņa masas pieaugums.

Retākas blakusparādības

Tās var rasties līdz 1 no 100 cilvēkiem:

- pašnāvības mēģinājums un domas par pašnāvību (īpaši pacientiem, kuriem iepriekš bijusi depresija vai psihiskās veselības traucējumi);
- alerģiska reakcija (*paaugstinātas jutības reakcija*);
- nātrene;
- pietūkums, dažkārt sejas vai mutes rajonā (*angioedēma*), kas izraisa apgrūtinātu elpošanu;
- miegainība;
- aknu bojājums (pazīmes var ietvert ādas un acu baltumu dzelti, ēstgribas zudumu, niezi, jutīgu vēderu, gaišas krāsas izkārnījumus vai neparasti tumšu urīnu);
- aknu rādītāju izmaiņas asins analīzēs (paaugstināts *transamināžu līmenis* vai paaugstināts *bilirubīna līmenis*).

Citas blakusparādības, ko var atklāt asins analīzēs:

- paaugstināts lipāžu (aizkuņģa dziedzerī sintezēts savienojums) līmenis.

Citas iespējamās blakusparādības

Cilvēkiem, kuri saņem Vocabria un rīlpivirīna terapiju HIV ārstēšanai, var rasties citas blakusparādības.

Pankreatīts

Ja Jums rodas stipras sāpes vēderā, to iemesls var būt aizkuņģa dziedzera iekaisums (pankreatīts).

➔ **Pastāstiet par to savam ārstam**, īpaši tad, ja sāpes kļūst plašākas un stiprākas.

Infekcijas un iekaisuma simptomi

Cilvēkiem ar progresējušu HIV infekciju (AIDS) ir vāja imūnā sistēma, un viņiem ir lielāka nopietnu infekciju (*oportunistisku infekciju*) rašanās iespējamība. Kad viņiem tiek sākota ārstēšana, imūnā sistēma kļūst spēcīgāka, tāpēc organisms sāk cīnīties ar infekcijām.

Var rasties infekciju un iekaisuma simptomus, ko izraisa vai nu

- senas, apslēptas infekcijas, kas uzliesmo, kad organisms ar tām cīnās,
- vai imūnās sistēmas uzbrukums veseliem organisma audiem (*autoimūni traucējumi*).

Autoimūno traucējumu simptomi var rasties daudzus mēnešus pēc tam, kad esat sācis lietot zāles HIV infekcijas ārstēšanai.

Simptomi var ietvert:

- **muskuļu vājumu** un/vai **muskuļu sāpes**,
- **locītavu sāpes** vai **pietūkumu**,
- **vājumu**, kas sākas plaukstās un pēdās un virzās uz augšu virzienā uz ķermeņa vidusdaļu,
- **sirdsklauves** vai **trīci**,
- **hiperaktivitāti** (pārmērīgu nemieru un kustīgumu).

Ja Jums rodas jebkādi infekcijas vai iekaisuma simptomi vai ja Jūs pamanāt jebkuru no iepriekš minētajiem simptomiem:

➔ **nekavējoties informējiet ārstu.** Bez ārsta ziņas nelietojiet citas zāles infekcijas ārstēšanai.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Vocabria

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes un pudeles pēc ‘EXP’.

Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Šīm zālēm nav nepieciešama īpaša uzglabāšanas temperatūra.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtni.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Vocabria satur

Aktīvā viela ir kabotegravīrs. Katra tablete satur 30 mg kabotegravīra.

Citas sastāvdaļas ir:

Tabletes kodols

Laktozes monohidrāts

Mikrokristāliskā celuloze (E460)

Hipromeloze (E464)

Nātrija cietes glikolāts

Magnija stearāts

Tabletes apvalks

Hipromeloze (E464)

Titāna dioksīds (E171)

Makrogols (E1521)

Vocabria ārējais izskats un iepakojums

Vocabria apvalkotās tabletes ir baltas, ovālas apvalkotās tabletes ar iespaidumu “SV CTV” vienā pusē.

Apvalkotās tabletes ir iepakotas pudelēs ar bērniem neatveramu vāciņu.

Katrā pudelē ir 30 apvalkoto tablešu.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

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

Ražotājs

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

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

ViiV Healthcare BV
Tel: + 370 80000334

България

ViiV Healthcare BV
Тел.: + 359 80018205

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

ViiV Healthcare BV
Tel.: + 36 80088309

Danmark

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

Malta

ViiV Healthcare BV
Tel: + 356 80065004

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

ViiV Healthcare BV
Tel: + 372 8002640

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France**Portugal**

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

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

Hrvatska

ViiV Healthcare BV
Tel: + 385 800787089

Ireland

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

Ísland

Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

ViiV Healthcare BV
Τηλ: + 357 80070017

Latvija

ViiV Healthcare BV
Tel: + 371 80205045

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta {MM/GGGG}

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<https://www.ema.europa.eu>.