

**ANNESS I**  
**SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT**

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa suġġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni għida dwar is-sigurtà. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrappurtaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata. Ara sezzjoni 4.8 dwar kif għandhom jiġu rappurtati reazzjonijiet avversi.

## 1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

### 400 mg

Vocabria 400 mg sospensjoni għall-injezzjoni li terġi l-mediċina bil-mod

### 600 mg

Vocabria 600 mg sospensjoni għall-injezzjoni li terġi l-mediċina bil-mod

## 2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

### 400 mg

Kull kunjett fih 400 mg ta' cabotegravir f'2 mL.

### 600 mg

Kull kunjett fih 600 mg ta' cabotegravir fi 3 mL.

Għal-lista shiħa ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

## 3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Sospensjoni għall-injezzjoni li terġi l-mediċina bil-mod.

Sospensjoni bajda għal roża ċar.

## 4. TAGHRIF KLINIKU

### 4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

L-injezzjoni ta' Vocabria, flimkien mal-injezzjoni ta' rilpivirine, hija indikata għat-trattament tal-infezzjoni bil-Virus tal-Immunodeficienza Umana tat-tip 1 (HIV-1) f'adulti u adolexxenti (b'età tal-anqas ta' 12-il sena u li jiżnu tal-anqas 35 kg), li huma soppressi viroloġikament (HIV-1 RNA <50 kopja/mL) fuq reġimen antiretrovirali stabbli mingħajr evidenza fil-preżent jew fil-passat ta' reżistenza virali għal, u l-ebda falliment viroloġiku minn qabel b'agenti tal-klassi tal-inibitur ta' reverse transcriptase mhux nukleoside (NNRTI, non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor) u tal-inibitur ta' integrase (INI, integrase inhibitor) (ara sezzjonijiet 4.2, 4.4 u 5.1).

### 4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Vocabria għandu jingħata minn tobbja esperjenzati fl-immaniġġjar tal-infezzjoni tal-HIV.

Kull injezzjoni għandha tingħata minn professjonist tal-kura tas-saħħa.

L-injezzjoni ta' Vocabria hi indikata għat-trattament tal-HIV-1 flimkien ma' injezzjoni ta' rilpivirine, għallhekk, l-informazzjoni dwar il-preskrizzjoni għall-injezzjoni ta' rilpivirine għandha tiġi kkonsultata għad-dożaġġ rakkomandat.

**Qabel ma tinbeda l-injezzjoni ta' Vocabria, il-professjonisti tal-kura tas-saħħa għandhom ikunu għażlu bir-reqqa pazjenti li jaqblu mal-iskeda ta' injezzjoni meħtieġa u jagħtu parir lill-pazjenti dwar l-importanza li jibqgħu jattendu l-viżiti tad-dożaġġ skedati biex jgħinu fiż-żamma tas-soppressjoni virali u jnaqqsu r-riskju ta' rikaduta virali u l-iżvilupp potenzjali ta' reżistenza b'dożi maqbuża.**

**Wara t-twaqqif tal-injezzjoni ta' Vocabria u rilpivirine, huwa essenzjali li jiġi adottat reġimen antiretrovirali alternattiv u kompletament soppressiv mhux aktar tard minn xahar wara l-injezzjoni finali ta' Vocabria meta jinghata kull xahar u mhux aktar tard minn xahrejn wara l-injezzjoni finali ta' Vocabria kollu meta jinghata kull xahrejn (ara sezzjoni 4.4).**

Min qiegħed jiehu ħsieb il-kura u l-pazjent jistgħu jiddeċiedu biex jużaw il-pilloli ta' cabotegravir bħala introduzzjoni b'mod orali qabel ma tinbeda l-injezzjoni ta' Vocabria sabiex tiġi evalwata t-tollerabilità għal cabotegravir (ara Tabella 1) jew jistgħu jipproċedu direttament għall-injezzjonijiet ta' Vocabria (ara Tabella 2 għar-rakkomandazzjonijiet ta' dożaġg kull xahar u Tabella 3 għal dożaġg kull xahrejn).

#### Požoloġija

*Adulti u adolexxenti (b'età tal-anqas ta' 12-il sena u jiżnu tal-anqas 35 kg)*

#### Introduzzjoni orali

Meta jintuża bħala introduzzjoni b'mod orali, cabotegravir orali flimkien ma' rilpivirine orali għandu jittiehed għal madwar xahar (mill-anqas 28 jum) sabiex tiġi vvalutata t-tollerabilità għal cabotegravir u rilpivirine (ara sezzjoni 4.4). Pillola waħda ta' 30 mg ta' cabotegravir għandha tittiehed ma' pillola waħda ta' 25 mg ta' rilpivirine, darba kuljum. Meta jinghataw ma' rilpivirine, il-pilloli ta' cabotegravir għandhom jittiehdu ma' ikla (ara l-informazzjoni dwar il-preskrizzjoni tal-pillola ta' cabotegravir).

**Tabella 1 Introduzzjoni Orali fl-iSkeda ta' Dożaġg**

|                           | <b>INTRODUZZJONI ORALI</b>                                                             |
|---------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Prodott mediċinali</b> | <b>Għal xahar (mill-anqas 28 ġurnata), segwit mill-Injezzjoni tal-Bidu<sup>a</sup></b> |
| Cabotegravir              | 30 mg darba kuljum                                                                     |
| Rilpivirine               | 25 mg darba kuljum                                                                     |

<sup>a</sup> ara Tabella 2 għall-iskeda ta' dożaġg ta' darba fix-xahar u Tabella 3 għall-iskeda ta' dożaġg ta' darba kull xahrejn.

#### Dożaġg kull xahar

*Injezzjoni tal-bidu (600 mg li jikkorrispondu għal doża ta' 3 mL)*

Fl-aħħar jum tat-terapija antiretrovirali kurrenti jew tat-terapija tal-introduzzjoni orali, id-doża inizjali rakkomandata tal-injezzjoni ta' Vocabria hija injezzjoni waħda ġol-muskoli ta' 600 mg. L-injezzjoni ta' Vocabria u l-injezzjoni ta' rilpivirine għandhom jinghataw f'siti ta' injezzjoni gluteali separati fl-istess viżta.

*Injezzjoni ta' kontinwazzjoni (400 mg li jikkorrispondu għal doża ta' 2 mL)*

Wara l-injezzjoni tal-bidu, id-doża ta' injezzjoni ta' kontinwazzjoni ta' Vocabria hija injezzjoni waħda ġol-muskoli ta' 400 mg kull xahar. L-injezzjoni ta' Vocabria u l-injezzjoni ta' rilpivirine għandhom jinghataw f'siti ta' injezzjoni gluteali separati fl-istess viżta. Il-pazjenti jistgħu jinghataw injezzjonijiet sa 7 ijiem qabel jew wara d-data tal-iskeda tal-injezzjoni ta' 400 mg kull xahar.

**Tabella 2 Skeda rakkomandata ta' dożaġg ġol-muskoli kull xahar**

|                           | <b>INJEZZJONI TAL-BIDU</b>                                                                                             | <b>INJEZZJONI TA' KONTINWAZZJONI</b>                                       |
|---------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|
| <b>Prodott mediċinali</b> | <b>Ibda l-injezzjoni fl-aħħar ġurnata ta' jew it-terapija kurrenti ta' ART jew tal-introduzzjoni orali (jekk użat)</b> | <b>Xahar wara l-injezzjoni tal-bidu u minn hemm 'il quddiem kull xahar</b> |
| Vocabria                  | 600 mg                                                                                                                 | 400 mg                                                                     |

|             |        |        |
|-------------|--------|--------|
| Rilpivirine | 900 mg | 600 mg |
|-------------|--------|--------|

#### Dożaġġ ta' Kull Xahrej

*Injezzjonijiet tal-Bidu – b'intervall ta' xahar (600 mg)*

Fl-aħħar jum tat-terapija antiretrovirali kurrenti jew tat-terapija tal-introduzzjoni orali, l-injezzjoni inizjali rakkomandata ta' Vocabria hija injezzjoni ġol-muskoli waħda ta' 600 mg.

Xahar wara, għandha tingħata t-tieni injezzjoni ġol-muskoli ta' Vocabria ta' 600 mg. Il-pazjenti jistgħu jingħataw it-tieni injezzjoni tal-bidu ta' 600 mg sa 7 ijiem qabel jew wara d-data tad-dożaġġ skedata.

L-injezzjoni ta' Vocabria u l-injezzjoni ta' rilpivirine għandhom jingħataw f'siti ta' injezzjoni gluteali separati fl-istess viżta.

*Injezzjonijiet ta' kontinwazzjoni – b'intervall ta' xahrej (600 mg)*

Wara l-injezzjonijiet tal-bidu, id-doża ta' injezzjoni ta' kontinwazzjoni rakkomandata ta' Vocabria hi injezzjoni waħda ta' 600 mg ġol-muskoli mogħtija kull xahrej. L-injezzjoni ta' Vocabria u l-injezzjoni ta' rilpivirine għandhom jingħataw f'siti ta' injezzjoni gluteali separati fl-istess viżta. Il-pazjenti jistgħu jingħataw injezzjonijiet sa 7 ijiem qabel jew wara d-data tal-iskeda ta' injezzjoni ta' 600 mg kull xahrej.

**Tabella 3 Skeda rakkomandata ta' dożaġġ ġol-muskoli kull xahrej**

|                           | <b>INJEZZJONIJIET TAL-BIDU</b>                                                                                                                                                    | <b>INJEZZJONIJIET TA' KONTINWAZZJONI</b>                                           |
|---------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Prodott mediċinali</b> | <b>Ibda l-injezzjoni fl-aħħar ġurnata ta' jew it-terapija kurrenti ta' ART jew tal-introduzzjoni orali (jekk użat). Xahar wara, għandha tingħata t-tieni injezzjoni tal-bidu.</b> | <b>Xahrej wara l-aħħar injezzjoni tal-bidu u minn hemm 'il quddiem kull xahrej</b> |
| Vocabria                  | 600 mg                                                                                                                                                                            | 600 mg                                                                             |
| Rilpivirine               | 900 mg                                                                                                                                                                            | 900 mg                                                                             |

*Rakkomandazzjonijiet dwar id-dożaġġ meta wieħed jaqleb minn injezzjonijiet kull xahar għal kull xahrej*

Il-pazjenti li jaqilbu minn skeda ta' injezzjoni ta' kontinwazzjoni kull xahar għal skeda ta' injezzjoni ta' kontinwazzjoni kull xahrej għandhom jirċievu injezzjoni ġol-muskoli waħda ta' 600 mg ta' cabotegravir xahar wara l-aħħar doża ta' injezzjoni ta' kontinwazzjoni ta' 400 mg u mbagħad 600 mg kull xahrej minn hemm 'il quddiem.

*Rakkomandazzjonijiet dwar id-dożaġġ meta wieħed jaqleb minn injezzjonijiet kull xahrej għal kull xahar*

Il-pazjenti li jaqilbu minn skeda ta' injezzjoni ta' kontinwazzjoni kull xahrej għal skeda ta' dożaġġ ta' kontinwazzjoni kull xahar għandhom jirċievu injezzjoni ġol-muskoli waħda ta' 400 mg ta' cabotegravir xahrej wara l-aħħar doża ta' injezzjoni ta' kontinwazzjoni ta' 600 mg u mbagħad 400 mg kull xahar minn hemm 'il quddiem.

#### Doži maqbuża

Pazjenti li jgħid li ma jkollhom l-ebba injezzjoni skedata għandhom jiġu vvalutati mill-ġdid b'mod kliniku biex jiġi żgurat li tkompli tat-terapija tibqa' xierqa. Ara t-Tabelli 4 u 5 għar-rakkomandazzjonijiet dwar id-dożaġġ wara injezzjoni maqbuża.

#### *Injezzjoni kull xahar maqbuża*

Jekk pazjent ikun qed jippjana li jaqbeż viżta għall-injezzjoni skedata b'aktar minn 7 ijiem, it-terapija orali (pillola waħda ta' 30 mg ta' cabotegravir u pillola waħda ta' 25 mg ta' rilpivirine darba kuljum) tista' tintuża biex tissostitwixxi sa 2 viżti għall-injezzjoni konsekuttivi ta' kull xahar. It-tagħrif disponibbli huwa limitat fl-użu ta' medikazzjoni orali bejn injezzjoni u oħra b'terapija antiretrovirali (ART- *antiretroviral therapy*) oħra kompletament soppressivi (l-aktar dawg abbażi ta' INI), ara sezzjoni 5.1. Għat-terapija orali ta' aktar minn xahrej, huwa rakkomandat reġimen orali alternattiv.

L-ewwel doża tat-terapija orali għandha tittiehed xahar (+/- 7 ijiem) wara l-aħħar doži ta' injezzjoni ta' Vocabria u rilpivirine. Id-dożaġġ tal-injezzjoni għandu jitkompla fil-jum meta d-dożaġġ orali jkun lest, kif rakkomandat fit-Tabella 4.

**Tabella 4 Rakkomandazzjonijiet dwar id-dożaġġ tal-injezzjoni ta' Vocabria wara injezzjonijiet maqbuża jew terapija orali maqbuża għall-pazjenti fuq dożaġġ ta' injezzjoni kull xahar**

| Żmien mill-aħħar injezzjoni | Rakkomandazzjoni                                                                                                       |
|-----------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ≤xahrejn:                   | Kompli bl-iskeda ta' injezzjoni ta' 400 mg kull xahar mill-aktar fis possibbli                                         |
| ≤xahrejn:                   | Erga' ibda agħti d-doża ta' 600 mg lill-pazjent, u mbagħad kompli segwi l-iskeda ta' injezzjoni ta' 400 mg kull xahar. |

#### *Injezzjoni ta' kull xahrejn maqbuża*

Jekk pazjent ikun qed jippjana li jaqbeż viżta skedata għall-injezzjoni ta' Vocabria b'aktar minn 7 ijiem, it-terapija orali (pillola waħda ta' 30 mg ta' cabotegravir u pillola waħda ta' 25 mg ta' rilpivirine, darba kuljum) tista' tintuża biex tissostitwixxi viżta għall-injezzjoni waħda ta' kull xahrejn. It-tagħrif disponibbli huwa limitat fl-użu ta' medikazzjoni orali bejn injezzjoni u oħra b'terapija antiretrovirali (ART- *antiretroviral therapy*) oħra kompletament soppressivi (l-aktar daww abbazi ta' INI), ara sezzjoni 5.1. Għat-terapija orali ta' aktar minn xahrejn, huwa rakkomandat reġimen orali alternattiv.

L-ewwel doża ta' terapija orali għandha tittiehed xahrejn (+/- 7 ijiem) wara l-aħħar doži ta' injezzjoni ta' cabotegravir u rilpivirine. Id-dożaġġ tal-injezzjoni għandu jitkompla fil-jum meta jkun lest id-dożaġġ orali, kif rakkomandat fit-Tabella 5.

**Tabella 5 Rakkomandazzjonijiet dwar id-dożaġġ tal-injezzjoni ta' Vocabria wara injezzjonijiet jew terapija orali maqbuża għal pazjenti fuq dożaġġ ta' injezzjoni kull xahrejn**

| Viżta ta' Injezzjoni Maqbuża | Żmien mill-aħħar injezzjoni | Rakkomandazzjoni (l-injezzjonijiet kollha huma ta' 3 mL)                                                                                                             |
|------------------------------|-----------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Injezzjoni 2                 | ≤xahrejn                    | Kompli b'injezzjoni ta' 600 mg mill-aktar fis possibbli u mbagħad kompli bl-iskeda ta' injezzjoni ta' kull xahrejn.                                                  |
|                              | >xahrejn                    | Erga' ibda agħti lill-pazjent doża ta' 600 mg, segwita mit-tieni injezzjoni tal-bidu ta' 600 mg xahar wara. Imbagħad segwi l-iskeda tal-injezzjoni ta' kull xahrejn. |
| Injezzjoni 3 jew wara        | ≤3 xhur                     | Kompli b'injezzjoni ta' 600 mg mill-aktar fis possibbli u mbagħad kompli bl-iskeda ta' injezzjoni ta' kull xahrejn.                                                  |
|                              | >3 xhur                     | Erga' ibda agħti lill-pazjent doża ta' 600 mg, segwita mit-tieni injezzjoni tal-bidu ta' 600 mg xahar wara. Imbagħad segwi l-iskeda tal-injezzjoni ta' kull xahrejn. |

#### *Anzjani*

L-ebda aġġustament fid-doża mhu meħtieġ f'pazjenti anzjani. Hemm *data* limitata disponibbli dwar l-użu ta' cabotegravir f'pazjenti li għandhom 65 sena u aktar (ara sezzjoni 5.2).

#### *Indeboliment tal-kliwi*

L-ebda aġġustament fid-dożaġġ mhu meħtieġ f'pazjenti b'indeboliment tal-kliwi hafif (tneħħija tal-kreatinina  $\geq 60$  sa  $< 90$  mL/min), moderat (tneħħija tal-kreatinina  $\geq 30$  sa  $< 60$  mL/min) jew sever (tneħħija tal-kreatinina  $\geq 15$  sa  $< 30$  mL/min u mhux fuq dijalizi) [ara sezzjoni 5.2]. Cabotegravir ma giex studjat f'pazjenti b'mard tal-kliwi tal-aħħar stadju fuq terapija ta' sostituzzjoni tal-kliwi. Minhabba li cabotegravir jehel aktar minn 99 % mal-proteini, id-dijalizi mhix mistennija li tbiddel l-espożizzjonijiet ta' cabotegravir. Jekk jingħata lil pazjent fuq terapija ta' sostituzzjoni renali, cabotegravir għandu jintuża b'kawtela.

#### *Indeboliment tal-fwied*

L-ebda aġġustament fid-dożaġġ mhu meħtieġ f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied hafif jew moderat (Punteġġ Child-Pugh A jew B). Cabotegravir ma giex studjat f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied sever (Punteġġ Child-Pugh C, [ara sezzjoni 5.2]). Jekk jingħata lil pazjent b'indeboliment tal-fwied sever, cabotegravir għandu jintuża b'kawtela.

### *Popolazzjoni pedjatrika*

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Vocabria fit-tfal li għandhom anqas minn 12-il sena u adolexxenti li jiżnu anqas minn 35 kg għandhom ma għewx stabbiliti. Ma hemm l-ebda *data* disponibbli.

### Metodu ta' kif għandu jingħata

Għall-użu ġol-muskolu. Wieċed għandu joqgħod attent biex ma jkunx hemm injezzjoni aċċidentali ġo vażu.

L-injezzjoni ta' Vocabria għandha tingħata minn professjonist tal-kura tas-saħħa. Għal istruzzjonijiet dwar l-ġhoti, ara "Istruzzjonijiet għall-Użu" fil-fuljett ta' tagħrif. Dawn l-istruzzjonijiet għandhom jiġu segwiti bir-reqqa meta tkun qed tipprepara s-suspensjoni għall-injezzjoni biex tevita t-tnixxija.

L-injezzjoni ta' Vocabria għandha dejjem tingħata flimkien ma' injezzjoni ta' rilpivirine. L-ordni li bih jingħataw l-injezzjonijiet mhux importanti. L-informazzjoni preskriventi għall-injezzjoni ta' rilpivirine għandha tiġi kkonsultata għad-dożaġġ rakkomandat.

Meta jagħtu injezzjoni ta' Vocabria, il-professjonisti tal-kura tas-saħħa għandhom iqisu l-Indiċi tal-Massa tal-Ġisem (BMI) tal-pazjent biex jiżguraw li t-tul tal-labra jkun biżżejjed biex jilhqqu l-muskolu tal-gluteus.

Żomm il-kunjett sew u hawwad vigorozament għal 10 sekondi shaħ. Aqleb il-kunjett ta' taħt fuq u ċċekkja r-risponsjoni. Għandha tidher uniformi. Jekk is-suspensjoni ma tkunx uniformi, erga' hawwad il-kunjett. Huwa normali li tara bżiejaq żgħar tal-arja.

L-injezzjonijiet għandhom jingħataw fis-siti vetrogluteali (rakkomandat) jew dorsogluteali.

### **4.3 Kontraindikazzjonijiet**

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1.

L-użu fl-istess hin ma' rifampicin, rifapentine, carbamazepine, oxcarbazepine, phenytoin jew phenobarbital (ara sezzjoni 4.5).

### **4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu**

#### **Riskju ta' reżistenza wara li jitwaqqaf it-trattament**

**Sabiex jitnaqqas ir-riskju tal-iżvilupp ta' reżistenza virali huwa essenzjali li jiġi adottat reġimen antiretrovirali alternattiv u soppressiv kompletament mhux aktar tard minn xahar wara l-injezzjoni finali ta' Vocabria meta jingħata kull xahar u mhux aktar tard minn xahrejn wara l-injezzjoni finali ta' Vocabria meta jingħata kull xahrejn.**

Jekk ikun hemm suspett ta' falliment viroloġiku, għandu jiġi adottat reġimen alternattiv mill-aktar fis possibbli.

#### **Proprietajiet li jaġixxu fit-tul tal-injezzjoni ta' Vocabria**

Il-konċentrazzjonijiet residwi ta' cabotegravir jistgħu jibqgħu fiċ-ċirkolazzjoni sistemika tal-pazjenti għal perjodi twal (sa 12-il xahar jew aktar), għalhekk, it-tobba għandhom iqisu l-karatteristiċi tar-rilaxx fit-tul tal-injezzjoni ta' Vocabria meta l-prodott mediċinali jitwaqqaf (ara sezzjonijiet 4.5, 4.6, 4.7 u 4.9).

#### **Fatturi tal-linja bażi assoċjati ma' falliment viroloġiku**

Qabel jinbada r-reġimen, għandu jiġi kkunsidrat li l-analiżi multivarjabbli tindika li kombinazzjoni ta' mill-inqas 2 mill-fatturi tal-linja bażi li ġejjin jistgħu jkun assoċjati ma' riskju miżjud ta' falliment viroloġiku: mutazzjonijiet ta' reżistenza għal rilpivirine arkivjati, sottotip tal-HIV-1 A6/A1, jew BMI  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>. *Data* disponibbli tissuġġerixxi li falliment viroloġiku jsehh aktar spiss meta dawn il-pazjenti jiġu ttrattati skont l-iskeda ta' dożaġġ ta' kull xahrejn meta mqabbel ma' skeda ta' dożaġġ ta' kull xahar. F'pazjenti bi storja ta' trattament mhux kompluta jew incerta, mingħajr

analizi ta' reżistenza qabel it-trattament, hija ġġustifikata l-kawtela fil-preżenza ta' jew BMI  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> jew sottop tal-HIV-1 A6/A1 (ara sezzjoni 5.1)

### Reazzjonijiet avversi tal-ġilda severi (SCARs)

Ir-reazzjonijiet avversi severi fil-ġilda, is-sindromu ta' Stevens-Johnson (SJS) u nekrolizi epidermali tossika (TEN), li jistgħu jkunu ta' theddida għall-ħajja jew fatali, ġew irrappurtati b'mod rari hafna f'assoċjazzjoni mat-trattament b' cabotegravir.

Fil-hin tal-preskrizzjoni, il-pazjenti għandhom jiġu avżati dwar is-sinjali u s-sintomi u mmonitorjati mill-qrib għal reazzjonijiet tal-ġilda. Jekk jidhru sinjali u sintomi li jissuggerixxu dawn ir-reazzjonijiet, cabotegravir għandu jiġi rtirat immedjatament u għandha tiġi kkunsidrata forma alternattiva ta' PrEP (kif xieraq). Jekk il-pazjent żviluppa reazzjoni serja bħal SJS jew TEN bl-użu ta' cabotegravir, it-trattament b'cabotegravir m'għandux jerġa' jinbeda f'dan il-pazjent fl-ebda hin.

### Reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva

Reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva ġew irrappurtati b'rabta ma' inibituri tal-integrase inkluż cabotegravir. Dawn ir-reazzjonijiet kienu kkaratterizzati minn raxx, sejbiet kostituzzjonali u xi kultant disfunzjoni tal-organi, inkluż ħsara fil-fwied. Vocabria u prodotti mediċinali ssuspettati oħra għandhom jitwaqqfu immedjatament, jekk jiżviluppaw sinjali jew sintomi ta' sensitività eċċessiva (inkluż, iżda mhux biss, raxx sever, jew raxx flimkien ma' deni, telqa ġenerali, gheja, uġiġ fil-muskoli jew fil-ġogi, infafet, leżjonijiet orali, konguntivite, edema fil-wieċ, epatite, esinofilja jew anġioedema). L-istat kliniku, inkluż l-amminotransferazi tal-fwied għandhom jiġu mmonitorjati u għandha tinbeda terapija xierqa (Ara sezzjonijiet 4.2, Proprietajiet li jaġixxu fit-tul tal-injezzjoni ta' Vocabria, 4.8 u 5.1).

### Epatossicità

L-epatossicità giet irrappurtata f'numru limitat ta' pazjenti li kienu qed jirċievu Vocabria bi jew mingħajr mard tal-fwied preeżistenti magħruf (ara sezzjoni 4.8). It-teħid ta' cabotegravir b'mod orali bħala introduzzjoni ġie użat fl-istudji kliniċi sabiex jgħin fl-identifikazzjoni ta' pazjenti li jistgħu jkunu f'riskju ta' epatotossicità. Il-monitoraġġ tal-kimiċi tal-fwied huwa rakkomandat u t-trattament b'Vocabria għandu jitwaqqaf jekk tiġi suspettata epatotossicità (ara Proprietajiet li jaġixxu fit-tul tal-injezzjoni ta' Vocabria).

### Koinfezzjoni HBV/HCV

Pazjenti b'koinfezzjoni tal-epatite B kienu esklużi mill-istudji b'Vocabria. Mhuwiex irrakkomandat li Vocabria jinbeda f'pazjenti b'koinfezzjoni tal-epatite B. It-tobba għandhom jirreferu għal-linji gwida tat-trattament attwali għall-immaniġġjar tal-infezzjoni tal-HIV f'pazjenti li huma koinfettati bil-virus tal-epatite B. Hemm *data* limitata disponibbli f'pazjenti b'koinfezzjoni tal-epatite C. Huwa rrakkomandat monitoraġġ tal-funzjoni tal-fwied f'pazjenti b'koinfezzjoni tal-epatite C.

### Interazzjonijiet ma' prodotti mediċinali

Wieħed għandu joqgħod attent meta jippreskrivi injezzjoni ta' Vocabria ma' prodotti mediċinali li jistgħu jnaqqsu l-esponiment tagħha (ara sezzjoni 4.5).

L-użu konkomitanti ta' injezzjoni ta' Vocabria ma' rifabutin mhuwiex irrakkomandat (ara sezzjoni 4.5).

### Sindrome ta' riattivazzjoni tal-immunità

F'pazjenti infettati bl-HIV b'defiċjenza immuni severa fil-mument tal-istituzzjoni ta' terapija kombinata (CART), tista' tirriżulta reazzjoni infjammatorja għal patoġeni opportunistiċi asintomatiċi jew residwi u din tista' tikkaguna kundizzjonijiet kliniċi serji, jew aggravar tas-sintomi. Tipikament, reazzjonijiet bħal dawn ġew osservati fi żmien l-ewwel ftit ġimghat jew xhur tal-bidu ta' CART. Eżempji rilevanti huma retinite taċ-ċitomegalovirus, infezzjonijiet mikobatterjali ġeneralizzati u/jew fokali, u pulmonite tat-tip *Pneumocystis jirovecii*. Kull sintomu infjammatorju għandu jiġi evalwat u għandu jinbeda trattament meta jkun hemm bżonn. Disturbi awtoimmuni (bħall-marda ta' Graves u l-epatite awtoimmuni) ġew irrappurtati wkoll li jsejnhu fl-isfond ta' rikostituzzjoni immuni; madanakollu, iż-

żmien irrappurtat għall-bidu tagħhom hu aktar varjabbli u dawn l-avvenimenti jistgħu jsejnhu hafna xhur wara l-bidu tat-trattament.

#### Infezzjonijiet opportunistiċi

Il-pazjenti għandhom jiġu avżati li Vocabria jew kwalunkwe terapija antiretrovirali oħra ma tikkurax l-infezzjoni tal-HIV u li xorta waħda jistgħu jiżviluppaw infezzjonijiet opportunistiċi u kumplikazzjonijiet oħra tal-infezzjoni tal-HIV. Għalhekk, il-pazjenti għandhom jibqgħu taħt osservazzjoni klinika mill-qrib minn tobbja esperjenzati fit-trattament ta' dan il-mard tal-HIV assoċjat.

#### **4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni**

L-injezzjoni ta' Vocabria, flimkien mal-injezzjoni ta' rilpivirine, hi indikata għat-trattament tal-HIV-1, għalhekk, l-informazzjoni dwar il-preskrizzjoni għall-injezzjoni ta' rilpivirine għandha tiġi kkonsultata għall-interazzjonijiet assoċjati.

#### L-effett ta' prodotti mediċinali oħra fuq il-farmakokinetika ta' cabotegravir

Cabotegravir jiġi metabolizzat primarjament minn uridine diphosphate glucuronosyl transferase (UGT) 1A1 u sa livell inqas minn UGT1A9. Prodotti mediċinali li huma indutturi qawwi ta' UGT1A1 jew UGT1A9 huma mistennija li jnaqqsu l-konċentrazzjonijiet ta' cabotegravir fil-plażma li jwasslu għal nuqqas ta' effikaċja (ara sezzjoni 4.3 u tabella 6 hawn taħt). F' metabolizzaturi ħżiena ta' UGT1A1, li jirrappreżentaw inibizzjoni klinika massima ta' UGT1A1, il-medja ta' AUC,  $C_{max}$  u  $C_{tau}$  ta' cabotegravir orali żdiedet b'sa 1.5 darbiet. L-impatt ta' inibitur UGT1A1 jista' jkun f'tiż aktar qawwi, madankollu, meta jiġu kkunsidrati l-marġini tas-sigurtà ta' cabotegravir, din iż-żieda mhix mistennija li tkun klinikament rilevanti. Għalhekk, fil-preżenza ta' inibituri ta' UGT1A1 (eż. atazanavir, erlotinib, sorafenib), l-ebda aġġustament fid-dożaġġ għal Vocabria mhu rrakkomandat.

Cabotegravir huwa substrat ta' P-glikoproteina (P-gp) u l-proteina tar-reżistenza tal-kanċer tas-sider (BCRP), madankollu, minhabba l-permeabilità għolja tiegħu, mhi mistennija l-ebda bidla fl-assorbiment meta jingħata flimkien ma' inibituri ta' P-gp jew BCRP.

#### L-effett ta' cabotegravir fuq il-farmakokinetika ta' prodotti mediċinali oħra

*In vivo*, cabotegravir ma kellux effett fuq midazolam, sonda taċ-ċitokromu P450 (CYP) 3A4. *In vitro*, cabotegravir ma induċiex CYP1A2, CYP2B6 jew CYP3A4.

*In vitro* cabotegravir inibixxa trasportaturi tal-anjoni organiċi (OAT) 1 ( $IC_{50}=0.81 \mu M$ ) u OAT3 ( $IC_{50}=0.41 \mu M$ ). Għalhekk, huwa rrakkomandat li wiehded joqgħod attent meta jagħtih flimkien ma' mediċini substrati ta' OAT1/3 li għandhom indiċi terapewtiku dejjaq (eż. methotrexate).

L-injezzjonijiet ta' Vocabria u rilpivirine huma maħsuba għall-użu bħala reġimen komplut għat-trattament tal-infezzjoni tal-HIV-1 u m'għandhomx jingħataw flimkien ma' prodotti mediċinali antiretrovirali oħra għat-trattament tal-HIV. L-informazzjoni li ġejja dwar interazzjonijiet mediċinali ma' prodotti mediċinali antiretrovirali oħra hija pprovduta fil-każ li l-injezzjonijiet ta' Vocabria u rilpivirine jitwaqqfu u jkun meħtieġ il-bidu ta' terapija antivirali alternattiva (ara sezzjoni 4.4). Abbażi tal-profil tal-interazzjoni mediċinali *in vitro* u kliniku, cabotegravir mhux mistenni li jbidel il-konċentrazzjonijiet ta' medikazzjonijiet antiretrovirali oħra li jinkludu inibituri ta' protease, inibituri tat-traskriptażi inversa tan-nukleosid, inibituri tat-traskriptażi inversa mhux tan-nukleosid, inibituri tal-integrase, inibituri tad-dħul jew ibalizumab.

Ma twettaq l-ebda studju ta' interazzjoni mediċinali bl-injezzjoni ta' cabotegravir. Id-*data* dwar l-interazzjoni mediċinali pprovduta f'Tabella 6 tinkiseb minn studji b'cabotegravir orali (żieda hija indikata bħala “↑”, tnaqqis bħala “↓”, ebda bidla bħala “↔”, erja taħt il-kurva tal-konċentrazzjoni kontra ż-żmien bħala “AUC”, konċentrazzjoni massima osservata bħala “ $C_{max}$ ”, konċentrazzjoni fl-aħħar tal-intervall tad-dożaġġ bħala “ $C_{\tau}$ ”).

**Tabella 6 Interazzjonijiet Mediċinali**

| <b>Prodotti mediċinali skont iż-żoni terapewtiċi</b>                    | <b>Interazzjoni</b><br>Bidla medja ġeometrika (%)                                                                                                                  | <b>Rakkomandazzjonijiet dwar l-ghoti flimkien</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|-------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>Prodotti mediċinali antivirali tal-HIV-1</i>                         |                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| Inibitur tat-Traskriptażi Inversa<br>Mhux tan-Nukleosid:<br>Etravirine  | Cabotegravir ↔<br>AUC ↑ 1%<br>C <sub>max</sub> ↑ 4%<br>C <sub>τ</sub> ↔ 0%                                                                                         | Etravirine ma biddilx b'mod sinifikanti l-konċentrazzjoni ta' cabotegravir fil-plażma. L-ebda aġġustament fid-doża ta' Vocabria mhu meħtieġ meta jinbdew injezzjonijiet wara l-użu ta' etravirine.                                                                                                                                                  |
| Inibitur tat-Traskriptażi Inversa<br>Mhux tan-Nukleosid:<br>Rilpivirine | Cabotegravir ↔<br>AUC ↑ 12 %<br>C <sub>max</sub> ↑ 5 %<br>C <sub>τ</sub> ↑ 14 %<br><br>Rilpivirine ↔<br>AUC ↓ 1 %<br>C <sub>max</sub> ↓ 4 %<br>C <sub>τ</sub> ↓ 8% | Rilpivirine ma biddilx b'mod sinifikanti l-konċentrazzjoni ta' cabotegravir fil-plażma. L-ebda aġġustament fid-doża tal-injezzjoni ta' Vocabria mhu meħtieġ meta tinghata flimkien ma' rilpivirine.                                                                                                                                                 |
| <i>Prodotti antikonvulsivi</i>                                          |                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| Carbamazepine<br>Oxcarbazepine<br>Phenytoin<br>Phenobarbital            | Cabotegravir ↓                                                                                                                                                     | Indutturi metabolici jistgħu jnaqqsu b'mod sinifikanti l-konċentrazzjoni ta' cabotegravir fil-plażma. L-użu konkomitanti huwa kontraindikata (ara sezzjoni 4.3).                                                                                                                                                                                    |
| <i>Prodotti antimikobatterjali</i>                                      |                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| Rifampicin                                                              | Cabotegravir ↓<br>AUC ↓ 59%<br>C <sub>max</sub> ↓ 6%                                                                                                               | Rifampicin naqqas b'mod sinifikanti l-konċentrazzjoni ta' cabotegravir fil-plażma li x'aktarx jirriżulta f'telf tal-effett terapewtiku. Ir-rakkomandazzjonijiet dwar id-dożaġġ għall-ghoti flimkien ta' Vocabria ma' rifampicin ma' ġewx stabbiliti u l-ghoti flimkien ta' Vocabria flimkien ma' rifampicin huwa kontraindikata (ara sezzjoni 4.3). |
| Rifapentine                                                             | Cabotegravir ↓                                                                                                                                                     | Rifapentine jista' jnaqqas b'mod sinifikanti l-konċentrazzjonijiet ta' cabotegravir fil-plażma. L-użu konkomitanti huwa kontraindikata (ara sezzjoni 4.3).                                                                                                                                                                                          |
| Rifabutin                                                               | Cabotegravir ↓<br>AUC ↓ 21%<br>C <sub>max</sub> ↓ 17%<br>C <sub>τ</sub> ↓ 26 %                                                                                     | Rifabutin jista' jnaqqas il-konċentrazzjoni ta' cabotegravir fil-plażma L-użu konkomitanti għandu jiġi evitat.                                                                                                                                                                                                                                      |
| <i>Kontraċettivi orali</i>                                              |                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| Ethinyl estradiol (EE)<br>u Levonorgestrel<br>(LNG)                     | EE ↔<br>AUC ↑ 2%<br>C <sub>max</sub> ↓ 8%<br>C <sub>τ</sub> ↔ 0 %<br><br>LNG ↔<br>AUC ↑ 12%<br>C <sub>max</sub> ↑ 5%<br>C <sub>τ</sub> ↑ 7%                        | Cabotegravir ma biddilx b'mod sinifikanti l-konċentrazzjonijiet ta' ethinyl estradiol u levonorgestrel fil-plażma b'mod klinikament rilevanti. L-ebda aġġustament fid-doża tal-kontraċettivi orali mhu meħtieġ meta jinghataw flimkien ma' Vocabria.                                                                                                |

## 4.6 Fertilità, tqala u treddigh

### Tqala

Hemm dejta limitata dwar l-użu ta' cabotegravir f'nisja tqal. L-effett ta' Vocabria fuq it-tqala fil-bniedem mhuwiex magħruf.

Cabotegravir ma kienx teratogeniku meta ġie studjat f'firien u fniek tqal iżda, esponimenti oġġla mid-doża terapewtika wrew tossiċità riproduttiva fl-annimali (ara sezzjoni 5.3). Ir-relevanza għat-tqala fil-bniedem mhijiex magħrufa.

L-injezzjoni ta' Vocabria m'għandhiex tingħata waqt it-tqala hlief jekk il-benefiċċju mistenni jiġġustifika r-riskju potenzjali għall-fetu.

Cabotegravir instab fiċ-ċirkolazzjoni sistemika sa 12-il xahar jew aktar wara injezzjoni (ara sezzjoni 4.4).

### Treddigh

Huwa mistenni li cabotegravir jiġi eliminat wkoll fil-halib tas-sider tal-bniedem skont *data* fl-annimali, għalkemm dan ma ġiex ikkonfermat fil-bniedem. Cabotegravir jista' jkun preżenti fil-halib tas-sider tal-bniedem sa 12-il xahar jew aktar wara l-aħħar injezzjoni ta' cabotegravir.

Huwa rrakkomandat li nisja li qed jgħixu bl-HIV ma jreddgħux lit-trabi tagħhom sabiex jevitaw it-trażmissjoni tal-HIV.

### Fertilità

M'hemmx dejta dwar l-effetti ta' cabotegravir fuq il-fertilità tal-irġiel u tan-nisa. Studji f'annimali ma jindikaw ebda effett ta' cabotegravir fuq il-fertilità tal-irġiel u tan-nisa (ara sezzjoni 5.3).

## 4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Il-pazjenti għandhom jiġu infurmati li kien irrappurtat sturdament, għeja u nġhas waqt it-trattament bl-injezzjoni ta' Vocabria. Wiehed għandu jżomm f'moħħu l-istat kliniku tal-pazjent u l-profil tar-reazzjonijiet avversi tal-injezzjoni ta' Vocabria meta tiġi kkunsidrata l-hila tal-pazjent biex issuq jew ihaddem magni.

## 4.8 Effetti mhux mixtieqa

### Sommarju tal-profil tas-sigurtà

L-aktar reazzjonijiet avversi (ARs) irrappurtati b'mod frekwenti minn studji ta' dożaġġ ta' kull xahar kienu reazzjonijiet fis-sit tal-injezzjoni (sa 84%), uġiġħ ta' ras (sa 12%) u deni<sup>5</sup> (10%).

L-aktar ARs irrappurtati b'mod frekwenti mid -dożaġġ kull xahrejn ta' ATLAS 2-M kienu reazzjonijiet fis-sit tal-injezzjoni (76%), uġiġħ ta' ras (7%) u deni<sup>5</sup> (7%).

L-SCARs SJS u TEN ġew irrappurtati f'assoċjazzjoni mat-trattament b' cabotegravir (ara sezzjoni 4.4).

### Lista f'tabella ta' reazzjonijiet avversi

L-ARs identifikati għal cabotegravirjew rilpivirine huma elenkati f'Tabella 7 skont is-sistema tal-klassifika tal-organi tal-ġisem u l-frekwenza. Il-frekwenzi huma ddefiniti bħala komuni ħafna ( $\geq 1/10$ ), komuni ( $\geq 1/100$  sa  $< 1/10$ ), mhux komuni ( $\geq 1/1000$  sa  $< 1/100$ ), rari ( $\geq 1/10000$  sa  $< 1/1000$ ), rari ħafna ( $< 1/10000$ ).

### **Tabella 7 Sommarju f'tabella ta' reazzjonijiet avversi<sup>1</sup>**

| Sistema tal-Klassifika tal-<br>Organi MedDRA (SOC)     | Kategorija ta' Frekwenza | ARs għal reġimen ta' Vocabria + rilpivirine                                                                                     |
|--------------------------------------------------------|--------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Disturbi fis-sistema immuni                            | Mhux komuni              | Sensittività eċċessiva*                                                                                                         |
| Disturbi psikjatriċi                                   | Komuni                   | Dipressjoni<br>Ansjetà<br>Holm anormali<br>Insomnja                                                                             |
|                                                        | Mhux komuni              | Tentattiv ta' suwiċidju, Hsibijiet suwiċidali (speċjalment f'pazjenti li diġà kellhom passat mediku ta' mard psikjatriku)       |
| Disturbi fis-sistema nervuża                           | Komuni ħafna             | Uġiġħ ta' ras                                                                                                                   |
|                                                        | Komuni                   | Sturdament                                                                                                                      |
|                                                        | Mhux komuni              | Nghas<br>Reazzjonijiet vażovagali (b'rispons għall-injezzjonijiet)                                                              |
| Disturbi gastro-intestinali                            | Komuni                   | Nawsja<br>Rimettar<br>Uġiġħ addominali <sup>2</sup><br>Gass<br>Dijarea                                                          |
| Disturbi fil-fwied u fil-marrara                       | Mhux komuni              | Epatotossicità                                                                                                                  |
| Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda     | Komuni                   | Raxx <sup>3</sup>                                                                                                               |
|                                                        | Mhux komuni              | Urtikarja*<br>Anġjoedima*                                                                                                       |
|                                                        | Rari ħafna               | Sindromu Stevens-Johnson*, nekrolizi epidermali tossika*                                                                        |
| Disturbi muskolu-skelettriċi u tat-tessuti konnettivi  | Komuni                   | Mijaġġija                                                                                                                       |
| Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata | Komuni ħafna             | Reazzjonijiet fis-sit tal-injezzjoni (uġiġħ <sup>4</sup> u skumdità, formazzjoni ta' għoqod, indurazzjoni)<br>Deni <sup>5</sup> |
|                                                        | Komuni                   | Reazzjonijiet fis-sit tal-injezzjoni (nefha, eritema, ħakk, tbengil, shana, ematoma)<br>Gheja<br>Astenija<br>Telqa ġenerali     |
|                                                        | Mhux komuni              | Reazzjonijiet fis-sit tal-injezzjoni (ċellulite, axxess, anestesia, emorraġija, telf tal-kulur)                                 |
| Investigazzjonijiet                                    | Komuni                   | Żieda fil-piż                                                                                                                   |
|                                                        | Mhux komuni              | Żieda fit-transaminase<br>Żieda fil-bilirubina fid-demm                                                                         |

<sup>1</sup> Il-frekwenza tal-ARs identifikati hija bbażata fuq l-okkorrenzi rappurtati kollha tal-avvenimenti u mhix limitata għal dawk li huma tal-inqas ikkunsidrati bħala possibbilment relatati mill-investigatur.

<sup>2</sup> Uġiġħ addominali jinkludi t-terminu ppreferut tal-MedDRA miġbur flimkien li ġej: uġiġħ addominali, uġiġħ addominali fin-naħa ta' fuq.

<sup>3</sup> Raxx jinkludi t-termini ppreferuti tal-MedDRA miġbura flimkien li ġejjin: raxx, raxx eritematuż, raxx ġeneralizzat, raxx makulari, raxx makulopapulari, raxx morbilliform, raxx papulari, raxx pruritu.

<sup>4</sup> Jista' rari jirriżulta f'disturb temporanju tal-mixi.

<sup>5</sup> Deni jinkludi t-termini ppreferuti tal-MedDRA miġbura flimkien li ġejjin: thoss is-shana, zieda fit-temperatura tal-ġisem. Il-parti l-kbira tal-avvenimenti ta' deni kienu rappurtati fi żmien ġimgha mill-injezzjonijiet.

\*Jekk joghġbok irreferi għal sezzjoni 4.4.

Il-profil ta' sigurtà in ġenerali f'Ġimgha 96 u Ġimgha 124 fl-istudju FLAIR kien konsistenti ma dak osservat f'Ġimgha 48, fejn ma ġew identifikati ebda kwistjonijiet godda ta' sigurtà. Fil-fażi t'estensjoni tal-istudju FLAIR, li l-

iskeda tal-injezzjoni b'Vocabria u rilpivirine nbdiet b'Dirett għall-Injezzjoni ma identifikat ebda kwistjonijiet godda ta' sigurtà relatat mal-fatt li thalliet barra l-faži t'introduzzjoni b'mod orali (ara sezzjoni 5.1).

#### Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

##### *Reazzjonijiet fis-sit tal-injezzjoni (ISRs) lokali*

Sa 1 % tal-individwi waqfqu t-trattament b'Vocabria flimkien ma' rilpivirine minhabba l-ISRs. Meta ngħataw dożaġġ kull xahar, sa 84 % tal-individwi rrapportaw reazzjonijiet fis-sit tal-injezzjoni; minn 30393 injezzjoni, ġew irrappurtati 6815-il ISR. Meta ngħataw dożaġġ kull xahrejn, 76 % tal-pazjenti rrapportaw reazzjonijiet fis-sit tal-injezzjoni; minn 8470 injezzjoni, ġew irrappurtati 2507 ISRs.

Is-severità tar-reazzjonijiet kienet generalment hafifa (Grad 1, 70%-75% tal-individwi) jew moderata (Grad 2, 27%-36% tal-individwi). 3-4% tal-individwi kellhom ISRs severi (Grad 3). It-tul medjan tal-avvenimenti globali tal-ISR kien ta' 3 ijiem. Il-perċentwal ta' individwi li rrapportaw ISRs naqas maż-żmien.

##### *Żieda fil-piż*

Fil-punt ta' żmien ta' Ġimgħa 48, l-individwi fl-istudji FLAIR u ATLAS, li rċievu Vocabria flimkien ma' rilpivirine kisbu medjan ta' 1.5 kg fil-piż f'individwi li komplew fuq it-terapija antiretrovirali attwali tagħhom (CAR) kisbu medjan ta' 1.0 kg (analizi miġbura). Fl-istudji individwali FLAIR u ATLAS, il-medjan taż-żidiet fil-piż fil-fergħat ta' Vocabria flimkien ma' rilpivirine kien ta' 1.3 kg u 1.8 kg rispettivament, meta mqabbel ma' 1.5 kg u 0.3 kg fil-fergħat ta' CAR.

Fil-punt ta' żmien ta' ġimgħa 48, f'ATLAS-2M iż-żieda medjana fil-piż kemm fil-fergħa ta' dożaġġ ta' kull xahar kif ukoll ta' kull xahrejn ta' Vocabria u rilpivirine kienet ta' 1.0 kg.

##### *Bidliet fil-kimiċi tal-laboratorju*

Żidiet żgħar u mhux progressivi fil-bilirubina totali (minghajr suffeġra klinika) ġew osservati bit-trattament b'Vocabria flimkien ma' rilpivirine. Dawn il-bidliet mhumiex meqjusa klinikament rilevanti peress li x'aktarx jirriflettu l-kompetizzjoni bejn cabotegravir u bilirubina mhux konjugata għal mogħdija ta' tneħħija komuni (UGT1A1).

Livelli għoljin ta' transaminases (ALT/AST) ġew osservati f'individwi li kienu qed jirċievu Vocabria flimkien ma' rilpivirine matul l-istudji kliniċi. Dawn iż-żidiet kienu primarjament attribwiti għal epatite virali akuta. Ftit individwi fuq terapija orali kellhom żidiet fit-transaminase attribwiti għal suspett ta' epatotossicità relatata mal-medicina; dawn il-bidliet kienu reversibbli mat-twaqqif tat-trattament (ara sezzjoni 4.4).

Ġew osservati żidiet fil-lipaži waqt il-provi kliniċi b'Vocabria u rilpivirine; żidiet fil-lipaži ta' Grad 3 u 4 sehhew b'incidenza oghla b'Vocabria u rilpivirine meta mqabbel ma' CAR. Dawn iż-żidiet kienu generalment asintomatiċi u ma wasslux għat-twaqqif ta' Vocabria u rilpivirine. Ġie rrapportat każ wiehed ta' pankreatite fatali b'lipaži ta' Grad 4 u fatturi ta' konfużjoni (inkluz storja ta' panreatite) fl-istudju ATLAS-2M, li fih ma setgħetx tiġi eskluża l-kawżalità għar-reġimen tal-injezzjoni.

#### Popolazzjoni pedjatrika

Abbaži ta' data mill-analizi tal-ġimgħa 16 (Koorti 1C, n=30) u l-ġimgħa 24 (Koorti 2, n=144) tal-istudju MOCHA (IMPAACT 2017), ma ġie identifikat l-ebda thassib ġdid dwar is-sigurtà f'adolesxenti (b'età tal-anqas ta' 12-il sena u li jiżnu 35 kg jew aktar) meta mqabbel mal-profil ta' sigurtà stabbilit fl-adulti.

#### Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrapportati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti dwar il-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali elenkata f' [Appendiċi V](#).

## 4.9 Doża eċċessiva

M'hemm l-ebda trattament speċifiku għal doża eċċessiva ta' Vocabria. Jekk issejtni doża eċċessiva, il-pazjent għandu jiġi ttrattat b'appoġġ b'monitoraġġ xieraq kif meħtieġ.

Cabotegravir huwa magħruf li jehel hafna mal-proteini fil-plażma; għalhekk, id-dijalizi x'aktarx li ma tkunx ta' għajjnuna fit-tnehhija tal-prodott mediċinali mill-ġisem. L-immaniġġjar ta' doża eċċessiva bl-injezzjoni ta' Vocabria għandu jikkunsidra l-esponiment fit-tul għall-mediċina wara injezzjoni.

## 5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

### 5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Antivirali għal użu sistemiku, inibitur tal-integrasi, Kodiċi ATC: J05AJ04.

#### Mekkaniżmu ta' azzjoni

Cabotegravir jinibixxi l-integrasi tal-HIV billi jehel mas-sit attiv tal-integrasi u jimblokka l-pass tat-trasferiment tar-razza tal-integrazzjoni ta' deoxyribonucleic acid (DNA) retrovirali li huwa essenzjali għaċ-ċiklu ta' replikazzjoni tal-HIV.

#### Effetti farmakodinamiċi

##### *Attività antivirali fil-koltura taċ-ċelluli*

Cabotegravir wera attività antivirali kontra razez tal-laboratorju ta' HIV-1 tat-tip selvaġġ b'konċentrazzjoni medja ta' cabotegravir meħtieġa biex titnaqqas ir-replikazzjoni virali b'valuri ta' 50 fil-mija ( $EC_{50}$ ) ta' 0.22 nM f'ċelluli mononukleari tad-demem periferali (PBMCs), 0.74 nM f'ċelluli 293T u 0.57 nM f'ċelluli MT-4. Cabotegravir wera attività antivirali fil-koltura taċ-ċelluli kontra għadd ta' 24 iżolat kliniku tal-HIV-1 (tlieta f'kull grupp ta' M clades A, B, C, D, E, F, u G, u 3 fil-grupp O) b'valuri  $EC_{50}$  li jvarjaw minn 0.02 nM sa 1.06 nM għall-HIV-1. Il-valuri  $EC_{50}$  ta' cabotegravir kontra tliet iżolati kliniċi tal-HIV-2 varjaw minn 0.10 nM sa 0.14 nM. Ma hemm l-ebda *data* klinika disponibbli f'pazjenti bl-HIV-2.

##### *Attività Antivirali flimkien ma' prodotti mediċinali oħra*

L-ebda mediċina b'attività inerenti kontra l-HIV ma kienet antagonistika għall-attività antiretrovirali ta' cabotegravir (saru valutazzjonijiet *in vitro* flimkien ma' rilpivirine, lamivudine, tenofovir u emtricitabine).

##### *Reżistenza in vitro*

Iżolament mill-HIV-1 tat-tip selvaġġ u attività kontra razez reżistenti: Ma ġewx osservati virusi b'żieda ta' >10 darbiet fl- $EC_{50}$  ta' cabotegravir matul il-passaġġ ta' 112-il jum tar-razza IIIB. Il-mutazzjonijiet ta' integrasi (IN) li ġejjin dehru wara passaġġ tal-HIV-1 tat-tip selvaġġ (b'polimorfizmu ta' T124A) fil-preżenza ta' cabotegravir: Q146L (firxa ta' drabi ta' tibdil [FC] 1.3-4.6), S153Y (FC 2.8-8.4), u I162M (FC = 2.8). Kif innutat hawn fuq, id-detezzjoni ta' T124A hija l-għażla ta' varjant ta' minoranza li kien jeżisti minn qabel li ma għandux suxxettibilità differenzjali għal cabotegravir. Ma ntgħażlet l-ebda sostituzzjoni ta' amminoacidu fir-reġjun ta' integrasi meta sar passaġġ bl-HIV-1 NL-432 tat-tip selvaġġ fil-preżenza ta' 6.4 nM ta' cabotegravir sa Jum 56.

Fost il-mutanti multipli, l-ogħla FC kienet osservata b'mutanti li fihom Q148K jew Q148R. E138K/Q148H irriżulta fi tnaqqis ta' 0.92 darbiet fis-suxxettibilità għal cabotegravir iżda E138K/Q148R irriżulta fi tnaqqis ta' 12-il darba fis-suxxettibilità u E138K/Q148K irriżulta fi tnaqqis ta' 81 darba fis-suxxettibilità għal cabotegravir. G140C/Q148R u G140S/Q148R irriżultaw fi tnaqqis ta' 22 u 12-il darba fis-suxxettibilità għal cabotegravir, rispettivament. Filwaqt li N155H ma biddilx is-suxxettibilità għal cabotegravir, N155H/Q148R irriżulta fi tnaqqis ta' 61 darba fis-suxxettibilità għal cabotegravir. Mutanti multipli oħra, li rriżultaw f'FC bejn 5 u 10, huma: T66K/L74M (FC=6.3), G140S/Q148K (FC=5.6), G140S/Q148H (FC=6.1) u E92Q/N155H (FC=5.3).

##### *Reżistenza in vivo*

In-numru ta' individwi li ssodisfaw il-kriterji ta' Falliment Viroloġiku Kkonfermat (CVF) kien baxx fil-provi miġbura ta' FLAIR u ATLAS. Fl-analiżi miġbura, kien hemm 7 CVFs fuq cabotegravir flimkien ma' rilpivirine (7/591, 1.2%) u 7 CVFs fuq ir-reġimen antiretrovirali attwali (7/591, 1.2%). It-tliet CVFs fuq cabotegravir flimkien ma' rilpivirine fi FLAIR b'*data* dwar ir-reżistenza kellhom is-Sottotip A1. Barra minn hekk, 2 mit-3 CVFs kellhom Q148R ta'

sostituzzjoni assoċjata ma' rezistenza għall-inibitur tal-integrase li dehret mit-trattament filwaqt li wiehed mit-tlieta kellu G140R b'suxxettibilità fenotipika mnaqqsa għal cabotegravir. It-3 CVFs kollha kellhom sostituzzjoni waħda assoċjata mar-rezistenza għal rilpivirine: K101E, E138E/A/K/T jew E138K, u tnejn mit-tlieta wrew tnaqqis fis-suxxettibilità fenotipika għal rilpivirine. It-3 CVFs f'ATLAS kellhom is-sottotip A, A1 u AG. Wiehed mit-tliet CVFs wettaq is-sostituzzjoni assoċjata mar-rezistenza tal-INI N155H meta ma rnexxiex b'suxxettibilità mnaqqsa għall-fenotip ta' cabotegravir. It-tliet CVFs kollha kellhom sostituzzjoni waħda assoċjata mar-rezistenza għal rilpivirine fil-falliment: E138A, E138E/K jew E138K, u wrew tnaqqis fis-suxxettibilità fenotipika għal rilpivirine. Fi tnejn minn dawn it-tliet CVFs, is-sostituzzjonijiet assoċjati mar-rezistenza għal rilpivirine osservati fil-falliment ġew osservati wkoll fil-linja bażi f'PBMC HIV-1 DNA. Is-seba' CVF (FLAIR) qatt ma rċieva injezzjoni.

Is-sostituzzjonijiet assoċjati ma' rezistenza għal injezzjoni ta' cabotegravir li taħdem fit-tul, osservati fil-provi miġbura ta' ATLAS u FLAIR kienu G140R (n=1), Q148R (n=2), u N155H (n=1).

Fil-istudju ATLAS-2M, 10 individwi ssodisfaw il-kriterji ta' CVF sa Ġimgħa 48: 8 individwi (1.5%) fil-fergħa ta' Q8W u 2 individwi (0.4%) fil-fergħa ta' Q4W. Tmien individwi ssodisfaw il-kriterji ta' CVF fi jew qabel il-punt ta' żmien ta' Ġimgħa 24.

Fil-linja bażi fil-grupp ta' Q8W, 5 individwi kellhom mutazzjonijiet assoċjati ma' rezistenza għal rilpivirine ta' Y181Y/C + H221H/Y, Y188Y/F/H/L, Y188L, E138A jew E138E/A u individwu 1 kellu mutazzjoni ta' rezistenza għal cabotegravir, G140G/R (flimkien mal-mutazzjoni assoċjata ma' rezistenza għal rilpivirine Y188Y/F/H/L ta' hawn fuq). Fil-punt ta' żmien tal-falliment viroloġiku suspettat (SVF) fil-grupp ta' Q8W, 6 individwi kellhom mutazzjonijiet assoċjati ma' rezistenza għal rilpivirine b'2 individwi li kellhom żieda ta' K101E u individwu 1 li kellu żieda ta' E138E/K mil-Linja bażi sal-punt ta' żmien ta' SVF. Il-FC ta' rilpivirine kienet oghla mill-cut-off bijoloġiku għal 7 individwi u varjat minn 2.4 sa 15. Hamsa mis-6 individwi b'sostituzzjoni assoċjata ma' rezistenza għal rilpivirine, kellhom ukoll sostituzzjonijiet assoċjati ma' rezistenza għal inibitur tat-trasferiment tal-fila ta' integrase (INSTI, integrase strand transfer inhibitor), N155H (n=2); Q148R; Q148Q/R+N155N/H (n=2). Is-sostituzzjoni ta' INSTI, L74I, dehret f'4/7 individwi. Il-ġenotip tal-Integrase u l-assaġġ fenotip falla għal individwu wiehed u l-fenotip ta' cabotegravir ma kienx disponibbli għal individwu ieħor. Il-FCs għall-individwi Q8W varjaw minn 0.6 sa 9.1 għal cabotegravir, 0.8 sa 2.2 għal dolutegravir u 0.8 sa 1.7 għal bictegravir.

Fil-fergħa Q4W, l-ebda individwu ma kellu sostituzzjonijiet assoċjati ma' rezistenza għal rilpivirine jew INSTI fil-Linja bażi. Individwu wiehed kellu s-sostituzzjoni ta' NNRTI, G190Q, flimkien ma' polimorfizmu ta' NNRTI, V189I. Fil-punt tat-żmien SVF, individwu wiehed kellu mutazzjonijiet assoċjati ma' rezistenza għal rilpivirine waqt it-trattament, K101E + M230L u l-ieħor żamm is-sostituzzjonijiet ta' NNRTI G190Q + V189I biż-żieda ta' V179V/I. Iż-żewġ individwi wrew tnaqqis fis-suxxettibilità fenotipika għal rilpivirine. Iż-żewġ individwi kellhom ukoll mutazzjonijiet assoċjati ma' rezistenza għal INSTI, jew Q148R + E138E/K jew N155N/H f'SVF u individwu 1 kellu suxxettibilità mnaqqsa għal cabotegravir. L-ebda individwu ma kellu s-sostituzzjoni INSTI, L74I. Il-FCs għall-individwi Q4W kienu 1.8 u 4.6 għal cabotegravir, 1.0 u 1.4 għal dolutegravir u 1.1 u 1.5 għal bictegravir.

## Effikaċja klinika u sigurtà

### *Adulti*

L-effikaċja ta' cabotegravir flimkien ma' rilpivirine ġiet evalwata f'żewġ studji ta' Fażi III, randomizzati, multicentriċi, ikkontrollati b'mod attiv, b'fergħa parallela, open-label, dwar in-nuqqas ta' inferjorità, FLAIR (l-istudju 201584) u ATLAS (l-istudju 201585). L-analiżi primarja saret wara li l-individwi kollha temmew il-viżta tagħhom ta' Ġimgħa 48 jew waqfqu l-istudju qabel iż-żmien.

### *Pazjenti soppressi viroloġikament (fuq reġim ibbażat fuq dolutegravir fil-passat għal 20 ġimgħa)*

Fi FLAIR, 629 individwu li qatt ma hadu trattament antiretrovirali (ART), infettati bl-HIV-1, irċiew reġimen li kien fih inibitur ta' INSTI ta' dolutegravir għal 20 ġimgħa (jew dolutegravir/abacavir/lamivudine jew dolutegravir flimkien ma' 2 inibituri oħra tat-traskriptażi inversa tan-nukleosid jekk l-individwi kienu pożittivi għal HLA-B\*5701). Individwi li kienu soppressi viroloġikament (HIV-1 RNA <50 kopja għal kull mL, n=566) imbagħad ġew randomizzati (1:1) biex jirċiewu jew ir-reġimen ta' cabotegravir flimkien ma' rilpivirine jew jibqgħu fuq ir-reġimen antiretrovirali attwali (CAR). L-individwi li ġew randomizzati biex jirċiewu r-reġimen ta' cabotegravir flimkien ma' rilpivirine, bdew trattament b'dożaġġ inizjali orali b'pillola waħda 30 mg cabotegravir flimkien ma' pillola waħda 25 mg rilpivirine, kuljum, għal mill-inqas 4 ġimgħat, segwit minn trattament b'injezzjoni ta' cabotegravir (xahar 1: injezzjoni ta' 600 mg, minn xahar 2 'il quddiem: injezzjoni ta' 400 mg) flimkien ma' injezzjoni ta' rilpivirine (xahar

1: injezzjoni ta' 900 mg, minn xahar 2 'il quddiem: injezzjoni ta' 600 mg) kull xahar għal 44 ġimgħa addizzjonali. Dan l-istudju ġie estiż għal 96 ġimgħa.

*Pazjenti soppressi virologikament (stabbli fuq terapija ARV li ngħatat qabel għal mill-inqas 6 xhur)*

F'ATLAS, 616-il individwu infettati bl-HIV-1, b'esperjenza ta' ART, soppressi virologikament (għal mill-inqas 6 xhur) (HIV-1 RNA <50 kopja għal kull mL) ġew randomizzati (1:1) u rċievew jew ir-reġimen ta' cabotegravir flimkien ma' rilpivirine jew baqgħu fuq ir-reġimen CAR. L-individwi randomizzati biex jirċievu r-reġimen ta' cabotegravir flimkien ma' rilpivirine, bdew it-trattament b'dożaġġ inizjali orali b'pillola waħda 30 mg cabotegravir flimkien ma' pillola waħda 25 mg rilpivirine, kuljum, għal mill-inqas 4 ġimgħat, segwit minn trattament b'injezzjoni ta' cabotegravir (xahar 1: injezzjoni ta' 600 mg, minn xahar 2 'il quddiem: injezzjoni ta' 400 mg) flimkien ma' injezzjoni ta' rilpivirine (xahar 1: injezzjoni ta' 900 mg, minn xahar 2 'il quddiem: injezzjoni ta' 600 mg) kull xahar għal 44 ġimgħa addizzjonali. F'ATLAS, 50 %, 17 %, u 33 % tal-individwi rċievew NNRTI, PI, jew INI (rispettivament) bħala l-klassi tal-medicina tat-tielet trattament fil-linja bażi tagħhom qabel ir-randomizzazzjoni u dan kien simili bejn il-fergħat tat-trattament.

*Data miġbura*

Fil-linja bażi, fl-analiżi miġbura, għall-fergħa ta' cabotegravir flimkien ma' rilpivirine, l-età medjana tal-individwi kienet ta' 38 sena, 27 % kienu nisa, 27 % kienu mhux bojod, 1 % kellhom  $\geq 65$  sena u 7 % kellhom għadd ta' ċelluli CD4+ inqas minn 350 ċellula għal kull mm<sup>3</sup>; dawn il-karatteristiċi kienu simili bejn il-fergħat ta' trattament.

Il-punt aħħari primarju taż-żewġ studji kien il-proporzjon ta' individwi b'HIV-1 RNA fil-plażma ta'  $\geq 50$  kopja/mL f'ġimgħa 48 (algoritmu snapshot għall-popolazzjoni ITT-E).

F'analiżi miġbura taż-żewġ studji pivotali, cabotegravir flimkien ma' rilpivirine ma kienx inferjuri għal CAR fuq il-proporzjon ta' individwi li kellhom HIV-1 RNA fil-plażma ta'  $\geq 50$  c/mL (1.9% u 1.7% rispettivament) f'Ġimgħa 48. Id-differenza aġġustata fit-trattament bejn cabotegravir flimkien ma' rilpivirine u CAR (0.2; 95% CI: -1.4, 1.7) għall-analiżi miġbura ssodisfat il-kriterju ta' nuqqas ta' inferjorità (il-limitu ta' fuq ta' 95% CI taħt 4%).

Il-punt aħħari primarju u riżultati oħra ta' ġimgħa 48, inklużi r-riżultati skont il-fatturi ewlenin tal-linja bażi, għal FLAIR u ATLAS huma muriġa fit-Tabelli 8 u 9.

**Tabella 8**      **Riżultati viroloġiċi tat-trattament randomizzat ta' FLAIR u ATLAS wara 48 Ġimgha**  
**(Analizi snapshot)**

|                                                                            | <b>FLAIR</b>                            |                      | <b>ATLAS</b>                            |                      | <b>Data Miġbura</b>                    |                      |
|----------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------|----------------------|-----------------------------------------|----------------------|----------------------------------------|----------------------|
|                                                                            | <b>Cabotegravir<br/>+ RPV<br/>N=283</b> | <b>CAR<br/>N=283</b> | <b>Cabotegravir<br/>+ RPV<br/>N=308</b> | <b>CAR<br/>N=308</b> | <b>Cabotegravir<br/>+RPV<br/>N=591</b> | <b>CAR<br/>N=591</b> |
| <b>HIV-1<br/>RNA<math>\geq</math>50 kopja/mL†<br/>(%)</b>                  | 6 (2.1)                                 | 7 (2.5)              | 5 (1.6)                                 | 3 (1.0)              | 11 (1.9)                               | 10 (1.7)             |
| <b>% ta' Differenza<br/>fit-Trattament<br/>(95 % CI)*</b>                  | -0.4 (-2.8, 2.1)                        |                      | 0.7 (-1.2, 2.5)                         |                      | 0.2 (-1.4, 1.7)                        |                      |
| <b>HIV-1 RNA &lt;50<br/>kopja/mL (%)</b>                                   | 265 (93.6)                              | 264 (93.3)           | 285 (92.5)                              | 294 (95.5)           | 550 (93.1)                             | 558 (94.4)           |
| <b>% ta' Differenza<br/>fit-Trattament<br/>(95 % CI)*</b>                  | 0.4 (-3.7, 4.5)                         |                      | -3.0 (-6.7, 0.7)                        |                      | -1.4 (-4.1, 1.4)                       |                      |
| <b>Ebda <i>data</i><br/>viroloġika fit-tieqa<br/>ta' Ġimgha 48 (%)</b>     | 12 (4.2)                                | 12 (4.2)             | 18 (5.8)                                | 11 (3.6)             | 30 (5.1)                               | 23 (3.9)             |
| <u>Raġunijiet</u>                                                          |                                         |                      |                                         |                      |                                        |                      |
| Studju/medicina ta' studju mwaqqfa minhabba avveniment avvers jew mewt (%) | 8 (2.8)                                 | 2 (0.7)              | 11 (3.6)                                | 5 (1.6)              | 19 (3.2)                               | 7 (1.2)              |
| Studju/medicina ta' studju mwaqqfa għal raġunijiet oħra (%)                | 4 (1.4)                                 | 10 (3.5)             | 7 (2.3)                                 | 6 (1.9)              | 11 (1.9)                               | 16 (2.7)             |
| <i>Data</i> nieqsa matul it-tieqa iżda fl-istudju (%)                      | 0                                       | 0                    | 0                                       | 0                    | 0                                      | 0                    |

\* Agġustat għall-fatturi tal-istratifikazzjoni tal-linja bażi.

† Jinkludi individwi li waqfu għal nuqqas ta' effikaċja, waqfu waqt li ma kinux soppressi.

N = Numru ta' individwi f'kull grupp ta' trattament, CI = intervall ta' kunfidenza, CAR = reġimen antivirali attwali.

**Tabella 9**      **Proporzjon ta' individwi b'HIV-1 RNA  $\geq$ 50 kopja/mL fil-plażma f'Ġimgha 48 għal fatturi ewlenin tal-linja bażi (Riżultati Snapshot).**

| <b>Fatturi tal-linja bażi</b>                        |                             | <b>Data miġbura minn FLAIR u ATLAS</b>        |                                  |
|------------------------------------------------------|-----------------------------|-----------------------------------------------|----------------------------------|
|                                                      |                             | <b>Cabotegravir+RPV<br/>N=591<br/>n/N (%)</b> | <b>CAR<br/>N=591<br/>n/N (%)</b> |
| <b>Linja bażi CD4+<br/>(ċelluli/ mm<sup>3</sup>)</b> | <350                        | 0/42                                          | 2/54 (3.7)                       |
|                                                      | $\geq$ 350 to <500          | 5/120 (4.2)                                   | 0/117                            |
|                                                      | $\geq$ 500                  | 6/429 (1.4)                                   | 8 / 420 (1.9)                    |
| <b>Sess</b>                                          | Raġel                       | 6/429 (1.4)                                   | 9/423 (2.1)                      |
|                                                      | Mara                        | 5/162 (3.1)                                   | 1/168 (0.6)                      |
| <b>Razza</b>                                         | Bajda                       | 9/430 (2.1)                                   | 7/408 (1.7)                      |
|                                                      | Sewda/Amerikana             | 2/109 (1.8)                                   | 3/133 (2.3)                      |
|                                                      | Afrikana<br>Ażjatika/Oħra   | 0/52                                          | 0/48                             |
| <b>BMI</b>                                           | <30 kg/m <sup>2</sup>       | 6/491 (1.2)                                   | 8/488 (1.6)                      |
|                                                      | $\geq$ 30 kg/m <sup>2</sup> | 5/100 (5.0)                                   | 2/103 (1.9)                      |

|                                                                |        |             |             |
|----------------------------------------------------------------|--------|-------------|-------------|
| <b>Età (snin)</b>                                              | <50    | 9/492 (1.8) | 8/466 (1.7) |
|                                                                | ≥50    | 2/99 (2.0)  | 2/125 (1.6) |
| <b>Terapija antivirali tal-linja baži fir-randomizzazzjoni</b> | PI     | 1/51 (2.0)  | 0/54        |
|                                                                | INI    | 6/385 (1.6) | 9/382 (2.4) |
|                                                                | NNRTIs | 4/155 (2.6) | 1/155 (0.6) |

BMI= indiċi tal-massa tal-ġisem

PI= Inibitur tal-protease

INI= Inibitur tal-integrasi

NNRTI= inibitur tat-traskriptażi inversa mhux tan-nukleosid

Fl-istudji FLAIR u ATLAS, id-differenzi fit-trattament fil-karatteristiki tal-linja baži (għadd ta' CD4+, sess, razza, BMI, età, tielet klassi tat-trattament tal-medicina tal-linja baži) kienu komparabbli.

#### FLAIR 96 Ġimgha

Fl-istudju FLAIR wara 96 Ġimgha, ir-riżultati baqgħu konsistenti mar-riżultati wara 48 Ġimgha. Il-proporzjon ta' individwi li kellhom HIV-1 RNA  $\geq 50$  c/mL fil-plażma f'cabotegravir flimkien ma' rilpivirine (n=283) u CAR (n=283) kien ta' 3.2 % u 3.2 % rispettivament (differenza aġġustata fit-trattament bejn cabotegravir flimkien ma' rilpivirine u CAR [0.0; 95% CI: -2.9, 2.9]). Il-proporzjon ta' individwi li kellhom HIV-1 RNA  $< 50$  c/mL fil-plażma f'cabotegravir flimkien ma' rilpivirine u CAR kien ta' 87 % u 89 %, rispettivament (differenza aġġustata fit-trattament bejn cabotegravir flimkien ma' rilpivirine u CAR [-2.8; 95% CI: -8.2, 2.5]).

#### FLAIR 124 Ġimgha Dirett għall-Injezzjoni vs Introduzzjoni Orali.

Fl-istudju FLAIR, saret evalwazzjoni tas-sigurtà u l-effikaċja fil-124 Ġimgha għal pazjenti li għażlu biex jaqilbu (fil-100 Ġimgha) minn abacavir/dolutegravir/lamivudine għal cabotegravir flimkien ma' rilpivirine fil-Fażi t'Estensjoni. Is-suġġetti ngħataw l-għażla li jaqilbu bi jew mingħajr fażi t'introduzzjoni orali, bil-holqien ta' grupp b'introduzzjoni orali (OLI- oral lead-in) (n=121) u grupp dirett għall-injezzjoni (DTI- direct to injection) (n=111).

Fil-124 Ġimgha, il-proporzjon ta' suġġetti b'HIV-1 RNA  $\geq 50$  kopja/mL kien ta' 0.8% u 0.9% għall-gruppi b'introduzzjoni orali u dirett għall-injezzjoni, rispettivament. Ir-rati ta' soppressjoni virologika (HIV-1 RNA  $< 50$  c/mL) kienu simili kemm fil-grupp OLI (93.4%) u kemm fil-grupp DTI (99.1%).

#### Dożaġġ ta' kull xahrejn

##### Pazjenti soppressi virologikament (stabbli fuq terapija ARV li ngħatat qabel għal mill-inqas 6 xhur)

L-effikaċja u s-sigurtà tal-injezzjoni ta' cabotegravir mogħtija kull xahrejn, ġew evalwati f' studju wieħed ta' Fażi IIb, randomizzat, multicentru, ta' fergħa parallela, open-label, dwar in-nuqqas ta' inferjorità, ATLAS-2M (207966). L-analiżi primarja saret wara li l-individwi kollha temmew il-viżta tagħhom ta' Ġimgha 48 jew waqqfu l-istudju qabel iż-żmien.

F'ATLAS-2M, 1045 individwu infettati bl-HIV-1, li kellhom esperjenza ta' ART, soppressi virologikament, ġew randomizzati (1:1) u rċewew reġimen ta' injezzjoni ta' cabotegravir flimkien ma' rilpivirine li ngħata jew kull xahrejn jew kull xahar. Fil-bidu l-individwi fuq trattament mhux b'cabotegravir/rilpivirine rċewew trattament inizjali orali li kien jinkludi pillola waħda ta' 30 mg cabotegravir flimkien ma' pillola waħda ta' 25 mg rilpivirine, kuljum, għal mill-inqas 4 ġimghat. L-individwi randomizzati għal injezzjonijiet ta' cabotegravir kull xahar (xahar 1: injezzjoni ta' 600 mg, minn xahar 2 'il quddiem: injezzjoni ta' 400 mg) u injezzjonijiet ta' rilpivirine (xahar 1: injezzjoni ta' 900 mg, minn xahar 2 'il quddiem: injezzjoni ta' 600 mg) irċewew trattament għal 44 ġimgha addizzjonali. L-individwi randomizzati għal injezzjonijiet ta' cabotegravir kull xahrejn (injezzjoni ta' 600 mg f'xhur 1, 2, 4 u kull xahrejn minn hemm 'il quddiem) u injezzjonijiet ta' rilpivirine (injezzjoni ta' 900 mg f'xhur 1, 2, 4 u kull xahrejn minn hemm 'il quddiem) irċewew trattament għal 44 ġimgha addizzjonali. Qabel ir-randomizzazzjoni, 63 %, 13 % u 24 % tal-individwi rċewew cabotegravir u rilpivirine għal 0 ġimghat, 1 sa 24 ġimgha u >24 ġimgha, rispettivament.

Fil-linja baži, l-età medjana tal-individwi kienet ta' 42 sena, 27 % kienu nisa, 27 % ma kinux bojod, 4 % kellhom  $\geq 65$  sena u 6 % kellhom għadd ta' ċelluli CD4+ inqas minn 350 ċellula kull mm<sup>3</sup>; dawn il-karatteristiki kienu simili bejn il-fergħat ta' trattament.

Il-punt aħhari primarju f'ATLAS-2M kien il-proporzjon ta' individwi b'HIV-1 RNA  $\geq 50$  c/mL fil-plażma f'Ġimgha 48 (algoritmu snapshot għall-popolazzjoni ITT-E).

F'ATLAS-2M, cabotegravir u rilpivirine mogħti kull xahrejn ma kienx inferjuri għal cabotegravir u rilpivirine mogħti kull xahar fuq il-proporzjon ta' individwi li kellhom HIV-1 RNA  $\geq 50$  c/mL fil-plażma (1.7% u 1.0% rispettivament) f'Ġimgha 48. Id-differenza agġustata fit-trattament bejn cabotegravir u rilpivirine mogħti kull xahrejn u kull xahar (0.8; 95% CI: -0.6, 2.2) laħqet il-kriterju ta' nuqqas ta' inferjorità (il-limitu ta' fuq ta' 95% CI taħt 4%).

**Tabella 10 Riżultati viroloġiċi tat-trattament randomizzat ta' ATLAS-2M f'Ġimgha 48 (Analizi snapshot)**

|                                                                | Dożaġġ ta' Kull Xahrejn<br>(Q8W) | Dożaġġ ta' Kull Xahar<br>(Q4W) |
|----------------------------------------------------------------|----------------------------------|--------------------------------|
|                                                                | N=522 (%)                        | N=523 (%)                      |
| <b>HIV-1 RNA <math>\geq 50</math> kopja/mL<sup>†</sup> (%)</b> | 9 (1.7)                          | 5 (1.0)                        |
| <b>% ta' Differenza fit-Trattament<br/>(95 % CI)*</b>          | 0.8 (-0.6, 2.2)                  |                                |
| <b>HIV-1 RNA &lt;50 kopja/mL (%)</b>                           | 492 (94.3)                       | 489 (93.5)                     |
| <b>% ta' Differenza fit-Trattament<br/>(95 % CI)*</b>          | 0.8 (-2.1, 3.7)                  |                                |
| Ebda <i>data</i> viroloġika fit-tieqa ta' ġimgha 48            | 21 (4.0)                         | 29 (5.5)                       |
| Raġunijiet:                                                    |                                  |                                |
| Studju mwaqqaf minhabba AE jew mewt (%)                        | 9 (1.7)                          | 13 (2.5)                       |
| Studju mwaqqaf għal raġunijiet oħra <sup>a</sup> (%)           | 12 (2.3)                         | 16 (3.1)                       |
| Fuq l-istudju iżda <i>data</i> nieqsa fit-tieqa (%)            | 0                                | 0                              |

\* Agġustat għall-fatturi tal-istratifikazzjoni tal-linja bażi.

<sup>†</sup> Jinkludi individwi li waqfu għal nuqqas ta' effikaċja, li waqfu waqt li ma kinux soppressi.

N = Numru ta' individwi f'kull grupp ta' trattament, CI = intervall ta' kunfidenza, CAR = reġimen antivirali attwali.

**Tabella 11 Proporzjon ta' individwi b'HIV-1 RNA  $\geq 50$  kopja/mL fil-Plażma f'Ġimgha 48 għal fatturi ewlenin tal-linja bażi (Riżultati Snapshot).**

| Fatturi tal-linja bażi                                           |                               | Għadd ta' HIV-1 RNA $\geq 50$ c/mL/Total Ivvalutat (%) |                                |
|------------------------------------------------------------------|-------------------------------|--------------------------------------------------------|--------------------------------|
|                                                                  |                               | Dożaġġ ta' Kull Xahrejn<br>(Q8W)                       | Dożaġġ ta' Kull Xahar<br>(Q4W) |
| Għadd ta' ċelluli CD4+ fil-linja bażi (ċelluli/mm <sup>3</sup> ) | <350                          | 1/ 35 (2.9)                                            | 1/ 27 (3.7)                    |
|                                                                  | 350 sa <500                   | 1/ 96 (1.0)                                            | 0/ 89                          |
|                                                                  | $\geq 500$                    | 7/391 (1.8)                                            | 4/407 (1.0)                    |
| Sess                                                             | Raġel                         | 4/385 (1.0)                                            | 5/380 (1.3)                    |
|                                                                  | Mara                          | 5/137 (3.5)                                            | 0/143                          |
| Razza                                                            | Bajda                         | 5/370 (1.4)                                            | 5/393 (1.3)                    |
|                                                                  | Mhux Bajda                    | 4/152 (2.6)                                            | 0/130                          |
|                                                                  | Sewda/Amerikana Afrikana      | 4/101 (4.0)                                            | 0/ 90                          |
|                                                                  | Mhux sewda/Amerikana Afrikana | 5/421 (1.2)                                            | 5/421 (1.2)                    |
| BMI                                                              | <30 kg/m <sup>2</sup>         | 3/409 (0.7)                                            | 3/425 (0.7)                    |

| Fatturi tal-linja bażi        |                             | Għadd ta' HIV-1 RNA $\geq 50$ c/mL/Total Ivvalutat (%) |                             |
|-------------------------------|-----------------------------|--------------------------------------------------------|-----------------------------|
|                               |                             | Dożaġġ ta' Kull Xahrejn (Q8W)                          | Dożaġġ ta' Kull Xahar (Q4W) |
|                               | $\geq 30$ kg/m <sup>2</sup> | 6/113 (5.3)                                            | 2/98 (2.0)                  |
| Età (snin)                    | <35                         | 4/137 (2.9)                                            | 1/145 (0.7)                 |
|                               | 35 sa <50                   | 3/242 (1.2)                                            | 2/239 (0.8)                 |
|                               | $\geq 50$                   | 2/143 (1.4)                                            | 2/139 (1.4)                 |
| Esponiment preċedenti CAB/RPV | Ebda                        | 5/327 (1.5)                                            | 5/327 (1.5)                 |
|                               | 1-24 ġimgha                 | 3/69 (4.3)                                             | 0/68                        |
|                               | >24 ġimgha                  | 1/126 (0.8)                                            | 0/128                       |

BMI= indici tal-massa tal-ġisem

Fl-istudju ATLAS-2M, id-differenzi fit-trattament fuq il-punt aħhari primarju fil-karatteristiċi tal-linja bażi (għadd ta' limfoċiti CD4+, sess, razza, BMI, età u esponiment minn qabel għal cabotegravir/rilpivirine) ma kinux klinikament sinifikanti.

Ir-riżultati t'effikaċja f'Ġimgha 96 huma konsistenti mar-riżultati tal-punt finali primarju f'Ġimgha 48. Injezzjonijiet ta' cabotegravir flimkien ma' rilpivirine mogħtija kull xahrejn mhumieq inferjuri għal cabotegravir u rilpivirine mogħtija kull xahar. Il-proporzjon ta' suġġetti li għandhom livelli fil-plażma ta' HIV-1 RNA  $\geq 50$  c/mL f'Ġimgha 96 fid-dożaġġ ta' kull xahrejn ta' cabotegravir flimkien ma' rilpivirine (n=522) u fid-dożaġġ ta' kull xahar ta' cabotegravir flimkien ma' rilpivirine (n=523) kien ta' 2.1% u 1.1% rispettivament (differenza aġġustata fit-trattament bejn dożaġġ ta' kull xahrejn ta' cabotegravir flimkien ma' rilpivirine u dożaġġ ta' kull xahar [1.0; 95% CI: -0.6, 2.5]). Il-proporzjon ta' suġġetti li għandhom livelli fil-plażma ta' HIV-1 RNA <50 c/mL f'Ġimgha 96 fid-dożaġġ ta' kull xahrejn ta' cabotegravir flimkien ma' rilpivirine u fid-dożaġġ ta' kull xahar ta' cabotegravir flimkien ma' rilpivirine kien ta' 91% u 90.2% rispettivament (differenza aġġustata fit-trattament bejn dożaġġ ta' kull xahrejn ta' cabotegravir flimkien ma' rilpivirine u dożaġġ ta' kull xahar [0.8; 95% CI: -2.8, 4.3]).

Ir-riżultati t'effikaċja f'Ġimgha 152 huma konsistenti mar-riżultati tal-punt finali primarju f'Ġimgha 48 u f'Ġimgha 96. Injezzjonijiet ta' cabotegravir flimkien ma' rilpivirine mogħtija kull xahrejn mhumieq inferjuri għal cabotegravir u rilpivirine mogħtija kull xahar. F'analizi ITT, il-proporzjon ta' suġġetti li għandhom livelli fil-plażma ta' HIV-1 RNA  $\geq 50$  c/mL f'Ġimgha 152 fid-dożaġġ ta' kull xahrejn ta' cabotegravir flimkien ma' rilpivirine (n=522) u fid-dożaġġ ta' kull xahar ta' cabotegravir flimkien ma' rilpivirine (n=523) kien ta' 2.7% u 1.0% rispettivament (differenza aġġustata fit-trattament bejn dożaġġ ta' kull xahrejn ta' cabotegravir flimkien ma' rilpivirine u dożaġġ ta' kull xahar [1.7; 95% CI: 0.1, 3.3]). F'analizi ITT, il-proporzjon ta' suġġetti li għandhom livelli fil-plażma ta' HIV-1 RNA <50 c/mL f'Ġimgha 152 fid-dożaġġ ta' kull xahrejn ta' cabotegravir flimkien ma' rilpivirine u fid-dożaġġ ta' kull xahar ta' cabotegravir flimkien ma' rilpivirine kien ta' 87% u 86% rispettivament (differenza aġġustata fit-trattament bejn dożaġġ ta' kull xahrejn ta' cabotegravir flimkien ma' rilpivirine u dożaġġ ta' kull xahar [1.5; 95% CI: -2.6, 5.6]).

#### *Analizi post-hoc*

Analizi multivarabbli ta' studji miġbura ta' fażi 3 (ATLAS għal 96 ġimgha, FLAIR għal 124 ġimgha u ATLAS-2M għal 152 ġimgha), eżaminat l-influwenza ta' diversi fatturi fuq ir-riskju ta' CVF. L-analizi tal-fatturi fil-linja bażi (BFA-baseline factors analysis) eżaminat il-karatteristiċi virali u tal-partecipanti fil-linja bażi u l-iskeda tad-dożaġġ; u l-analizi multivarabbli (MVA-multivariable analysis) inkludiet il-fatturi tal-linja bażi u inkorporat il-koncentrazzjonijiet tal-medicina fil-plażma mistennija wara l-linja bażi għal CVF bl-użu ta' mudellar ta' rigressjoni bi proċedura ta' għażla varjabbli. Wara total ta' 4291 persuna segwiti għal sena, ir-rata ta' inċidenza mhux aġġustata ta' CVF kienet ta' 0.54 għal kull 100 persuna f'sena; Ġew irrapportati 23 CVF (1.4% mill-1651 individwu f'dawn l-istudji).

Il-BFA uriet mutazzjonijiet ta' rezistenza għal rilpivirine (proporzjon ta' rata ta' inċidenza ta' IRR=21.65, p<0.0001), sottotip A6/A1 ta' HIV-1 (IRR=12.87, p<0.0001), u indici tal-massa tal-ġisem (IRR=1.09 għal kull zieda ta' unità 1, p=0.04; IRR=3.97 ta'  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>, p=0.01) kienu assoċjati ma' CVF. Fatturi varjabbli oħra li jinkludu dożaġġ ta' Q4W jew Q8W, is-sess femminili, jew mutazzjonijiet ta' rezistenza għal CAB/INSTI ma kellhom l-ebda assoċjazzjoni sinifikanti ma' CVF. Kombinazzjoni ta' mill-inqas 2 mill-fatturi ewlenin tal-linja bażi li ġejjin kienu assoċjati ma'

żieda fir-riskju ta' CVF: mutazzjonijiet ta' reżistenza għal rilpivirine, sottotip tal-HIV-1 A6/A1, jew BMI $\geq$ 30 kg/m<sup>2</sup> (ara Tabella 12).

**Tabella 12 Riżultati viroloġiċi skont il-preżenza ta' fatturi ewlenin tal-linja bażi ta' mutazzjonijiet ta' reżistenza għal rilpivirine, Sottotip A6/A1<sup>1</sup> u BMI  $\geq$ 30 kg/m<sup>2</sup>**

| Fatturi tal-Linja bażi (numru)               | Suċċessi viroloġiċi (%) <sup>2</sup> | Falliment Viroloġiku Kkonfermat (%) <sup>3</sup> |
|----------------------------------------------|--------------------------------------|--------------------------------------------------|
| 0                                            | 844/970 (87.0)                       | 4/970 (0.4)                                      |
| 1                                            | 343/404 (84.9)                       | 8/404 (2.0) <sup>4</sup>                         |
| $\geq 2$                                     | 44/57 (77.2)                         | 11/57 (19.3) <sup>5</sup>                        |
| TOTAL<br>(Intervall ta' Kunfidenza ta' 95 %) | 1231/1431 (86.0)<br>(84.1%, 87.8%)   | 23/1431 (1.6) <sup>6</sup><br>(1.0%, 2.4%)       |

<sup>1</sup> Klassifikazzjoni tas-sottotip A1 jew A6 tal-HIV-1 ibbażata fuq il-pannell tal-Librerija Nazzjonali ta' Los Alamos mill-baży tad-data tas-Sekwenza tal-HIV (Ġunju 2020)

<sup>2</sup> Ibbażat fuq l-algoritmu Snapshot tal-FDA ta' RNA <50 kopja/mL f'Ġimgha 48 għal ATLAS, f'Ġimgha 124 għal FLAIR, f'Ġimgha 152 għal ATLAS-2M.

<sup>3</sup> Definit bħala żewġ kejljet konsekuttivi ta' HIV RNA  $\geq$ 200 kopja/mL.

<sup>4</sup> Valur ta' Previżjoni Pożittiv (PPV) <2%; Valur ta' Previżjoni Negattiv (NPV) 98.5%; sensitività 34.8%; speċifità 71.9%

<sup>5</sup> PPV 19.3%; NPV 99.1%; sensitività 47.8%; speċifità 96.7%

<sup>6</sup> Analizi tad-dataset bil-kovarjanti kollha li mhumex nieqsa għall-fatturi tal-linja baży (minn total ta' 1651 individwu)

F'pazjenti b'mill-inqas tnejn minn dawn il-fatturi ta' riskju, il-proporzjon ta' suġġetti li kellhom CVF kien oghla milli dak osservat f'pazjenti b'ebda jew b'fattur ta' riskju wiehed, b'CVF identifikat f'6/24 pazjent [25.0%, 95%CI (9.8%, 46.7%)] ittrattati bl-iskeda ta' dożaġġ ta' kull xahrejn u f'5/33 pazjent [15.2%, 95%CI (5.1%, 31.9%)] ittrattati bl-iskeda ta' dożaġġ ta' kull xahar.

#### *L-użu ta' medikazzjoni orali bejn injezzjoni u oħra b'ART oħra*

F'analizi ta' sigurtà retrospettiva ta' ġabra ta' data minn 29 suġġett f'3 studji kliniċi (FLAIR, ATLAS-2M, u LATTE-2/studju 200056) li rċew medikazzjoni orali bejn injezzjoni u oħra b'ART li ma kinitx cabotegravir flimkien ma' rilpivirine (medikazzjoni orali alternattiva bejn injezzjoni u oħra) waqt trattament b'injezzjonijiet minn ġol-muskoli li jaħdmu fit-tul ta' cabotegravir flimkien ma' rilpivirine, l-età medjana tas-suġġetti kienet ta' 32 sena, 14% kienu nisa, 31% ma kinux bojod, 97% irċew skeda ta' dożaġġ ibbażata fuq inibitur ta' integrase (INI) bħala medikazzjoni orali alternattiva bejn injezzjoni u oħra u 38% irċew rilpivirine bħala parti mill-iskeda alternattiva ta' medikazzjoni orali bejn injezzjoni u oħra. Tliet suġġetti rrinunzjaw waqt it-tehid tal-medikazzjoni orali bejn injezzjoni u oħra jew eżatt wara li hađu l-medikazzjoni orali bejn injezzjoni u oħra għal raġunijiet li ma kinux ta' sigurtà. Il-parti l-kbira tas-suġġetti żammew is-soppressjoni viroloġika (HIV-1 RNA fil-plażma <50 c/mL), li jinkludu 96% b'kampjuni meħuda fl-ewwel viżta waqt l-ewwel perjodu tat-tehid tal-medikazzjoni orali bejn injezzjoni u oħra u 100% b'kampjuni meħuda f'viżti sussegwenti waqt it-tehid ta' medikazzjoni orali bejn injezzjoni u oħra u meta reġa' nbeda t-tehid permezz ta' injezzjoni. Waqt it-tehid ta' medikazzjoni orali bejn injezzjoni u oħra b'medikazzjoni orali alternattiva u waqt il-perjodu ta' wara t-tehid b'medikazzjoni orali alternattiva bejn injezzjoni u oħra (sa 2 injezzjonijiet ta' cabotegravir flimkien ma' rilpivirine wara t-tehid ta' medikazzjoni orali bejn injezzjoni u oħra), ma ġie osservat ebda każ ta' CVF (HIV-1 RNA fil-plażma  $\geq$ 200 c/mL).

#### Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà, it-tollerabilità u l-farmakokinetika (PK) ta' cabotegravir li jiġi injettat u jaħdem fit-tul flimkien ma' rilpivirine li jiġi injettat u jaħdem fit-tul fl-adolesxenti ġie evalwat fi studju ta' Fażi I/II b'ħafna ċentri, mhux kumparattiv, fejn kemm l-investigaturi kif ukoll l-individwi kienu jafu liema sustanza kienet qed tintuża, li għadu għaddej, MOCHA (IMPACT 2017).

Fil-Koorti 2 ta' dan l-istudju, 144 adolesxent soppressi b'mod viroloġiku waqqfu r-reġimen ta' cART ta' qabel l-istudju u rċew pillola ta' 30 mg cabotegravir u pillola ta' 25 mg rilpivirine darba kuljum għal tal-anqas 4 ġimghat segwiti minn injezzjonijiet kull xahrejn ta' cabotegravir ġol-muskolu (xhur 1 u 2: 600 mg, imbagħad 600 mg kull xahrejn) u injezzjonijiet ta' rilpivirine ġol-muskolu (xhur 1 u 2: 900 mg, imbagħad 900 mg kull xahrejn).

Fil-linja baży il-medjan tal-età tal-parteciċipanti kien 15.0-il sena, il-medjan tal-piż kien 48.5 kg (firxa: 35.2, 100.9), il-medjan tal-BMI kien 19.5 kg/m<sup>2</sup> (firxa: 16.0, 34.3), 51.4 % kienu nisa, 98.6 % kienu mhux bojod, u 4 parteciċipanti kellhom għadd ta' ċelluli CD4+ anqas minn 350 ċellula f'kull mm<sup>3</sup>.

L-attività antivirali giet stmata bħala objettiv sekondarju, b'139 mill-144 parteċipant (96.5 %) (algoritmu snapshot jibqghu viroloġikament soppressi (valur tal-RNA ta' HIV-1 fil-plażma <50 c/mL) f'Ġimgha 24.

L-Aġenzija Ewropea għall-Medicini ddiferiet l-obbligu li jiġu ppreżentati riżultati tal-istudji bil-pilloli miksija b'rita u s-suspensjoni għall-injezzjoni li terhi l-medicina bil-mod ta' cabotegravir f'wiehed jew iktar kategoriji tal-popolazzjoni pedjatrika fit-trattament ta' infezzjoni tal-HIV-1. Ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku.

## 5.2 Tagħrif farmakokinetiku

### Adulti

Il-farmakokinetika ta' cabotegravir hija simili bejn individwi b'saħħithom u daww infettati bl-HIV. Il-varjabilità tal-PK ta' cabotegravir hija moderata sa għolja. F'individwi infettati bl-HIV li kienu qed jipparteċipaw fl-istudji ta' Fażi III, is-CVb% bejn l-individwi għal  $C_{\text{tau}}$  varja minn 39 sa 48 %. Varjabilità oghla bejn l-individwi li tvarja minn 41% sa 89 % giet osservata meta ngħatat doża waħda ta' injezzjoni ta' cabotegravir li taħdem fit-tul.

**Tabella 13 Il-parametri farmakokinetiċi wara li cabotegravir ngħata mill-halq darba kuljum, u l-injezzjonijiet ġol-muskoli tal-bidu, u l-injezzjonijiet ġol-muskoli ta' kontinwazzjoni ta' kull xahar u kull xahrejn f'parteċipanti Adulti**

| Fażi tad-Dożaġġ                      | Reġimen tad-Dożaġġ         | Medja Ġeometrika (il-5, id-95 Perċentil) <sup>a</sup>         |                                          |                                          |
|--------------------------------------|----------------------------|---------------------------------------------------------------|------------------------------------------|------------------------------------------|
|                                      |                            | $AUC_{(0-\text{tau})}^b$<br>( $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ ) | $C_{\text{max}}$<br>( $\mu\text{g/mL}$ ) | $C_{\text{tau}}$<br>( $\mu\text{g/mL}$ ) |
| Bidu orali <sup>c</sup>              | 30 mg<br>darba kuljum      | 145<br>(93.5, 224)                                            | 8.0<br>(5.3, 11.9)                       | 4.6<br>(2.8, 7.5)                        |
| Injezzjoni inizjali <sup>d</sup>     | 600 mg IM<br>Doża Inizjali | 1591<br>(714, 3 245)                                          | 8.0<br>(5.3, 11.9)                       | 1.5<br>(0.65, 2.9)                       |
| Injezzjoni kull xahar <sup>e</sup>   | 400 mg IM<br>kull xahar    | 2415<br>(1 494, 3 645)                                        | 4.2<br>(2.5, 6.5)                        | 2.8<br>(1.7, 4.6)                        |
| Injezzjoni kull xahrejn <sup>e</sup> | 600 mg IM<br>Kull xahrejn  | 3764<br>(2 431, 5 857)                                        | 4.0<br>(2.3, 6.8)                        | 1.6<br>(0.8, 3.0)                        |

<sup>a</sup> Il-valuri tal-parametri farmakokinetiċi (PK) kienu bbażati fuq stimi post-hoc individwali minn mudelli PK tal-popolazzjoni għal pazjenti fi FLAIR u ATLAS għar-reġimen ta' kull xahar u f'ATLAS-2M għar-reġimen ta' kull xahrejn.

<sup>b</sup>  $\tau$  huwa intervall tad-dożaġġ: 24 siegħa għall-ghoti orali; xahar għall-injezzjonijiet IM ta' sospensjoni għall-injezzjoni li terhi l-medicina bil-mod ta' kull xahar u xahrejn għall-injezzjonijiet IM ta' sospensjoni għall-injezzjoni li terhi l-medicina bil-mod ta' kull xahrejn..

<sup>c</sup> Valuri tal-parametri farmakokinetiċi ta' bidu orali jirrappreżentaw stat fiss.

<sup>d</sup> Il-valuri  $C_{\text{max}}$  tal-injezzjoni inizjali jirriflettu primarjament dożaġġ orali minhabba li l-injezzjoni inizjali ngħatat fl-istess ġurnata tal-aħħar doża orali; madankollu l-valuri  $AUC_{(0-\text{tau})}$  u  $C_{\text{tau}}$  jirriflettu l-injezzjoni inizjali. Meta mogħti mingħajr OLI (DTI n=110), il-medja ġeometrika osservata (5<sup>th</sup>, 95<sup>th</sup> persentajl) tas-CAB  $C_{\text{max}}$  (ġimgha wara l-injezzjoni inizjali) kienet ta' 1.89  $\mu\text{g/mL}$  (0.438, 5.69) u s-CAB  $C_{\text{tau}}$  kienet ta' 1.43  $\mu\text{g/mL}$  (0.403, 3.90).

<sup>e</sup> Il-valuri tal-parametri farmakokinetiċi tal-injezzjoni kull xahar u kull xahrejn jirrappreżentaw id-data ta' Ġimgha 48.

### Assorbiment

L-injezzjoni ta' cabotegravir turi kinetika b'assorbiment limitat (flip-flop) li tirriżulta minn assorbiment bil-mod mill-muskolu gluteali għal goċ-ċirkolazzjoni sistemika li jirriżulta f'konċentrazzjonijiet sostnuti fil-plażma. Wara doża waħda ġol-muskoli, il-konċentrazzjonijiet ta' cabotegravir fil-plażma jistgħu jiġu osservati fl-ewwel jum u jizjeddu gradwalment biex jilhqgħu l-konċentrazzjoni massima fil-plażma b' $T_{\text{max}}$  medjan ta' 7 ijiem. Cabotegravir instab fil-plażma sa 52 ġimgha jew aktar wara l-ghoti ta' injezzjoni waħda. L-istat farmakokinetiku fiss jinkiseb sa 44 ġimgha. L-esponiment għal cabotegravir fil-plażma jizjed f'proporzjon jew ftit inqas minn f'proporzjon mad-doża wara injezzjoni IM waħda u ripetuta ta' doži li jvarjaw minn 100 sa 800 mg.

### Distribuzzjoni

Cabotegravir jehel hafna (>99%) ma' proteini fil-plażma tal-bniedem abbażi tad-data *in vitro*. Wara l-ghoti ta' pilloli orali, il-volum medju ta' distribuzzjoni orali apparenti ( $V_z/F$ ) fil-plażma kien ta' 12.3 L. Fil-bnedmin, l-istima tal-

Vc/F ta' cabotegravir fil-plażma kienet ta' 5.27 L u l-Vp/F kienet ta' 2.43 L. Dawn l-istimi tal-volum, flimkien mas-suppożizzjoni ta' bijodisponibilità għolja, jissuggerixxu xi distribuzzjoni ta' cabotegravir għall-ispazju ekstraċellulari.

Cabotegravir huwa preżenti fl-apparat ġenitali tal-mara u tar-raġel. Il-proporzjonijiet medjani tat-tessut ċervikali u vaġinali fil-plażma varjaw minn 0.16 sa 0.28 u l-proporzjonijiet medjani tat-tessut rettali fil-plażma kienu  $\leq 0.08$  wara injezzjoni waħda ta' 400 mg ġol-muskoli (IM) wara 4, 8, u 12-il ġimgha wara d-dożaġġ.

Cabotegravir huwa preżenti fil-fluwidu ċerebrospinali (CSF). F'individwi infettati bl-HIV li kienu qed jirċievu reġimen ta' injezzjoni ta' cabotegravir flimkien ma' injezzjoni ta' rilpivirine, il-proporzjon tal-konċentrazzjoni ta' CSF ta' cabotegravir għall-plażma [medjan (firxa)] (n=16) kien ta' 0.003 (firxa: 0.002 sa 0.004) ġimgha wara injezzjoni ta' cabotegravir li taħdem fit-tul fi stat fiss (Q4W jew Q8W). B'mod konsistenti mal-konċentrazzjonijiet terapewtiċi ta' cabotegravir fis-CSF, is-CSF HIV-1 RNA (n=16) kien ta'  $< 50$  c/mL f'100 % u  $< 2$  c/mL fi 15/16 (94%) tal-individwi. Fl-istess punt taż-żmien, l-HIV-1 RNA fil-plażma (n=18) kien ta'  $< 50$  c/mL f'100 % u  $< 2$  c/mL fi 12/18 (66.7%) tal-individwi.

*In vitro*, cabotegravir ma kienx substrat tal-poli-peptid li jittrasporta l-anjon organiku (OATP) 1B1, OATP2B1, OATP1B3 jew it-trasportatur tal-katjon organiku (OCT1).

### Bijotrasformazzjoni

Cabotegravir jiġi metabolizzat primarjament minn UGT1A1 b'komponent minuri ta' UGT1A9. Cabotegravir huwa l-kompost predominanti li jiċċirkola fil-plażma, li jirrappreżenta  $> 90$  % tar-radju karbonju totali fil-plażma. Wara għoti orali fil-bnedmin, cabotegravir jiġi eliminat primarjament permezz tal-metaboliżmu; l-eliminazzjoni renali ta' cabotegravir mhux mibdul hija baxxa ( $< 1$ % tad-doża). Sebgha u erbghin fil-mija tad-doża orali totali titnehha bħala cabotegravir mhux mibdul fl-ippurgar. Mhuwix magħruf jekk dan kollu jew parti minnu huwix dovut għal sustanza attiva mhux assorbita jew l-eskrezzjoni biljari tal-konjugat glucuronide, li tista' tiġi ddegradata aktar biex jiġi fformat il-kompost ewlieni fil-lumen tal-imsaren. Cabotegravir ġie osservat li kien preżenti fil-kampjuni tal-bili duwodenali. Il-metabolit glucuronide kien ukoll preżenti f'xi whud mill-kampjuni tal-bili duwodenali, iżda mhux kollha. Sebgha u ghoxrin fil-mija tad-doża orali totali titnehha fl-awrina, primarjament bħala metabolit glucuronide (75% tar-radjuattività fl-awrina, 20% tad-doża totali).

Cabotegravir mhuwix inibitur klinikament rilevanti tal-enzimi u tat-trasportaturi li ġejjin: CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4, UGT1A1, UGT1A3, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9, UGT2B4, UGT2B7, UGT2B15, u UGT2B17, P-gp, BCRP, Pompa tal-esportazzjoni tal-melħ biljari (BSEP), OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3, trasportatur ta' estrużjoni ta' hafna mediċini u tossini (MATE) 1, MATE 2-K, proteina ta' reżistenza għal hafna mediċini (MRP) 2 jew MRP4.

### Eliminazzjoni

Il-half-life tal-fażi terminali apparenti medja ta' cabotegravir hija limitata bir-rata ta' assorbiment u hija stmata li hi minn 5.6 sa 11.5 ġimghat wara injezzjoni ta' doża waħda IM. Il-half-life apparenti ferm itwal meta mqabbel mal-għoti orali tirrifletti l-eliminazzjoni mis-sit tal-injezzjoni fiċ-ċirkolazzjoni sistemika. Is-CL/F apparenti kienet ta' 0.151 L/h.

### Linearità/nuqqas ta' linearità

L-esponiment għal CAB fil-plażma jizdied fi proporzjon jew ftit inqas minn fi proporzjon mad-doża wara injezzjoni IM waħda u ripetuta ta' doži li jvarjaw minn 100 sa 800 mg.

### Polimorfizmi

F'metaanalizi ta' provi f'indiviwi b'saħħithom u infettati bl-HIV, individwi infettati bl-HIV b'ġenotipi UGT1A1 li jagħtu metaboliżmu fqir ta' cabotegravir kellhom żieda medja ta' 1.2 darbiet fl-AUC, fis- $C_{max}$ , u fis- $C_{tau}$  ta' cabotegravir fi stat fiss wara għoti ta' injezzjoni li taħdem fit-tul meta mqabbel ma' individwi b'ġenotipi assoċjati ma' metaboliżmu normali permezz ta' UGT1A1. Dawn id-differenzi mhuwix meqjusa klinikament rilevanti. L-ebda aġġustament fid-doża mhu meħtieġ f'individwi b'polimorfizmi UGT1A1.

### Popolazzjonijiet speċjali ta' pazjenti

## Sess

Analizi farmakokinetika tal-popolazzjoni ma wriet l-ebda effett klinikament rilevanti tas-sess fuq l-esponiment ta' cabotegravir, għalhekk l-ebda aġġustament fid-doża mhu meħtieġ fuq il-baži tas-sess.

## Razza

Analizi tal-farmakokinetika tal-popolazzjoni ma wriet l-ebda effett klinikament rilevanti tar-razza fuq l-esponiment ta' cabotegravir, għalhekk l-ebda aġġustament fid-doża mhu meħtieġ fuq il-baži tar-razza.

## Indiċi tal-Massa tal-Ġisem (BMI)

Analizi farmakokinetika tal-popolazzjoni ma wriet l-ebda effett klinikament rilevanti tal-BMI fuq l-esponiment ta' cabotegravir, għalhekk l-ebda aġġustament fid-doża mhu meħtieġ fuq il-baži tal-BMI.

## Anzjani

Analizi farmakokinetika tal-popolazzjoni ta' cabotegravir ma wriet l-ebda effett klinikament rilevanti tal-età fuq l-esponiment ta' cabotegravir. Data farmakokinetika għal cabotegravir f'individwi ta' >65 sena hija limitata.

## Indeboliment tal-kliewi

Ma ġew osservati l-ebda differenzi farmakokinetiċi klinikament importanti bejn l-individwi b'indeboliment tal-kliewi sever (tnehhija tal-kreatinina  $\geq 15$  sa  $< 30$  mL/min u mhux fuq dijalizi) u l-individwi f'saħħithom korrispondenti. Mhu meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża għal pazjenti b'indeboliment tal-kliewi hafif, moderat jew sever (li ma jkunux fuq dijalizi). Cabotegravir ma ġiex studjat f'pazjenti fuq dijalizi.

## Indeboliment tal-fwied

Ma ġiet osservata l-ebda differenza farmakokinetika klinikament importanti bejn l-individwi b'indeboliment tal-fwied moderat u l-individwi b'saħħithom korrispondenti. M'hemmx bżonn ta' aġġustament fid-doża għal pazjenti b'indeboliment tal-fwied hafif sa moderat (Punteġġ Child-Pugh A jew B). L-effett ta' indeboliment tal-fwied sever (Punteġġ Child-Pugh C) fuq il-farmakokinetika ta' cabotegravir ma ġiex studjat.

## Popolazzjoni pedjatrika

Simulazzjonijiet farmakokinetiċi ta' popolazzjoni ma wrew l-ebda differenzi rilevanti kliniċi fl-esponiment bejn il-partecipanti adolexxenti (b'età tal-anqas ta' 12-il sena u li jiżnu 35 kg jew aktar) u l-partecipanti adulti infettati u mhux infettati b'HIV-1 mill-programm tal-iżvilupp ta' cabotegravir, għalhekk, ma huwa meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża għal adolexxenti li jiżnu  $\geq 35$  kg.

**Tabella 14 Parametri farmakokinetiċi wara cabotegravir mill-halq darba kuljum, u injezzjonijiet ġol-muskolu tal-bidu, ta' kull xahar, u ta' kontinwazzjoni kull xahrejn, f'partecipanti Adolexxenti b'Età ta' 12 sa anqas minn 18 il- sena ( $\geq 35$  kg)**

| Fażi tal-Għoti tad-Doża              | Reġimen tad-Dożaġġ      | Medja Ġeometrika (il-5, id-95 Persentajl) <sup>a</sup>                        |                                          |                                          |
|--------------------------------------|-------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------|------------------------------------------|
|                                      |                         | AUC <sub>(0-tau)</sub> <sup>b</sup><br>( $\mu\text{g}\cdot\text{siegha/mL}$ ) | C <sub>max</sub><br>( $\mu\text{g/mL}$ ) | C <sub>tau</sub><br>( $\mu\text{g/mL}$ ) |
| Introduzzjoni orali <sup>c</sup>     | 30 mg darba kuljum      | 203 (136, 320)                                                                | 11 (7.4, 16.6)                           | 6.4 (4.2, 10.5)                          |
| Injezzjoni tal-bidu <sup>d</sup>     | 600 mg IM Doża tal-Bidu | 2085 (1056, 4259)                                                             | 11 (7.4, 16.6)                           | 1.9 (0.80, 3.7)                          |
| Injezzjoni kull xahar <sup>e</sup>   | 400 mg IM Kull xahar    | 3416 (2303, 5109)                                                             | 5.7 (3.8, 8.9)                           | 4.2 (2.7, 6.5)                           |
| Injezzjoni kull xahrejn <sup>e</sup> | 600 mg IM Kull xahrejn  | 5184 (3511, 7677)                                                             | 5.1 (3.1, 8.2)                           | 2.5 (1.3, 4.2)                           |

<sup>a</sup> Il-valuri tal-parametri farmakokinetiċi (PK) kienu bbażati fuq stimi post-hoc individwali minn mudelli PK tal-popolazzjoni għal pazjenti kemm fil-popolazzjoni ta' adolexxenti infettati bl-HIV-1 (n=147) li jiżnu minn 35.2-98.5 kg kif ukoll fil-popolazzjoni ta' adolexxenti mhux infettati b'HIV-1 (n=62) li jiżnu minn 39.9–167 kg.

<sup>b</sup> tau huwa intervall tal-għoti tad-doża: 24 siegħa għall-għoti orali; xahar għall-injezzjoni tal-bidu u għall-injezzjonijiet IM ta' kull xahar u xahrejn għall-injezzjonijiet IM ta' sospensjoni għall-injezzjoni li terhi l-medicina bil-mod ta' kull xahrejn.

<sup>c</sup> Valuri tal-parametru farmakokinetiku ta' introduzzjoni orali jirrapprezentaw stat fiss.

<sup>d</sup> Il-valuri C<sub>max</sub> tal-injezzjoni inizjali jirriflettu primarjament l-għoti tad-doża orali minhabba li l-injezzjoni inizjali ngħatat fl-istess gurnata tal-ahħar doża orali; madankollu l-valuri AUC<sub>(0-tau)</sub> u C<sub>tau</sub> jirriflettu l-injezzjoni inizjali.

<sup>e</sup> Valuri tal-parametri farmakokinetiċi jirrapprezentaw stat fiss.

### 5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

#### Karċinoġenesi u mutaġenesi

Cabotegravir ma kienx mutaġeniku jew klastoġeniku meta ntużaw testijiet *in vitro* fil-batterji u fiċ-ċelluli tal-mammiferi kulturati, u f'assaġġ tal-mikronukleu tar-roditi *in vivo*. Cabotegravir ma kienx karċinoġeniku fi studji fit-tul fil-ġrieden u l-firien.

#### Studji tossikoloġiċi fuq is-sistema riproduttiva

Ma ġie osservat l-ebda effett fuq il-fertilità tal-irġiel jew tan-nisa f'firien li ġew trattati b'cabotegravir b'dożi orali sa 1,000 mg/kg/jum (>20 darba l-esponiment fil-bniedem bid-doża massima rakkomandata).

Fi studju dwar l-iżvilupp tal-embrijun u l-fetu, ma kienx hemm riżultati avversi fl-iżvilupp wara l-ġhoti orali ta' cabotegravir lil fniek tqal sa doża tossika materna ta' 2,000 mg/kg/jum (0.66 darba l-esponiment fil-bniedem bil-MRHD) jew lil firien tqal b'dożi sa 1,000 mg/kg/jum (>30 darba l-esponiment fil-bniedem bil-MRHD). Fil-firien, ġew osservati bidliet fit-tkabbir tal-fetu (tnaqqis fil-piż tal-ġisem) b'1,000 mg/kg/jum. Studji f'firien tqal urew li cabotegravir jgħaddi mill-plaċenta u jista' jinstab fit-tessut tal-fetu.

Fl-istudji ta' qabel u ta' wara t-twelid (PPN) tal-firien, b'mod riproduttibbli, cabotegravir ikkawża dewmien fil-bidu tal-ħlas, u zieda fin-numru ta' twelid mejjet u mwiet neonatali b'doża ta' 1,000 mg/kg/jum (>30 darba l-esponiment fil-bniedem bil-MRHD). Doża aktar baxxa ta' 5 mg/kg/jum (madwar 10 darbiet l-esponiment fil-bniedem bil-MRHD) cabotegravir ma kinitx assoċjata ma' dewmien fil-ħlas jew mortalità neonatali. Fi studji fuq il-fnien u l-firien ma kien hemm l-ebda effett fuq is-sopravivenza meta l-feti twieldu b'ċesarja. Minhabba l-proporzjon ta' esponiment, ir-rilevanza għall-bnedmin mhijiex magħrufa.

#### Effett tossiku minn dożi ripetuti

L-effett ta' trattament ta' kuljum fit-tul b'dożi għoljin ta' cabotegravir ġie evalwat fi studji ta' effett tossiku minn dożi ripetuti orali fil-firien (26 ġimgħa) u fix-xadini (39 ġimgħa). Ma kien hemm l-ebda effett avvers relatat mal-medicina fil-firien jew fix-xadini li nġataw cabotegravir mill-ħalq b'dożi sa 1,000 mg/kg/jum jew 500 mg/kg/jum, rispettivament.

Fi studju dwar it-tossicità fix-xadini ta' 14-il jum u 28 jum, ġew osservati effetti gastrointestinali (GI) (telf tal-piż tal-ġisem, emeži, ippurgar mahlul, u deidrazzjoni moderata sa severa) u dawn kienu r-riżultat tal-ġhoti tal-medicina lokali u mhux tat-tossicità sistemika.

Fi studju ta' 3 xhur fuq il-firien, meta cabotegravir inġata b'injezzjoni taħt il-ġilda (SC) kull xahar (sa 100 mg/kg/doża); injezzjoni IM kull xahar (sa 75 mg/kg/doża) jew injezzjoni SC kull ġimgħa (100 mg/kg/doża), ma kien hemm l-ebda effett avvers innutat u l-ebda tossicità għida fl-organi fil-mira (b'esponimenti ta' >30 darba l-esponiment fil-bniedem bil-MRHD ta' doża IM ta' 400 mg).

## 6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

### 6.1 Lista ta' eċċipjenti

Mannitol (E421)  
Polysorbate 20 (E432)  
Macrogol (E1521)  
Ilma għall-injezzjonijiet

### 6.2 Inkompatibbiltajiet

Fin-nuqqas ta' studji ta' kompatibbiltà, dan il-prodott mediċinali m'għandux jithallat ma' prodotti mediċinali oħrajn.

### 6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

### Kunjett mhux miftuh

3 snin

### Żmien kemm iddum tajba s-sospensjoni fis-siringa

L-istabbiltà kimika u fiżika waqt l-użu ntweriet għal sagħtejn f' temperatura ta' 25°C.

Ladarba s-sospensjoni tkun ingibdet fis-siringa, mill-aspett mikrobijoloġiku, il-prodott għandu jintuża immedjatement. Jekk ma jintużax immedjatement, il-hinijiet tal-ħażna waqt l-użu u l-kundizzjonijiet qabel l-użu huma r-responsabilità tal-utent.

## **6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna**

### Kunjett mhux miftuh

Dan il-prodott mediċinali m'għandux bżonn ħażna speċjali.  
Tagħmlux fil-friża.

### Sospensjoni fis-siringa

Għall-kundizzjonijiet għall-ħażna wara li l-prodott jinfetaħ għall-ewwel darba, ara sezzjoni 6.3.

## **6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm go fih u apparat speċjali għall-użu, għall-amministrazzjoni**

### 400 mg (kunnett ta' 2 mL)

Kunnett kannella tal-ħġieġ tat-tip I ta' 2 mL, b'tapp tal-lastku tal-bromobutyl u sigill griż tal-aluminju b'għatu flip-off tal-plastik griż skur.

Kull pakkett fih: kunnett 1 (400 mg), siringa gradwata 1 (sterili, li tintuża darba biss b'marki volumetriċi kull 0.2 mL), adapter 1 tal-kunnett u labra 1 għall-injezzjoni (0.65 mm, 38 mm [23 gauge, 1½ pulzier]).

### 600 mg (kunnett ta' 3mL)

Kunnett kannella tal-ħġieġ tat-tip I ta' 3 mL, b'tapp tal-lastku tal-bromobutyl u sigill griż tal-aluminju b'għatu flip-off tal-plastik orangjo.

Kull pakkett fih: kunnett 1 (600 mg), siringa gradwata 1, (sterili, li tintuża darba biss b'marki volumetriċi kull 0.2 mL), adapter 1 tal-kunnett u labra 1 għall-injezzjoni (0.65 mm, 38 mm [23 gauge, 1½ pulzier]).

## **6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġġar ieħor**

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

L-istruzzjonijiet kollha dwar l-użu u l-immaniġġar tal-injezzjoni ta' Vocabria huma pprovduti fil-fuljett ta' tagħrif (ara l-Istruzzjonijiet għall-Użu).

## **7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

ViiV Healthcare BV  
Van Asch van Wijckstraat 55H,  
3811 LP Amersfoort  
In-Netherlands

## **8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

## **9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI**

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 17 ta' Diċembru 2020

## **10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST**

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <https://www.ema.europa.eu>.

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa suġġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni għida dwar is-sigurtà. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrappurtaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata. Ara sezzjoni 4.8 dwar kif għandhom jiġu rappurtati reazzjonijiet avversi.

## 1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Vocabria 30 mg pilloli miksija b'rita

## 2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull pillola fiha cabotegravir sodium ekwivalenti għal 30 mg cabotegravir.

Eċċipjent b'effett magħruf

Kull pillola miksija b'rita fiha 155 mg lactose (bħala monohydrate).

Għal-lista shiħa ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

## 3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola miksija b'rita (pillola).

Pilloli miksija b'rita, bojod, ovali (madwar 8.0 mm b'14.3 mm), imnaqqxa b'"SV CTV" fuq naħa waħda.

## 4. TAGHRIF KLINIKU

### 4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Il-pilloli ta' Vocabria huma indikati flimkien ma' pilloli ta' rilpivirine għat-trattament għal żmien qasir tal-infezzjoni bil-Virus tal-Immunodeficienza Umana tip 1 (HIV-1) f'adulti u adolexxenti (b'età tal-anqas ta' 12-il sena u li jiżnu tal-anqas 35 kg) li huma soppressi viroloġikament (HIV-1 RNA <50 kopja/mL) fuq reġimen antiretrovirali stabbli mingħajr evidenza preżenti jew tal-passat ta' reżistenza virali għal, u l-ebda falliment viroloġiku minn qabel b'agenti tal-klassi tal-inibitur ta' reverse transcriptase mhux nukleoside (NNRTI, non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor) u tal-inibitur ta' integrase (INI, integrase inhibitor) (ara sezzjonijiet 4.2, 4.4 u 5.1) għal:

- Introduzzjoni orali biex tiġi evalwata t-tollerabilità ta' Vocabria u rilpivirine qabel l-ghoti tal-injezzjoni ta' cabotegravir li taħdem fit-tul flimkien ma' injezzjoni ta' rilpivirine li taħdem fit-tul.
- Terapija orali għal adulti u adolexxenti li se jitlew d-dożaġġ ippjanat b'injezzjoni ta' cabotegravir flimkien ma' injezzjoni ta' rilpivirine.

### 4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Vocabria għandu jingħata b'riċetta minn tobba esperjenzati fl-imaniġġjar ta' infezzjoni tal-HIV.

Il-pilloli ta' Vocabria huma indikati għat-trattament għal żmien qasir tal-HIV flimkien ma' pilloli ta' rilpivirine, għalhekk, l-informazzjoni dwar il-preskrizzjoni għall-pilloli ta' rilpivirine għandha tiġi kkonsultata għad-dożaġġ rakkomandat.

**Qabel jinbeda Vocabria, il-professjonisti tal-kura tas-saħħa għandhom jagħzlu b'attenzjoni pazjenti li jaqblu mal-iskedi ta' injezzjoni ta' kull xahar jew kull xahrejn mehtieġa u jagħtu parir lill-pazjenti dwar l-importanza li wiehed iżomm mal-viżti tad-dożaġġ skedati biex jgħinu jzommu s-soppressjoni virali u jnaqqsu r-riskju ta' rikaduta virali u l-iżvilupp potenzjali ta' reżistenza b'doži maqbuża (ara sezzjoni 4.4).**

Min qiegħed jieħu hsieb il-kura u l-pazjent jistgħu jiddeċiedu li jużaw il-pilloli Vocabria bħala introduzzjoni orali qabel ma tinbeda l-injezzjoni ta' cabotegravir sabiex tiġi evalwata t-tollerabilità għal cabotegravir (ara Tabella 1) jew jistgħu jipproċedu direttament għall-injezzjonijiet ta' cabotegravir (ara l-SmPC tal-injezzjoni ta' cabotegravir).

## Požoloġija

*Adulti u adolexxenti (b'età tal-anqas ta' 12-il sena u jiżnu tal-anqas 35 kg)*

### Introduzzjoni orali

Meta jintużaw bħala introduzzjoni orali, il-pilloli ta' Vocabria flimkien mal-pilloli ta' rilpivirine għandhom jittiehdu għal madwar xahar (mill-inqas 28 jum) biex tiġi vvalutata t-tollerabilità għal cabotegravir u rilpivirine (ara sezzjoni 4.4). Pillola waħda ta' Vocabria 30 mg għandha tittiehed ma' pillola waħda ta' rilpivirine 25 mg, darba kuljum.

**Tabella 1 Skeda tad-Dożaġġ Rakkomandat**

|                           | <b>INTRODUZZJONI ORALI</b> |
|---------------------------|----------------------------|
| <b>Prodott Mediċinali</b> | <b>Matul xahar 1</b>       |
| Vocabria                  | 30 mg darba kuljum         |
| Rilpivirine               | 25 mg darba kuljum         |

### Dożaġġ orali għal injezzjonijiet maqbuża ta' cabotegravir.

Jekk pazjent jipplanja li jaqbeż viżta skedata għall-injezzjoni b'aktar minn 7 ijiem, it-terapija orali (pillola waħda ta' Vocabria 30 mg u pillola waħda ta' rilpivirine 25 mg darba kuljum) tista' tintuża biex tissostitwixxi sa 2 viżti konsekuttivi għall-injezzjoni kull xahar jew viżta waħda għall-injezzjoni kull xahrejn. It-tagħrif disponibbli huwa limitat fl-użu ta' medikazzjoni orali bejn injezzjoni u oħra b'terapiji antiretrovirali (ART- *antiretroviral therapy*) oħra kompletament soppressivi (l-aktar dawk abbażi ta' INI), ara sezzjoni 5.1. Għat-terapija orali ta' aktar minn xahrejn, huwa rrakkomandat reġimen orali alternattiv.

L-ewwel doża ta' terapija orali għandha tittiehed xahar (+/- 7 ijiem) wara l-aħħar doži ta' injezzjoni ta' cabotegravir u rilpivirine għal pazjenti li jkun qed jingħataw injezzjonijiet kull xahar. Għall-pazjenti li jkun qed jingħataw injezzjonijiet kull xahrejn, l-ewwel doża ta' terapija orali għandha tittiehed xahrejn (+/- 7 ijiem) wara d-doži tal-aħħar injezzjoni ta' cabotegravir u rilpivirine. Id-dożaġġ għall-injezzjoni għandu jtkompla fil-jum meta d-dożaġġ orali jkun lest.

### Doži maqbuża

Jekk il-pazjent jaqbeż doża ta' pilloli ta' Vocabria, il-pazjent għandu jieħu d-doża maqbuża malajr kemm jista' jkun, sakemm id-doża li jmiss ma tkunx trid tittiehed fi żmien 12-il siegħa. Jekk id-doża li jmiss tkun trid tittiehed fi żmien 12-il siegħa, il-pazjent għandu ma jhux id-doża maqbuża u semplicement ikompli l-iskeda ta' dożaġġ tas-soltu.

Jekk pazjent jirremetti fi żmien 4 sigħat minn meta jkun ha l-pilloli ta' Vocabria, għandha tittiehed pillola oħra ta' Vocabria. Jekk pazjent jirremetti iktar minn 4 sigħat wara li jkun ha l-pilloli ta' Vocabria, il-pazjent m'għandux bżonn jieħu doża oħra ta' Vocabria sad-doża regolari skedata li jmiss.

### Anzjani

L-ebda aġġustament fid-doża mhux meħtieġ f'pazjenti anzjani. Hemm *data* limitata disponibbli dwar l-użu ta' cabotegravir f'pazjenti li għandhom 65 sena jew aktar (ara sezzjoni 5.2).

### Indeboliment tal-kliwi

L-ebda aġġustament tad-dożaġġ mhux meħtieġ għal pazjenti b'indeboliment tal-kliwi hafif (tneħħija tal-kreatinina  $\geq 60$  sa  $< 90$  mL/min), moderat (tneħħija tal-kreatinina  $\geq 30$  sa  $< 60$  mL/min) jew sever (tneħħija tal-kreatinina  $\geq 15$  sa  $< 30$  mL/min u mhux fuq dijalizi [ara sezzjoni 5.2]). Cabotegravir ma ġiex studjat f'pazjenti b'mard tal-kliwi tal-aħħar stadju fuq terapija ta' sostituzzjoni tal-kliwi. Minhabba li cabotegravir jehel aktar minn 99 % mal-proteini, id-dijalizi mhix mistennija li tbidel l-esponimenti għal cabotegravir. Jekk jingħata lil pazjent li jkun fuq terapija ta' sostituzzjoni tal-kliwi, cabotegravir għandu jintuża b'kawtela.

### Indeboliment tal-fwied

L-ebda aġġustament tad-dożaġġ mhux meħtieġ għal pazjenti b'indeboliment tal-fwied hafif jew moderat (punteġġ Child-Pugh A jew B). Cabotegravir ma ġiex studjat f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied sever (punteġġ Child-Pugh C [ara sezzjoni 5.2]).

Jekk jinghata lil pazjent b'indeboliment tal-fwied sever, cabotegravir għandu jintuża b'kawtela.

#### *Popolazzjoni pedjatrika*

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Vocabria fit-tfal li għandhom inqas minn 12-il sena u adolexxenti li jiżnu anqas minn 35 kg ma għewx determinati s'issa. L-ebda *data* mhi disponibbli.

#### Metodu ta' kif għandu jinghata

Użu orali.

Il-pilloli ta' Vocabria jistgħu jittiehdu mal-ikel jew fuq stonku vojta. Meta jittiehdu fl-istess hin mal-pilloli ta' rilpivirine, il-pilloli ta' Vocabria għandhom jittiehdu mal-ikel.

### **4.3 Kontraindikazzjonijiet**

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1.

L-użu konkometanti ma' rifampicin, rifapentine, carbamazepine, oxcarbazepine, phenytoin jew phenobarbital (ara sezzjoni 4.5).

### **4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu**

#### Fatturi tal-linja bażi assoċjati ma' falliment viroloġiku

Qabel jinbeda r-reġimen, għandu jiġi kkunsidrat li l-analiżi multivarjabbli tindika li kombinazzjoni ta' mill-inqas 2 mill-fatturi tal-linja bażi li ġejjin jistgħu jkunu assoċjati ma' riskju miżjud ta' falliment viroloġiku: mutazzjonijiet ta' reżistenza għal rilpivirine arkivjati, sottotip tal-HIV-1 A6/A1, jew BMI  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>. *Data* disponibbli tissuggerixxi li falliment viroloġiku jsehh aktar spiss meta dawn il-pazjenti jiġu ttrattati skont l-iskeda ta' dożaġġ ta' kull xahrejn meta mqabbel ma' skeda ta' dożaġġ ta' kull xahar. F'pazjenti bi storja ta' trattament mhux kompluta jew incerta, mingħajr analiżi ta' reżistenza qabel it-trattament, hija ġġustifikata l-kawtela fil-preżenza ta' jew BMI  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> jew sottop tal-HIV-1 A6/A1 (ara sezzjoni 5.1)

#### Reazzjonijiet avversi tal-ġilda severi (SCARs)

Ir-reazzjonijiet avversi severi fil-ġilda, is-sindromu ta' Stevens-Johnson (SJS) u nekroliżi epidermali tossika (TEN), li jistgħu jkunu ta' theddida għall-ħajja jew fatali, ġew irrappurtati b'mod rari hafna f'assoċjazzjoni mat-trattament b' cabotegravir.

Fil-hin tal-preskrizzjoni, il-pazjenti għandhom jiġu avżati dwar is-sinjali u s-sintomi u mmonitorjati mill-qrib għal reazzjonijiet tal-ġilda. Jekk jidhru sinjali u sintomi li jissuggerixxu dawn ir-reazzjonijiet, cabotegravir għandu jiġi rtirat immedjatament u għandha tiġi kkunsidrata forma alternattiva ta' PrEP (kif xieraq). Jekk il-pazjent żviluppa reazzjoni serja bħal SJS jew TEN bl-użu ta' cabotegravir, it-trattament b'cabotegravir m'għandux jerġa' jinbeda f'dan il-pazjent fl-ebda hin.

#### Reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva

Reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva ġew irrappurtati b'rabta ma' inibituri tal-integrasi inkluż cabotegravir. Dawn ir-reazzjonijiet kienu kkaratterizzati minn raxx, sejbiet kostituzzjonali u xi kultant disfunzjoni tal-organi, inkluż ħsara fil-fwied. Vocabria u prodotti mediċinali ssuspettati oħra għandhom jitwaqqfu immedjatament, jekk jiżviluppaw sinjali jew sintomi ta' sensittività eċċessiva (inkluż, iżda mhux biss, raxx sever, jew raxx flimkien ma' deni, telqa ġenerali, għeja, uġiġ fil-muskoli jew fil-ġogi, infafet, leżjonijiet orali, konguntivite, edema fil-wieċ, epatite, esinofilja jew anġjoedema). L-istat kliniku, inkluż l-amminotransferazi tal-fwied għandhom jiġu mmonitorjati u għandha tinbeda terapija xierqa (Ara sezzjonijiet 4.2, 4.8 u 5.1).

#### Epatossicità

L-epatossicità ġiet irrappurtata f'numru limitat ta' pazjenti li kienu qed jirċievu Vocabria bi jew mingħajr mard tal-fwied preeżistenti magħruf (ara sezzjoni 4.8). It-teħid ta' cabotegravir b'mod orali bħala introduzzjoni ġie użat fl-istudji kliniċi sabiex jgħin fl-identifikazzjoni ta' pazjenti li jistgħu jkunu f'riskju ta' epatotossicità.

Il-monitoraġġ tal-kimiċi tal-fwied huwa rakkomandat u t-trattament b'Vocabria għandu jitwaqqaf jekk tiġi suspettata epatotossicità.

### Koinfezzjoni b'HBV/HCV

Pazjenti b'koinfezzjoni tal-epatite B kienu esklużi mill-istudji b'Vocabria. Mhuwiex irrakkomandat li Vocabria jinbeda f'pazjenti b'koinfezzjoni tal-epatite B. It-tobba għandhom jirreferu għal-linji gwida tat-trattament attwali għall-immaniġġjar tal-infezzjoni tal-HIV f'pazjenti li huma koinfettati bil-virus tal-epatite B. Hemm *data* limitata disponibbli f'pazjenti b'koinfezzjoni tal-epatite C. Huwa rakkomandat monitoraġġ tal-funzjoni tal-fwied f'pazjenti b'koinfezzjoni ta' epatite C.

### Interazzjonijiet ma' prodotti mediċinali

Wiehded għandu joqgħod attent meta jippreskrivi injezzjoni ta' Vocabria ma' prodotti mediċinali li jistgħu jnaqqsu l-esponiment tagħha (ara sezzjoni 4.5).

Huwa rakkomandat li antaċidi li fihom katjon polivalenti jittiehdu mill-inqas sagħtejn qabel u 4 sigħat wara li jittiehdu l-pilloli ta' Vocabria (ara sezzjoni 4.5).

### Sindrome ta' riattivazzjoni tal-immunità

F'pazjenti infettati bl-HIV b'defiċjenza immuni severa fil-mument tal-istituzzjoni ta' terapija kombinata (CART), tista' tirriżulta reazzjoni infjammatorja għal patoġeni opportunistiċi asintomatiċi jew residwi u din tista' tikkawna kundizzjonijiet kliniċi serji, jew aggravar tas-sintomi. Tipikament, reazzjonijiet bħal dawn ġew osservati fi żmien l-ewwel ftit ġimgħat jew xhur tal-bidu ta' CART. Eżempji rilevanti huma retinite taċ-ċitomegalovirus, infezzjonijiet mikobatterjali ġeneralizzati u/jew fokali, u pulmonite tat-tip *Pneumocystis jirovecii*. Kull sintomu infjammatorju għandu jiġi evalwat, u għandu jinbeda trattament meta jkun hemm bżonn. Disturbi awtoimmuni (bħall-marda ta' Graves u l-epatite awtoimmuni) ġew irrappurtati wkoll li jsejtnu fl-isfond ta' rikostituzzjoni immuni; madanakollu, iż-żmien irrappurtat għall-bidu tagħhom hu aktar varjabbli u dawn l-avvenimenti jistgħu jsejtnu hafna xhur wara l-bidu tat-trattament.

### Infezzjonijiet opportunistiċi

Il-pazjenti għandhom jiġu avżati li Vocabria jew kwalunkwe terapija antiretrovirali oħra ma tikkurax infezzjoni tal-HIV u li xorta waħda jistgħu jiżviluppaw infezzjonijiet opportunistiċi u kumplikazzjonijiet oħra ta' infezzjoni tal-HIV. Għalhekk, il-pazjenti għandhom jibqgħu taħt osservazzjoni klinika mill-qrib minn tobbja esperjenzati fit-trattament ta' dan il-mard tal-HIV assoċjat.

Il-pazjenti bi problemi ereditarji rari ta' intolleranza għall-galattożju, defiċjenza ta' lactase totali jew assorbiment hażin ta' glukozjugalattożju m'għandhomx jieħdu din il-mediċina.

Eċċipjenti

Dan il-prodott mediċinali fih inqas minn 1 mmol ta' sodium (23 mg) għal kull pillola, jiġifieri huwa essenzjalment "mingħajr sodium".

## **4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni**

Il-pilloli ta' Vocabria, flimkien mal-pilloli ta' rilpivirine, huma indikati għat-trattament tal-HIV-1, għalhekk, l-informazzjoni dwar il-preskrizzjoni għall-pilloli ta' rilpivirine għandha tiġi kkonsultata għall-interazzjonijiet assoċjati.

### Effett ta' aġenti oħra fuq il-farmakokinetika ta' cabotegravir

Cabotegravir jiġi metabolizzat primarjament minn uridine diphosphate glucuronosyl transferase (UGT) 1A1 u f'livell inqas minn UGT1A9. Prodotti mediċinali li huma indutturi qawwija ta' UGT1A1 jew UGT1A9 huma mistennija li jnaqqsu l-konċentrazzjonijiet ta' cabotegravir fil-plażma li jwassal għal nuqqas ta' effikaċja (ara sezzjoni 4.3 u tabella 2 hawn taht). F'metabolizzaturi żgħira ta' UGT1A1, li jirrappreżentaw inibizzjoni klinika massima ta' UGT1A1, il-medja tal-AUC, tas- $C_{max}$  u tas- $C_{tau}$  ta' cabotegravir orali żdiedet b'sa 1.5 darbiet. L-impatt ta' inibitur UGT1A1 jista' jkun ftit aktar qawwi, madankollu, meta jiġu kkunsidrati l-margini tas-sigurtà ta' cabotegravir, din iż-

żieda mhix mistennija li tkun klinikament rilevanti. Għalhekk, fil-preżenza ta' inibituri ta' UGT1A1 (eż. atazanavir, erlotinib, sorafenib), l-ebda aġġustament fid-doża għal Vocabria mhu rrakkomandat.

Cabotegravir huwa substrat ta' P-glikoproteina (P-gp) u l-proteina tar-reżistenza tal-kanċer tas-sider (BCRP), madanakollu, minhabba l-permeabilità għolja tiegħu, mhi mistennija l-ebda bidla fl-assorbiment meta jingħata flimkien ma' inibituri ta' P-gp jew BCRP.

#### L-effett ta' cabotegravir fuq il-farmakokinetika ta' prodotti mediċinali oħra

*In vivo*, cabotegravir ma kellux effett fuq midazolam, sonda taċ-ċiklotromu P450 (CYP) 3A4. *In vitro*, cabotegravir ma induciex CYP1A2, CYP2B6 jew CYP3A4.

*In vitro*, cabotegravir inibixxa t-trasportaturi tal-anjoni organiċi (OAT) 1 ( $IC_{50}=0.81 \mu M$ ) u OAT3 ( $IC_{50}=0.41 \mu M$ ). Għalhekk, huwa rakkomandat li wieħed joqgħod attent meta jingħata ma' mediċini substrati ta' OAT1/3 li għandhom indiċi terapewtiku dejjaq (eż. methotrexate).

Abbażi tal-profil ta' interazzjoni mediċinali *in vitro* u kliniku, cabotegravir mhux mistenni li jbidel il-konċentrazzjonijiet ta' medikazzjonijiet antiretrovirali oħra li jinkludu inibituri tal-protease, inibituri tat-traskriptazi inversa tan-nukleosid, inibituri tat-traskriptazi inversa mhux tan-nukleosid, inibituri tal-integrace, inibituri tad-dhul u ibalizumab.

Id-*data* dwar l-interazzjoni mediċinali pprovduta f'Tabella 2 tinkiseb minn studji b'cabotegravir orali (żieda hija indikata bħala “↑”, tnaqqis bħala “↓”, l-ebda bidla bħala “↔”, erja taht il-kurva tal-konċentrazzjoni kontra ż-żmien bħala “AUC”, konċentrazzjoni massima osservata bħala “ $C_{max}$ ”, konċentrazzjoni fl-aħħar tal-intervall tad-doża għal bħala “ $C_{\tau}$ ”).

**Tabella 2 Interazzjonijiet Mediċinali**

| Prodotti mediċinali skont iż-żoni terapewtiċi                     | Interazzjoni Bidla medja ġeometrika (%)                                                                                                 | Rakkomandazzjonijiet dwar l-ghoti flimkien                                                                                                                                                        |
|-------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>Prodotti mediċinali Antivirali tal-HIV-1</i>                   |                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                   |
| Inibitur tat-Traskriptazi Inversa Mhux tan-nukleosid: Etravirine  | Cabotegravir ↔<br>AUC ↑ 1%<br>$C_{max}$ ↑ 4%<br>$C_{\tau}$ ↔ 0%                                                                         | Etravirine ma biddilx b'mod sinifikanti l-konċentrazzjoni ta' cabotegravir fil-plażma. Mhu meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża tal-pilloli ta' Vocabria.                                          |
| Inibitur tat-Traskriptazi Inversa Mhux tan-nukleosid: Rilpivirine | Cabotegravir ↔<br>AUC ↑ 12%<br>$C_{max}$ ↑ 5%<br>$C_{\tau}$ ↑ 14%<br><br>Rilpivirine ↔<br>AUC ↓ 1%<br>$C_{max}$ ↓ 4%<br>$C_{\tau}$ ↓ 8% | Rilpivirine ma biddilx b'mod sinifikanti l-konċentrazzjoni ta' cabotegravir fil-plażma. L-ebda aġġustament mhu meħtieġ fid-doża tal-pilloli ta' Vocabria meta jingħataw flimkien ma' rilpivirine. |
| <i>Prodotti antikonvulsivi</i>                                    |                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                   |
| Carbamazepine<br>Oxcarbazepine<br>Phenytoin<br>Phenobarbital      | Cabotegravir ↓                                                                                                                          | Indutturi metabolici jistgħu jnaqqsu b'mod sinifikanti l-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' cabotegravir, l-użu konkomitanti huwa kontra-indikat (ara sezzjoni 4.3).                              |

|                                               |                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|-----------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>Antaċidi</i>                               |                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| Antaċidi (eż. manjeżju, aluminju, jew kalċju) | Cabotegravir ↓                                                                                                                             | L-ghoti flimkien ta' supplimenti ta' antaċidu ghandu l-potenzjal li jnaqqas l-assorbiment orali ta' cabotegravir u ma ġiex studjat. Prodotti ta' antaċidi li fihom katjoni polivalenti huma rakkomandati li jingħataw mill-inqas sagħtejn qabel jew 4 sigħat wara Vocabria orali (ara sezzjoni 4.4).                                                       |
| <i>Antimikobatterjali</i>                     |                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| Rifampicin                                    | Cabotegravir ↓<br>AUC ↓ 59%<br>C <sub>max</sub> ↓ 6%                                                                                       | Rifampicin naqqas b'mod sinifikanti l-konċentrazzjoni ta' cabotegravir fil-plażma li x'aktarx jirriżulta f'telf tal-effett terapewtiku. Ir-rakkomandazzjonijiet dwar id-dożaġġ għall-ghoti flimkien ta' Vocabria ma' rifampicin għadhom ma ġewx stabbiliti u l-ghoti flimkien ta' Vocabria flimkien ma' rifampicin huwa kontraindikati (ara sezzjoni 4.3). |
| Rifapentine                                   | Cabotegravir ↓                                                                                                                             | Rifapentine jista' jnaqqas b'mod sinifikanti l-konċentrazzjonijiet ta' cabotegravir fil-plażma, l-użu fl-istess ħin huwa kontraindikati (ara sezzjoni 4.3).                                                                                                                                                                                                |
| Rifabutin                                     | Cabotegravir ↓<br>AUC ↓ 21%<br>C <sub>max</sub> ↓ 17%<br>C <sub>τ</sub> ↓ 8%                                                               | Rifabutin ma biddilx b'mod sinifikanti l-konċentrazzjoni konċentrazzjonijiet ta' cabotegravir fil-plażma. L-ebda aġġustament fid-doża mhu mehtieg.<br>Qabel ma tinbeda t-terapija orali b'cabotegravir, l-informazzjoni dwar il-preskrizzjoni għall-injezzjoni ta' cabotegravir għandha tiġi kkonsultata fir-rigward tal-użu flimkien ma' rifabutin.       |
| <i>Kontraċettivi Orali</i>                    |                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| Ethinyl estradiol (EE) u levonorgestrel (LNG) | EE ↔<br>AUC ↑ 2%<br>C <sub>max</sub> ↓ 8%<br>C <sub>τ</sub> ↔ 0%<br><br>LNG ↔<br>AUC ↑ 12%<br>C <sub>max</sub> ↑ 5%<br>C <sub>τ</sub> ↑ 7% | Cabotegravir ma biddilx b'mod sinifikanti l-konċentrazzjonijiet ta' ethinyl estradiol u levonorgestrel fil-plażma b'mod klinikament rilevanti. Mhu mehtieg ebda aġġustament fid-doża ta' kontraċettivi orali meta jingħataw flimkien mal-pilloli ta' Vocabria.                                                                                             |

## 4.6 Fertilità, tqala u treddigh

### Tqala

Hemm dejta limitata dwar l-użu ta' cabotegravir f'nisa tqal. L-effett ta' Vocabria fuq it-tqala fil-bniedem mhuwiex magħruf.

Cabotegravir ma kienx teratogeniku meta ġie studjat f'firien u fniek tqal iżda, esponimenti oghla mid-doża terapewtika wrew tossiċità riproduttiva fl-annimali (ara sezzjoni 5.3). Ir-relevanza għat-tqala fil-bniedem mhijiex magħrufa.

Il-pilloli ta' Vocabria m'għandhomx jintużaw waqt it-tqala hlief jekk il-benefiċċju mistenni jiġġustifika r-riskju potenzjali għall-fetu.

### Treddigh

Huwa mistenni li cabotegravir jiġi eliminat wkoll fil-halib tas-sider tal-bniedem skont *data* fl-annimali, għalkemm dan ma ġiex ikkonfermat fil-bniedem.

Huwa rrakkomandat li nisa li qed jgħixu bl-HIV ma jreddgħux lit-trabi tagħhom sabiex jevitaw it-trażmissjoni tal-HIV.

## Fertilità

M'hemmx dejta dwar l-effetti ta' cabotegravir fuq il-fertilità tal-irġiel u tan-nisa. Studji f'animali ma jindikaw ebda effett ta' cabotegravir fuq il-fertilità tal-irġiel u tan-nisa (ara sezzjoni 5.3).

### **4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni**

Il-pazjenti għandhom jiġu infurmati li kien irrappurtat sturdament, għeja u nġhas waqt it-trattament b'Vocabria. Wiehed għandu jzomm f'moħħu l-istat kliniku tal-pazjent u l-profil tar-reazzjonijiet avversi ta' Vocabria meta tiġi kkunsidrata l-hila tal-pazjent biex issuq jew ihaddem magni.

### **4.8 Effetti mhux mixtieqa**

#### Sommarju tal-profil tas-sigurtà

L-aktar reazzjonijiet avversi (ARs) irrappurtati b'mod frekwenti mill-istudji ta' dożaġġ ta' kull xahar kienu uġiġħ ta' ras (sa 12%) u deni<sup>4</sup> (10%).

L-aktar ARs irrappurtati b'mod frekwenti, ikkunsidrati mill-investigatur bħala relatati b'mod kawżali, minn dożaġġ kull xahrejn f'ATLAS-2M kienu uġiġħ ta' ras (7%) u deni<sup>4</sup> (7%).

L-SCARs SJS u TEN ġew irrappurtati f'assoċjazzjoni mat-trattament b' cabotegravir (ara sezzjoni 4.4).

#### Lista f'tabella ta' reazzjonijiet avversi

L-ARs identifikati għal cabotegravir u rilpivirine huma elenkati f'Tabella 3 skont is-sistema tal-klassifika tal-organi tal-ġisem u l-frekwenza. Il-frekwenzi huma ddefiniti bħala komuni ħafna ( $\geq 1/10$ ), komuni ( $\geq 1/100$  sa  $< 1/10$ ), mhux komuni ( $\geq 1/1000$  sa  $< 1/100$ ), rari ( $\geq 1/10000$  sa  $< 1/1000$ ), rari ħafna ( $< 1/10000$ ).

**Tabella 3 Sommarju f'tabella tar-reazzjonijiet avversi<sup>1</sup>**

| <b>Sistema tal-Klassifika tal-Organi MedDRA (SOC)</b> | <b>Kategorija ta' Frekwenza</b> | <b>ARs għal reġimen ta' Vocabria + rilpivirine</b>                                                                        |
|-------------------------------------------------------|---------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Disturbi fis-sistema immuni                           | Mhux komuni                     | Sensittività eċċessiva*                                                                                                   |
| Disturbi psikjatriċi                                  | Komuni                          | Dipressjoni<br>Ansjetà<br>Ħolm anormali<br>Insomnja                                                                       |
|                                                       | Mhux komuni                     | Tentattiv ta' suwiċidju, Ħsibijiet suwiċidali (speċjalment f'pazjenti li diġà kellhom passat mediku ta' mard psikjatriku) |
| Disturbi fis-sistema nervuża                          | Komuni ħafna                    | Uġiġħ ta' ras                                                                                                             |
|                                                       | Komuni                          | Sturdament                                                                                                                |
|                                                       | Mhux komuni                     | Nġhas<br>Reazzjonijiet vażovagali (b'rispons għall-injezzjonijiet)                                                        |
| Disturbi gastro-intestinali                           | Komuni                          | Nawsja<br>Rimettar<br>Uġiġħ addominali <sup>2</sup><br>Gass<br>Dijarea                                                    |
| Disturbi fil-fwied u fil-marrara                      | Mhux komuni                     | Epatotossicità                                                                                                            |
|                                                       | Komuni                          | Raxx <sup>3</sup>                                                                                                         |

|                                                        |              |                                                                                                                             |
|--------------------------------------------------------|--------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda     | Mhux komuni  | Urtikarja*<br>Angjoedima*                                                                                                   |
|                                                        | Rari ħafna   | Sindromu Stevens-Johnson*, nekroliżi epidermali tossika*                                                                    |
| Disturbi muskolu-skelettriċi u tat-tessuti konnettivi  | Komuni       | Mijaġġija                                                                                                                   |
| Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata | Komuni ħafna | Reazzjonijiet fis-sit tal-injezzjoni (uġiġh u skumdità, formazzjoni ta' għoqod, indurazzjoni)<br>Deni <sup>4</sup>          |
|                                                        | Komuni       | Reazzjonijiet fis-sit tal-injezzjoni (nefha, eritema, ħakk, tbengil, shana, ematoma)<br>Gheja<br>Astenija<br>Telqa ġenerali |
|                                                        | Mhux komuni  | Reazzjonijiet fis-sit tal-injezzjoni (ċellulite, axxess, anestesia, emorraġija, telf tal-kulur)                             |
| Investigazzjonijiet                                    | Komuni       | Żieda fil-piż                                                                                                               |
|                                                        | Mhux komuni  | Żieda fit-transaminase<br>Żieda fil-bilirubina fid-demem                                                                    |

<sup>1</sup> Il-frekwenza tal-ARs identifikati hija bbażata fuq l-okkorrenzi rrapportati kollha tal-avvenimenti u mhix limitata għal dawk li huma tal-inqas ikkunsidrati bħala possibbilment relatati mill-investigatur.

<sup>2</sup> Uġiġh addominali jinkludi t-terminu ppreferut tal-MedDRA miġbur flimkien li ġej: uġiġh fin-naha ta' fuq tal-addome.

<sup>3</sup> Raxx jinkludi t-termini ppreferuti tal-MedDRA miġbura flimkien li ġejjin: raxx, raxx eritematuż, raxx ġeneralizzat, raxx makulari, raxx makulopapulari, raxx morbilliform, raxx papulari, raxx pruritu.

<sup>4</sup> Deni jinkludi t-termini ppreferuti tal-MedDRA miġbura flimkien li ġejjin: thoss is-shana, żieda fit-temperatura tal-ġisem.

\* Jekk jogħġbok irreferi għal sezzjoni 4.4.

Il-profil ta' sigurtà in ġenerali f'Ġimgha 96 u Ġimgha 124 fl-istudju FLAIR kien konsistenti ma dak osservat f'Ġimgha 48, fejn ma ġew identifikati ebda kwistjonijiet godda ta' sigurtà. Fil-fażi t'estensjoni tal-istudju FLAIR, li l-iskeda CAB LA + RPV LA nbdiet b'Dirett għall-Injezzjoni ma identifikat ebda kwistjonijiet godda ta' sigurtà relatat mal-fatt li thalliet barra l-fażi t'introduzzjoni b'mod orali (ara sezzjoni 5.1).

#### Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

##### *Żieda fil-piż*

Fil-punt ta' żmien ta' Ġimgha 48, l-individwi fl-istudju FLAIR u ATLAS, li rċiew Vocabria flimkien ma' rilpivirine kisbu medjan ta' 1.5 kg fil-piż; l-individwi li komplew fuq it-terapija antiretrovirali attwali (CAR) tagħhom kisbu medjan ta' 1.0 kg (analizi miġbura). Fl-istudji individwali FLAIR u ATLAS, il-medjan taż-żidiet fil-piż fil-fergħat ta' Vocabria flimkien ma' rilpivirine kien ta' 1.3 kg u 1.8 kg rispettivament, meta mqabbel ma' 1.5 kg u 0.3 kg fil-fergħat ta' CAR.

Fil-punt ta' żmien ta' ġimgha 48, f'ATLAS-2M iż-żieda medjana fil-piż kemm fil-fergħa ta' dożaġġ ta' kull xahar kif ukoll ta' kull xahrejn ta' Vocabria u rilpivirine kienet ta' 1.0 kg.

##### *Bidliet fil-kimiċi tal-laboratorju*

Żidiet żgħar u mhux progressivi fil-bilirubina totali (mingħajr suffeġra klinika) ġew osservati bit-trattament b'Vocabria flimkien ma' rilpivirine. Dawn il-bidliet mhumex meqjusa klinikament rilevanti peress li x'aktarx jirriflettu l-kompetizzjoni bejn cabotegravir u bilirubina mhux konjugata għal mogħdija ta' tnehhija komuni (UGT1A1).

Livelli għoljin ta' transaminases (ALT/AST) ġew osservati f'individwi li kienu qed jirċiewu Vocabria flimkien ma' rilpivirine matul l-istudji kliniċi. Dawn iż-żidiet kienu primarjament attribwiti għal epatite virali akuta. Ftit individwi fuq terapija orali kellhom żidiet fit-transaminase attribwiti għal suspett ta' epatotossicità relatata mal-medicina; dawn il-bidliet kienu reversibbli mat-twaqqif tat-trattament (ara sezzjoni 4.4).

Ġew osservati żidiet fil-lipazi waqt il-provi kliniċi b'Vocabria u rilpivirine; żidiet fil-lipazi ta' Grad 3 u 4 sehhew b'incidenza oghla b'Vocabria u rilpivirine meta mqabbel ma' CAR. Dawn iż-żidiet kienu ġeneralment asintomatiċi u

ma wasslux għat-twaqqif ta' Vocabria u rilpivirine. Għe rrapportat każ wiehed ta' pankreatite fatali b'lipaži ta' Grad 4 u fatturi ta' konfużjoni (inkluż storja ta' panrekatite) fl-istudju ATLAS-2M, li fih ma setgħetx tiġi eskluża l-kawżalità għar-reġimen tal-injezzjoni.

### Popolazzjoni pedjatrika

Abbaži ta' *data* mill-analiżi tal-ġimġha 16 (Koorti 1C, n=30) u l-ġimġha 24 (Koorti 2, n=144) tal-istudju MOCHA (IMPAACT 2017), ma għe identifikat l-ebda tħassib ġdid dwar is-sigurtà f'adolesxenti (b'età tal-anqas ta' 12-il sena u li jiżnu 35 kg jew aktar) meta mqabbel mal-profil ta' sigurtà stabbilit fl-adulti.

### Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrapportati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imnizzla f' [Appendiċi V\\*](#).

## **4.9 Doża eċċessiva**

M'hemm l-ebda trattament speċifiku għal doża eċċessiva ta' Vocabria. Jekk isseħħ doża eċċessiva, il-pazjent għandu jiġi ttrattat b'appoġġ b'monitoraġġ xieraq kif meħtieġ.

Cabotegravir huwa magħruf li jehel hafna mal-proteini fil-plażma; għalhekk, id-dijaliżi x'aktarx li ma tkunx ta' għajjnuna fit-tnehhija tal-prodott mediċinali mill-ġisem.

## **5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI**

### **5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi**

Kategorija farmakoterapewtika: Antivirali għal użu sistemiku, inibitur tal-integrase, Kodiċi ATC: J05AJ04

### Mekkaniżmu ta' azzjoni

Cabotegravir jinibixxi l-integrase tal-HIV billi jehel mas-sit attiv tal-integrase u jimblokka l-pass tat-trasferiment tar-razza tal-integrazzjoni ta' deoxyribonucleic acid (DNA) retrovirali li huwa essenzjali għaċ-ċiklu ta' replikazzjoni tal-HIV.

### Effetti farmakodinamiċi

#### *Attività antivirali fil-koltura taċ-ċelluli*

Cabotegravir wera attività antivirali kontra razez tal-laboratorju ta' HIV-1 tat-tip selvaġġ b'konċentrazzjoni medja ta' cabotegravir meħtieġa biex titnaqqas ir-replikazzjoni virali b'valuri ta' 50 fil-mija ( $EC_{50}$ ) ta' 0.22 nM f'ċelluli mononukleari tad-demem periferali (PBMCs), 0.74 nM f'ċelluli 293T u 0.57 nM f'ċelluli MT-4. Cabotegravir wera attività antivirali fil-koltura taċ-ċelluli kontra għadd ta' 24 iżolat kliniku tal-HIV-1 (tlieta f'kull grupp ta' M clades A, B, C, D, E, F, u G, u 3 fil-grupp O) b'valuri  $EC_{50}$  li jvarjaw minn 0.02 nM sa 1.06 nM għall-HIV-1. Il-valuri  $EC_{50}$  ta' cabotegravir kontra tliet iżolati kliniċi tal-HIV-2 varjaw minn 0.10 nM sa 0.14 nM. Ma hemm l-ebda *data* klinika disponibbli f'pazjenti bl-HIV-2.

#### *Attività Antivirali flimkien ma' mediċini antivirali oħra*

L-ebda mediċina b'attività inerenti kontra l-HIV ma kienet antagonistika għall-attività antiretrovirali ta' cabotegravir (saru valutazzjonijiet *in vitro* flimkien ma' rilpivirine, lamivudine, tenofovir u emtricitabine).

#### *Reżistenza in vitro*

Iżolament mill-HIV-1 tat-tip selvaġġ u attività kontra razez reżistenti: Ma ġewx osservati virusis b'żieda ta' >10 darbiet fl- $EC_{50}$  ta' cabotegravir matul il-passaġġ ta' 112-il jum tar-razza IIIB. Il-mutazzjonijiet ta' integrase (IN) li ġejjin dehru wara passaġġ tal-HIV-1 tat-tip selvaġġ (b'polimorfiżmu ta' T124A) fil-preżenza ta' cabotegravir: Q146L (firxa ta' drabi ta' tibdil [FC] 1.3-4.6), S153Y (FC 3.6-8.4), u I162M (FC = 2.8). Kif innutat hawn fuq, id-detezzjoni ta' T124A hija l-għażla ta' varjant ta' minoranza li kien jeżisti minn qabel li ma għandux suxxettibilità

differenzjali għal cabotegravir. Ma ntgħażlet l-ebda sostituzzjoni ta' amminoacidu fir-reġjun ta' integrase meta sar passaggj bl-HIV-1 NL-432 tat-tip selvaġġ fil-preżenza ta' 6.4 nM ta' cabotegravir sa Jum 56.

Fost il-mutanti multipli, l-oġhla FC kienet osservata b' mutanti li fihom Q148K jew Q148R. E138K/Q148H irriżulta fi tnaqqis ta' 0.92 darbiet fis-suxxettibilità għal cabotegravir iżda E138K/Q148R irriżulta fi tnaqqis ta' 12-il darba fis-suxxettibilità u E138K/Q148K irriżulta fi tnaqqis ta' 81 darba fis-suxxettibilità għal cabotegravir. G140C/Q148R u G140S/Q148R irriżultaw fi tnaqqis ta' 22 u 12-il darba fis-suxxettibilità għal cabotegravir, rispettivament. Filwaqt li N155H ma biddilx is-suxxettibilità għal cabotegravir, N155H/Q148R irriżulta fi tnaqqis ta' 61 darba fis-suxxettibilità għal cabotegravir. Mutanti multipli oħra, li rriżultaw f'FC bejn 5 u 10, huma: T66K/L74M (FC=6.3), G140S/Q148K (FC=5.6), G140S/Q148H (FC=6.1) u E92Q/N155H (FC=5.3).

#### *Reżistenza in vivo*

L-għadd ta' individwi li ssodisfaw il-kriterji ta' Falliment Viroloġiku Kkonfermat (CVF) kien baxx fil-provi miġbura ta' FLAIR u ATLAS. Fl-analiżi miġbura, kien hemm 7 CVFs fuq cabotegravir flimkien ma' rilpivirine (7/591, 1.2%) u 7 CVFs fuq ir-reġimen antiretrovirali attwali (7/591, 1.2%). It-tliet CVFs fuq cabotegravir flimkien ma' rilpivirine fi FLAIR b' data dwar ir-reżistenza kellhom is-Sottotip A1. Barra minn hekk, 2 mit-3 CVFs kellhom Q148R ta' sostituzzjoni assoċjata ma' reżistenza għall-inibitur tal-integrasi li dehret mit-trattament filwaqt li wiehed mit-tlieta kellu G140R b' suxxettibilità fenotipika mnaqqsa għal cabotegravir. It-3 CVFs kollha kellhom sostituzzjoni waħda assoċjata mar-reżistenza għal rilpivirine: K101E, E138E/A/K/T jew E138K, u tnejn mit-tlieta wrew tnaqqis fis-suxxettibilità fenotipika għal rilpivirine. It-3 CVFs f' ATLAS kellhom is-sottotip A, A1 u AG. Wiehed mit-tliet CVFs wettaq is-sostituzzjoni assoċjata mar-reżistenza tal-INI N155H meta ma rnexxietx b' suxxettibilità mnaqqsa għall-fenotip ta' cabotegravir. It-tliet CVFs kollha kellhom sostituzzjoni waħda assoċjata mar-reżistenza għal rilpivirine fil-falliment: E138A, E138E/K jew E138K, u wrew tnaqqis fis-suxxettibilità fenotipika għal rilpivirine. Fi tnejn minn dawn it-tliet CVFs, is-sostituzzjonijiet assoċjati mar-reżistenza għal rilpivirine osservati fil-falliment ġew osservati wkoll fil-linja bażi f' PBMC HIV-1 DNA. Is-seba' CVF (FLAIR) qatt ma rċieva injezzjoni.

Is-sostituzzjonijiet assoċjati ma' reżistenza għal injezzjoni ta' cabotegravir li taħdem fit-tul, osservati fil-provi miġbura ta' ATLAS u FLAIR kienu G140R (n=1), Q148R (n=2), u N155H (n=1).

Fl-istudju ATLAS-2M, 10 individwi ssodisfaw il-kriterji ta' CVF sa Ġimgħa 48: 8 individwi (1.5%) fil-fergħa ta' Q8W u 2 individwi (0.4%) fil-fergħa ta' Q4W. Tmien individwi ssodisfaw il-kriterji ta' CVF fi jew qabel il-punt ta' żmien ta' Ġimgħa 24.

Fil-linja bażi fil-grupp ta' Q8W, 5 individwi kellhom mutazzjonijiet assoċjati ma' reżistenza għal rilpivirine ta' Y181Y/C + H221H/Y, Y188Y/F/H/L, Y188L, E138A jew E138E/A u individwu 1 kellu mutazzjoni ta' reżistenza għal cabotegravir, G140G/R (flimkien mal-mutazzjoni assoċjata ma' reżistenza għal rilpivirine Y188Y/F/H/L ta' hawn fuq). Fil-punt ta' żmien tal-SVF fil-grupp ta' Q8W, 6 individwi kellhom mutazzjonijiet assoċjati ma' reżistenza għal rilpivirine b' 2 individwi li kellhom zieda ta' K101E u individwu 1 li kellu zieda ta' E138E/K mil-Linja bażi sal-punt ta' żmien ta' falliment viroloġiku suspettat (SVF). Il-FC ta' rilpivirine kienet oġhla mill-cut-off bijoloġiku għal 7 individwi u varjat minn 2.4 sa 15. Hamsa mis-6 individwi b' sostituzzjoni assoċjata ma' reżistenza għal rilpivirine, kellhom ukoll sostituzzjonijiet assoċjati ma' reżistenza għal INSTI, N155H (n=2); Q148R; Q148Q/R+N155N/H (n=2). Is-sostituzzjoni ta' INSTI, L74I, dehret f' 4/7 individwi. Il-ġenotip tal-Integrasi u l-assaġġ fenotip falla għal individwu wiehed u l-fenotip ta' cabotegravir ma kienx disponibbli għal individwu ieħor. Il-FCS għall-individwi ta' Q8W varjat minn 0.6 sa 9.1 għal cabotegravir, 0.8 sa 2.2 għal dolutegravir u 0.8 sa 1.7 għal bictegravir.

Fil-fergħa Q4W, l-ebda individwu ma kellu sostituzzjonijiet assoċjati ma' reżistenza għal rilpivirine jew INSTI fil-Linja bażi. Individwu wiehed kellu s-sostituzzjoni ta' NNRTI, G190Q, flimkien ma' polimorfiżmu ta' NNRTI, V189I. Fil-punt tat-żmien SVF, individwu wiehed kellu mutazzjonijiet assoċjati ma' reżistenza għal rilpivirine waqt it-trattament, K101E + M230L u l-ieħor żamm is-sostituzzjonijiet ta' NNRTI G190Q + V189I biż-żieda ta' V179V/I. Iż-żewġ individwi wrew tnaqqis fis-suxxettibilità fenotipika għal rilpivirine. Iż-żewġ individwi kellhom ukoll mutazzjonijiet assoċjati ma' reżistenza għal INSTI, jew Q148R + E138E/K jew N155N/H f' SVF u individwu 1 kellu suxxettibilità mnaqqsa għal cabotegravir. L-ebda individwu ma kellu s-sostituzzjoni INSTI, L74I. Il-FCs għall-individwi Q4W kienu 1.8 u 4.6 għal cabotegravir, 1.0 u 1.4 għal dolutegravir u 1.1 u 1.5 għal bictegravir.

#### Effikaċja klinika u sigurtà

##### *Adulti*

L-effikaċja ta' cabotegravir flimkien ma' rilpivirine giet evalwata f'żewġ studji ta' Fażi III, randomizzati, multicentriċi, ikkontrollati b'mod attiv, b'fergħa parallela, open-label, dwar in-nuqqas ta' inferjorità, FLAIR (l-istudju 201584) u ATLAS (l-istudju 201585). L-analiżi primarja saret wara li l-individwi kollha temmew il-viżta tagħhom ta' Ġimgha 48 jew waqfqu l-istudju qabel iż-żmien.

*Pazjenti soppressi viroloġikament (fuq reġim ibbażat fuq dolutegravir fil-passat għal 20 ġimgha)*

Fi FLAIR, 629 individwu li qatt ma ħadu trattament antiretrovirali (ART), infettati bl-HIV-1, irċievew reġimen li kien fih inibitur ta' trasferiment ta' razza tal-integrase (INSTI) ta' dolutegravir għal 20 ġimgha (jew dolutegravir/abacavir/lamivudine jew dolutegravir flimkien ma' 2 inibituri oħra tat-traskriptażi inversa ta' nukleosid jekk l-individwi kienu pożittivi għal HLA-B\*5701). Individwi li kienu soppressi viroloġikament (HIV-1 RNA <50 kopja għal kull mL, n=566) imbagħad ġew randomizzati (1:1) biex jirċievu jew ir-reġimen ta' cabotegravir flimkien ma' rilpivirine jew jibqgħu fuq ir-reġimen antiretrovirali attwali (CAR). L-individwi li ġew randomizzati biex jirċievu r-reġimen ta' cabotegravir flimkien ma' rilpivirine, bdew trattament b'dożagġ inizjali orali b'pillola waħda 30 mg cabotegravir flimkien ma' pillola waħda 25 mg rilpivirine, kuljum, għal mill-inqas 4 ġimghat, segwit minn trattament b'injezzjoni ta' cabotegravir (xahar 1: injezzjoni ta' 600 mg, minn xahar 2 'il quddiem: injezzjoni ta' 400 mg) flimkien ma' injezzjoni ta' rilpivirine (minn xahar 1: injezzjoni ta' 900 mg, minn xahar 2 'il quddiem: injezzjoni ta' 600 mg) kull xahar għal 44 ġimgha addizzjonali. Dan l-istudju gie estiż għal 96 ġimgha.

*Pazjenti soppressi viroloġikament (stabbli fuq terapija ARV li nġhatat qabel għal mill-inqas 6 xhur)*

F'ATLAS, 616-il individwu infettati bl-HIV-1, b'esperjenza ta' ART, soppressi viroloġikament (għal mill-inqas 6 xhur) (HIV-1 RNA <50 kopja għal kull mL) ġew randomizzati (1:1) u rċievew jew ir-reġimen ta' cabotegravir flimkien ma' rilpivirine jew baqgħu fuq ir-reġimen CAR. L-individwi li ġew randomizzati biex jirċievu r-reġimen ta' cabotegravir flimkien ma' rilpivirine, bdew trattament b'dożagġ inizjali orali b'pillola waħda 30 mg cabotegravir flimkien ma' pillola waħda 25 mg rilpivirine, kuljum, għal mill-inqas 4 ġimghat, segwit minn trattament b'injezzjoni ta' cabotegravir (xahar 1: injezzjoni ta' 600 mg, minn xahar 2 'il quddiem: injezzjoni ta' 400 mg) flimkien ma' injezzjoni ta' rilpivirine (minn xahar 1: injezzjoni ta' 900 mg, minn xahar 2 'il quddiem: injezzjoni ta' 600 mg) kull xahar għal 44 ġimgha addizzjonali. F'ATLAS, 50 %, 17 %, u 33 % tal-individwi rċievew NNRTI, PI, jew INI (rispettivament) bħala l-klassi tal-medicina tat-tielet trattament fil-linja bażi tagħhom qabel ir-randomizzazzjoni u dan kien simili bejn il-fergħat tat-trattament.

*Data miġbura*

Fil-linja bażi, fl-analiżi miġbura, għall-fergħa ta' cabotegravir flimkien ma' rilpivirine, l-età medjana tal-individwi kienet ta' 38 sena, 27 % kienu nisa, 27 % kienu mhux bojod, 1 % kellhom ≥ 65 sena u 7 % kellhom għadd ta' ċelluli CD4+ inqas minn 350 ċellula għal kull mm<sup>3</sup>; dawn il-karatteristiċi kienu simili bejn il-fergħat ta' trattament.

Il-punt aħħari primarju taż-żewġ studji kien il-proporzjon ta' individwi b'HIV-1 RNA fil-plażma ta' ≥50 kopja/mL f'ġimgha 48 (algoritmu snapshot għall-popolazzjoni ITT-E).

F'analizi miġbura taż-żewġ studji piviali, cabotegravir flimkien ma' rilpivirine ma kienx inferjuri għal CAR fuq il-proporzjon ta' individwi li kellhom HIV-1 RNA fil-plażma ta' ≥50 c/mL (1.9% u 1.7% rispettivament) f'Ġimgha 48. Id-differenza aġġustata fit-trattament bejn cabotegravir flimkien ma' rilpivirine u CAR (0.2; 95% CI: -1.4, 1.7) għall-analiżi miġbura ssodisfat il-kriterju ta' nuqqas ta' inferjorità (il-limitu ta' fuq ta' 95% CI taħt 4%).

Il-punt aħħari primarju u riżultati oħra ta' ġimgha 48, inklużi r-riżultati skont il-fatturi ewlenin tal-linja bażi, għal FLAIR u ATLAS huma murija fit-Tabelli 4 u 5.

**Tabella 4 Riżultati Viroloġiċi tat-trattament randomizzat ta' FLAIR u ATLAS wara 48 Ġimgha (Analizi snapshot)**

|                                                                            | FLAIR                       |              | ATLAS                       |              | Data miġbura               |              |
|----------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|--------------|-----------------------------|--------------|----------------------------|--------------|
|                                                                            | Cabotegravir + RPV<br>N=283 | CAR<br>N=283 | Cabotegravir + RPV<br>N=308 | CAR<br>N=308 | Cabotegravir +RPV<br>N=591 | CAR<br>N=591 |
| <b>HIV-1 RNA<math>\geq</math>50 kopja/mL† (%)</b>                          | 6 (2.1)                     | 7 (2.5)      | 5 (1.6)                     | 3 (1.0)      | 11 (1.9)                   | 10 (1.7)     |
| <b>% ta' Differenza fit-Trattament (95 % CI)*</b>                          | -0.4 (-2.8, 2.1)            |              | 0.7 (-1.2, 2.5)             |              | 0.2 (-1.4, 1.7)            |              |
| <b>HIV-1 RNA &lt;50 kopja/mL (%)</b>                                       | 265 (93.6)                  | 264 (93.3)   | 285 (92.5)                  | 294 (95.5)   | 550 (93.1)                 | 558 (94.4)   |
| <b>% ta' Differenza fit-Trattament (95 % CI)*</b>                          | 0.4 (-3.7, 4.5)             |              | -3.0 (-6.7, 0.7)            |              | -1.4 (-4.1, 1.4)           |              |
| <b>Ebda data viroloġika fit-tieqa ta' Ġimgha 48 (%)</b>                    | 12 (4.2)                    | 12 (4.2)     | 18 (5.8)                    | 11 (3.6)     | 30 (5.1)                   | 23 (3.9)     |
| <u>Raġunijiet</u>                                                          |                             |              |                             |              |                            |              |
| Studju/medicina ta' studju mwaqqfa minhabba avveniment avvers jew mewt (%) | 8 (2.8)                     | 2 (0.7)      | 11 (3.6)                    | 5 (1.6)      | 19 (3.2)                   | 7 (1.2)      |
| Studju/medicina ta' studju mwaqqfa għal raġunijiet oħra (%)                | 4 (1.4)                     | 10 (3.5)     | 7 (2.3)                     | 6 (1.9)      | 11 (1.9)                   | 16 (2.7)     |
| Data nieqsa matul it-tieqa iżda fl-istudju (%)                             | 0                           | 0            | 0                           | 0            | 0                          | 0            |

\* Agġustat għall-fatturi tal-istratifikazzjoni tal-linja bażi.

† Jinkludi individwi li waqfu għal nuqqas ta' effikaċja, waqfu waqt li ma kinux soppressi.

N = Numru ta' individwi f'kull grupp ta' trattament, CI = intervall ta' kunfidenza, CAR = reġimen antivirali attwali.

**Tabella 5 Proporzjon ta' individwi b'HIV-1 RNA  $\geq$ 50 kopja/mL fil-plażma f'Ġimgha 48 għal fatturi ewlenin tal-linja bażi (Riżultati Snapshot).**

| Fatturi tal-linja bażi                              |                             | Data miġbura minn FLAIR u ATLAS      |                         |
|-----------------------------------------------------|-----------------------------|--------------------------------------|-------------------------|
|                                                     |                             | Cabotegravir+RPV<br>N=591<br>n/N (%) | CAR<br>N=591<br>n/N (%) |
| <b>CD4+ fil-linja bażi (ċelloli/mm<sup>3</sup>)</b> | <350                        | 0/42                                 | 2/54 (3.7)              |
|                                                     | $\geq$ 350 sa <500          | 5/120 (4.2)                          | 0/117                   |
|                                                     | $\geq$ 500                  | 6/429 (1.4)                          | 8 / 420 (1.9)           |
| <b>Sess</b>                                         | Raġel                       | 6/429 (1.4)                          | 9/423 (2.1)             |
|                                                     | Mara                        | 5/162 (3.1)                          | 1/168 (0.6)             |
| <b>Razza</b>                                        | Bajda                       | 9/430 (2.1)                          | 7/408 (1.7)             |
|                                                     | Sewda/Amerikana Afrikana    | 2/109 (1.8)                          | 3/133 (2.3)             |
|                                                     | Ażjatika/Oħra               | 0/52                                 | 0/48                    |
| <b>BMI</b>                                          | <30 kg/m <sup>2</sup>       | 6/491 (1.2)                          | 8/488 (1.6)             |
|                                                     | $\geq$ 30 kg/m <sup>2</sup> | 5/100 (5.0)                          | 2/103 (1.9)             |
| <b>Età (snin)</b>                                   | <50                         | 9/492 (1.8)                          | 8/466 (1.7)             |
|                                                     | $\geq$ 50                   | 2/99 (2.0)                           | 2/125 (1.6)             |

|                                                                                  |        |             |             |
|----------------------------------------------------------------------------------|--------|-------------|-------------|
| <b>Terapija<br/>antivirali tal-linja<br/>baži baži fir-<br/>randomizzazzjoni</b> | PI     | 1/51 (2.0)  | 0/54        |
|                                                                                  | INI    | 6/385 (1.6) | 9/382 (2.4) |
|                                                                                  | NNRTIs | 4/155 (2.6) | 1/155 (0.6) |

BMI= indiċi tal-massa tal-ġisem

PI= Inibitur tal-protease

INI= Inibitur tal-integrasi

NNRTI= inibitur tat-traskriptasi inversa mhux tan-nukleosid

Fiż-żewġ studji FLAIR u ATLAS, id-differenzi fit-trattament fil-karatteristiċi tal-linja baži (għadd ta' CD4+, is-sess, ir-razza, il-BMI, l-età, il-klassi tat-trattament tat-tielet aġent tal-linja baži) kienu komparabbli.

#### *FLAIR Ġimgha 96*

Fl-istudju FLAIR wara 96 Ġimgha, ir-riżultati baqgħu konsistenti mar-riżultati wara 48 Ġimgha. Il-proporzjon ta' individwi li kellhom HIV-1 RNA  $\geq 50$  c/mL fil-plażma b'cabotegravir flimkien ma' rilpivirine (n=283) u CAR (n=283) kien ta' 3.2 % u 3.2 % rispettivament (differenza aġġustata fit-trattament bejn cabotegravir flimkien ma' rilpivirine u CAR [0.0; 95% CI: -2.9, 2.9]). Il-proporzjon ta' individwi li kellhom HIV-1 RNA  $< 50$  c/mL fil-plażma b'cabotegravir flimkien ma' rilpivirine u CAR kien ta' 87 % u 89 %, rispettivament (differenza aġġustata fit-trattament bejn cabotegravir flimkien ma' rilpivirine u CAR [-2.8; 95% CI: -8.2, 2.5])

#### *FLAIR 124 Ġimgha Dirett għall-Injezzjoni vs Introduzzjoni Orali.*

Fl-istudju FLAIR, saret evalwazzjoni tas-sigurtà u l-effikaċja fil-124 Ġimgha għal pazjenti li għażlu biex jaqilbu (fil-100 Ġimgha) minn abacavir/dolutegravir/lamivudine għal cabotegravir flimkien ma' rilpivirine fil-Fażi t'Estensjoni. Is-sugġetti ngħataw l-għażla li jaqilbu bi jew mingħajr fażi t'introduzzjoni orali, bil-holqien ta' grupp b'introduzzjoni orali (OLI- oral lead-in) (n=121) u grupp dirett għall-injezzjoni (DTI- direct to injection) (n=111).

Fil-124 Ġimgha, il-proporzjon ta' sugġetti b'HIV-1 RNA  $\geq 50$  kopja/mL kien ta' 0.8% u 0.9% għall-gruppi b'introduzzjoni orali u dirett għall-injezzjoni, rispettivament. Ir-rati ta' soppressjoni viroloġika (HIV-1 RNA  $< 50$  c/mL) kienu simili kemm fil-grupp OLI (93.4%) u kemm fil-grupp DTI (99.1%).

#### *Dożaġġ kull xahrejn*

*Pazjenti soppressi viroloġikament (stabbli fuq terapija ARV li ngħatat qabel għal mill-inqas 6 xhur)*

L-effikaċja u s-sigurtà ta' injezzjoni ta' cabotegravir mogħtija kull xahrejn, ġew evalwati fi studju wieħed ta' Fażi IIIB, randomizzat, multicentriku, ta' fergħa parallela, open-label, dwar in-nuqqas ta' inferjorità, ATLAS-2M (207966). L-analiżi primarja saret wara li l-individwi kollha temmew il-viżta tagħhom ta' Ġimgha 48 jew waqqfu l-istudju qabel iż-żmien.

F'ATLAS-2M, 1045 individwu infettati bl-HIV-1, li kellhom esperjenza ta' ART, soppressi viroloġikament, ġew randomizzati (1:1) u rċew regimien ta' injezzjoni ta' cabotegravir flimkien ma' rilpivirine li ngħata jew kull xahrejn jew kull xahar. Fil-bidu l-individwi fuq trattament mhux b'cabotegravir/rilpivirine rċew trattament inizjali orali li kien jinkludi pillola waħda ta' 30 mg cabotegravir flimkien ma' pillola waħda ta' 25 mg rilpivirine, kuljum, għal mill-inqas 4 ġimghat. L-individwi randomizzati għal injezzjonijiet ta' cabotegravir kull xahar (xahar 1: injezzjoni ta' 600 mg, minn xahar 2 'il quddiem: injezzjoni ta' 400 mg) u injezzjonijiet ta' rilpivirine (xahar 1: injezzjoni ta' 900 mg, minn xahar 2 'il quddiem: injezzjoni ta' 600 mg) irċew trattament għal 44 ġimgha addizzjonali. L-individwi randomizzati għal injezzjonijiet ta' cabotegravir kull xahrejn (injezzjoni ta' 600 mg f'xhur 1, 2, 4 u kull xahrejn minn hemm 'il quddiem) u injezzjonijiet ta' rilpivirine (injezzjoni ta' 900 mg f'xhur 1, 2, 4 u kull xahrejn minn hemm 'il quddiem) irċew trattament għal 44 ġimgha addizzjonali. Qabel ir-randomizzazzjoni, 63 %, 13 % u 24 % tal-individwi rċew cabotegravir u rilpivirine għal 0 ġimghat, 1 sa 24 ġimgha u  $> 24$  ġimgha, rispettivament.

Fil-linja baži, l-età medjana tal-individwi kienet ta' 42 sena, 27 % kienu nisa, 27 % ma kinux bojod, 4 % kellhom  $\geq 65$  sena u 6 % kellhom għadd ta' ċelluli CD4+ inqas minn 350 ċellula kull mm<sup>3</sup>; dawn il-karatteristiċi kienu simili bejn il-fergħat ta' trattament.

Il-punt aħħari primarju f'ATLAS-2M kien il-proporzjon ta' individwi b'HIV-1 RNA  $\geq 50$  c/mL fil-plażma f'Ġimgha 48 (algoritmu snapshot għall-popolazzjoni ITT-E).

F'ATLAS-2M, cabotegravir u rilpivirine mogħti kull xahrejn ma kienx inferjuri għal cabotegravir u rilpivirine mogħti kull xahar fuq il-proporzjon ta' individwi li kellhom HIV-1 RNA  $\geq 50$  c/mL fil-plażma (1.7% u 1.0% rispettivament)

f' Ġimgha 48. Id-differenza agġustata fit-trattament bejn cabotegravir u rilpivirine mogħti kull xahrejn u kull xahar (0.8; 95% CI: -0.6, 2.2) laħqet il-kriterju ta' nuqqas ta' inferjorità (il-limitu ta' fuq ta' 95% CI taħt 4%).

**Tabella 6 Riżultati Viroloġiċi tat-Trattament Randomizzat ta' ATLAS-2M wara 48 Ġimgha (Analizi snapshot)**

|                                                              | Dożaġġ ta' Kull Xahrejn (Q8W) | Dożaġġ ta' Kull Xahar (Q4W) |
|--------------------------------------------------------------|-------------------------------|-----------------------------|
|                                                              | N=522 (%)                     | N=523 (%)                   |
| <b>HIV-1 RNA<math>\geq</math>50 kopja/mL<sup>†</sup> (%)</b> | 9 (1.7)                       | 5 (1.0)                     |
| <b>% ta' Differenza fit-Trattament (95 % CI)*</b>            | 0.8 (-0.6, 2.2)               |                             |
| <b>HIV-1 RNA &lt;50 kopja/mL (%)</b>                         | 492 (94.3)                    | 489 (93.5)                  |
| <b>% ta' Differenza fit-Trattament (95 % CI)*</b>            | 0.8 (-2.1, 3.7)               |                             |
| Ebda <i>data</i> viroloġika fit-tieqa ta' 48 ġimgha          | 21 (4.0)                      | 29 (5.5)                    |
| Raġunijiet:                                                  |                               |                             |
| Studju mwaqqaf minhabba AE jew mewt (%)                      | 9 (1.7)                       | 13 (2.5)                    |
| Studju mwaqqaf minhabba raġunijiet oħra (%)                  | 12 (2.3)                      | 16 (3.1)                    |
| Fuq l-istudju iżda <i>data</i> nieqsa fit-tieqa (%)          | 0                             | 0                           |

\* Agġustat għall-fatturi tal-istratifikazzjoni tal-linja bażi.

<sup>†</sup> Jinkludi individwi li waqfu għal nuqqas ta' effikaċja, li waqfu waqt li ma kinux soppressi.

N = Numru ta' individwi f'kull grupp ta' trattament, CI = intervall ta' kunfidenza, CAR = reġimen antivirali attwali.

**Tabella 7 Proporzjon ta' Individwi b'HIV-1 RNA ta'  $\geq$ 50 kopja/mL fil-Plazma fil-Ġimgha 48 għal fatturi ewlenin fil-linja bażi (Riżultati Snapshot).**

| Fatturi tal-linja bażi                                           |                               | Għadd ta' HIV-1 RNA $\geq$ 50 c/mL/Total Ivvalutat (%) |                             |
|------------------------------------------------------------------|-------------------------------|--------------------------------------------------------|-----------------------------|
|                                                                  |                               | Dożaġġ ta' Kull xahrejn (Q8W)                          | Dożaġġ ta' Kull Xahar (Q4W) |
| Għadd ta' ċelluli CD4+ fil-linja bażi (ċelluli/mm <sup>3</sup> ) | <350                          | 1/ 35 (2.9)                                            | 1/ 27 (3.7)                 |
|                                                                  | 350 to <500                   | 1/ 96 (1.0)                                            | 0/ 89                       |
|                                                                  | $\geq$ 500                    | 7/391 (1.8)                                            | 4/407 (1.0)                 |
| Sess                                                             | Raġel                         | 4/385 (1.0)                                            | 5/380 (1.3)                 |
|                                                                  | Mara                          | 5/137 (3.5)                                            | 0/143                       |
| Razza                                                            | Bajda                         | 5/370 (1.4)                                            | 5/393 (1.3)                 |
|                                                                  | Mhux Bajda                    | 4/152 (2.6)                                            | 0/130                       |
|                                                                  | Sewda/Amerikana Afrikana      | 4/101 (4.0)                                            | 0/ 90                       |
|                                                                  | Mhux Sewda/Amerikana Afrikana | 5/421 (1.2)                                            | 5/421 (1.2)                 |
| BMI                                                              | <30 kg/m <sup>2</sup>         | 3/409 (0.7)                                            | 3/425 (0.7)                 |
|                                                                  | $\geq$ 30 kg/m <sup>2</sup>   | 6/113 (5.3)                                            | 2/98 (2.0)                  |
| Età (snin)                                                       | <35                           | 4/137 (2.9)                                            | 1/145 (0.7)                 |

| Fatturi tal-linja bażi        |             | Għadd ta' HIV-1 RNA $\geq 50$ c/mL/Total Ivvalutat (%) |                             |
|-------------------------------|-------------|--------------------------------------------------------|-----------------------------|
|                               |             | Dożaġġ ta' Kull xahrejn (Q8W)                          | Dożaġġ ta' Kull Xahar (Q4W) |
|                               | 35 sa <50   | 3/242 (1.2)                                            | 2/239 (0.8)                 |
|                               | $\geq 50$   | 2/143 (1.4)                                            | 2/139 (1.4)                 |
| Esponiment preċedenti CAB/RPV | Ebda        | 5/327 (1.5)                                            | 5/327 (1.5)                 |
|                               | 1-24 ġimgha | 3/69 (4.3)                                             | 0/68                        |
|                               | >24 ġimgha  | 1/126 (0.8)                                            | 0/128                       |

BMI= indiċi tal-massa tal-ġisem

Fl-istudju ATLAS-2M, id-differenzi fit-trattament fuq il-punt aħhari primarju fil-karatteristiċi tal-linja bażi (għadd ta' limfoċiti CD4+, sess, razza, BMI, età u esponiment minn qabel għal cabotegravir/rilpivirine) ma kinux klinikament sinifikanti.

Ir-riżultati t'effikaċja f'Ġimgha 96 huma konsistenti mar-riżultati tal-punt finali primarju f'Ġimgha 48. Injezzjonijiet ta' cabotegravir flimkien ma' rilpivirine mogħtija kull xahrejn mhumieq inferjuri għal cabotegravir u rilpivirine mogħtija kull xahar. Il-proporzjon ta' suġġetti li għandhom livelli fil-plażma ta' HIV-1 RNA  $\geq 50$  c/mL f'Ġimgha 96 fid-dożaġġ ta' kull xahrejn ta' cabotegravir flimkien ma' rilpivirine (n=522) u fid-dożaġġ ta' kull xahar ta' cabotegravir flimkien ma' rilpivirine (n=523) kien ta' 2.1% u 1.1% rispettivament (differenza aġġustata fit-trattament bejn dożaġġ ta' kull xahrejn ta' cabotegravir flimkien ma' rilpivirine u dożaġġ ta' kull xahar [1.0; 95% CI: -0.6, 2.5]). Il-proporzjon ta' suġġetti li għandhom livelli fil-plażma ta' HIV-1 RNA <50 c/mL f'Ġimgha 96 fid-dożaġġ ta' kull xahrejn ta' cabotegravir flimkien ma' rilpivirine u fid-dożaġġ ta' kull xahar ta' cabotegravir flimkien ma' rilpivirine kien ta' 91% u 90.2% rispettivament (differenza aġġustata fit-trattament bejn dożaġġ ta' kull xahrejn ta' cabotegravir flimkien ma' rilpivirine u dożaġġ ta' kull xahar [0.8; 95% CI: -2.8, 4.3]).

Ir-riżultati t'effikaċja f'Ġimgha 152 huma konsistenti mar-riżultati tal-punt finali primarju f'Ġimgha 48 u f'Ġimgha 96. Injezzjonijiet ta' cabotegravir flimkien ma' rilpivirine mogħtija kull xahrejn mhumieq inferjuri għal cabotegravir u rilpivirine mogħtija kull xahar. F'analizi ITT, il-proporzjon ta' suġġetti li għandhom livelli fil-plażma ta' HIV-1 RNA  $\geq 50$  c/mL f'Ġimgha 152 fid-dożaġġ ta' kull xahrejn ta' cabotegravir flimkien ma' rilpivirine (n=522) u fid-dożaġġ ta' kull xahar ta' cabotegravir flimkien ma' rilpivirine (n=523) kien ta' 2.7% u 1.0% rispettivament (differenza aġġustata fit-trattament bejn dożaġġ ta' kull xahrejn ta' cabotegravir flimkien ma' rilpivirine u dożaġġ ta' kull xahar [1.7; 95% CI: 0.1, 3.3]). F'analizi ITT, il-proporzjon ta' suġġetti li għandhom livelli fil-plażma ta' HIV-1 RNA <50 c/mL f'Ġimgha 152 fid-dożaġġ ta' kull xahrejn ta' cabotegravir flimkien ma' rilpivirine u fid-dożaġġ ta' kull xahar ta' cabotegravir flimkien ma' rilpivirine kien ta' 87% u 86% rispettivament (differenza aġġustata fit-trattament bejn dożaġġ ta' kull xahrejn ta' cabotegravir flimkien ma' rilpivirine u dożaġġ ta' kull xahar [1.5; 95% CI: -2.6, 5.6]).

#### Analizi post-hoc

Analizi multivarabbli ta' studji miġbura ta' fażi 3 (ATLAS għal 96 ġimgha, FLAIR għal 124 ġimgha u ATLAS-2M għal 152 ġimgha), eżaminat l-influwenza ta' diversi fatturi fuq ir-riskju ta' CVF. L-analizi tal-fatturi fil-linja bażi (BFA-baseline factors analysis) eżaminat il-karatteristiċi virali u tal-partecipanti fil-linja bażi u l-iskeda tad-dożaġġ; u l-analizi multivarabbli (MVA-multivariable analysis) inkludiet il-fatturi tal-linja bażi u inkorporat il-koncentrazzjonijiet tal-medicina fil-plażma mistennija wara l-linja bażi għal CVF bl-użu ta' mudellar ta' rigressjoni bi proċedura ta' għażla varjabbli. Wara total ta' 4291 persuna segwiti għal sena, ir-rata ta' inċidenza mhux aġġustata ta' CVF kienet ta' 0.54 għal kull 100 persuna f'sena; Ġew irrapportati 23 CVF (1.4% mill-1651 individwu f'dawn l-istudji).

Il-BFA uriet mutazzjonijiet ta' reżistenza għal rilpivirine (proporzjon ta' rata ta' inċidenza ta' IRR=21.65,  $p<0.0001$ ), sottotip A6/A1 ta' HIV-1 (IRR=12.87,  $p<0.0001$ ), u indiċi tal-massa tal-ġisem (IRR=1.09 għal kull zieda ta' unità 1,  $p=0.04$ ; IRR=3.97 ta'  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>,  $p=0.01$ ) kienu assoċjati ma' CVF. Fatturi varjabbli oħra li jinkludu dożaġġ ta' Q4W jew Q8W, is-sess femminili, jew mutazzjonijiet ta' reżistenza għal CAB/INSTI ma kellhom l-ebda assoċjazzjoni sinifikanti ma' CVF. Kombinazzjoni ta' mill-inqas 2 mill-fatturi ewlenin tal-linja bażi li ġejjin kienu assoċjati ma' zieda fir-riskju ta' CVF: mutazzjonijiet ta' reżistenza għal rilpivirine, sottotip tal-HIV-1 A6/A1, jew BMI  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> (ara Tabella 8).

**Tabella 8**      **Riżultati viroloġiċi skont il-preżenza ta' fatturi ewlenin tal-linja bażi ta' mutazzjonijiet ta' reżistenza għal rilpivirine, Sottotip A6/A1<sup>1</sup> u BMI  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>**

| Fatturi tal-Linja bażi (numru)               | Suċċessi viroloġiċi (%) <sup>2</sup> | Falliment Viroloġiku Kkonfermat (%) <sup>3</sup> |
|----------------------------------------------|--------------------------------------|--------------------------------------------------|
| 0                                            | 844/970 (87.0)                       | 4/970 (0.4)                                      |
| 1                                            | 343/404 (84.9)                       | 8/404 (2.0) <sup>4</sup>                         |
| $\geq 2$                                     | 44/57 (77.2)                         | 11/57 (19.3) <sup>5</sup>                        |
| TOTAL<br>(Intervall ta' Kunfidenza ta' 95 %) | 1231/1431 (86.0)<br>(84.1%, 87.8%)   | 23/1431 (1.6) <sup>6</sup><br>(1.0%, 2.4%)       |

<sup>1</sup> Klassifikazzjoni tas-sottotip A1 jew A6 tal-HIV-1 ibbażata fuq il-pannell tal-Librerija Nazzjonali ta' Los Alamos mill-baži tad-data tas-Sekwenza tal-HIV (Ġunju 2020)

<sup>2</sup> Ibbażat fuq l-algoritmu Snapshot tal-FDA ta' RNA <50 kopja/mL f'Ġimgha 48 għal ATLAS, f'Ġimgha 124 għal FLAIR, f'Ġimgha 152 għal ATLAS-2M.

<sup>3</sup> Definit bħala żewġ kejljet konsekuttivi ta' HIV RNA  $\geq 200$  kopja/mL.

<sup>4</sup> Valur ta' Previżjoni Pożittiv (PPV) <2%; Valur ta' Previżjoni Negattiv (NPV) 98.5%; sensitività 34.8%; speċifità 71.9%

<sup>5</sup> PPV 19.3%; NPV 99.1%; sensitività 47.8%; speċifità 96.7%

<sup>6</sup> Analizi tad-dataset bil-kovarjanti kollha li mhumieq nieqsa għall-fatturi tal-linja bażi (minn total ta' 1651 individwu)

F'pazjenti b'mill-inqas tnejn minn dawn il-fatturi ta' riskju, il-proporzjon ta' suġġetti li kellhom CVF kien oġġla milli dak osservat f'pazjenti b'ebda jew fattur ta' riskju wiehed, b'CVF identifikat f'6/24 pazjent [25.0%, 95%CI (9.8%, 46.7%)] ittrattati b'skeda ta' dożaġġ ta' kull xahrejn u f'5/33 pazjent [15.2%, 95%CI (5.1%, 31.9%)] ittrattati b'skeda ta' dożaġġ ta' kull xahar.

#### *L-użu ta' medikazzjoni orali bejn injezzjoni u oħra b'ART oħra*

F'analizi ta' sigurtà retrospettiva ta' gabra ta' data minn 29 suġġett f'3 studji kliniċi (FLAIR, ATLAS-2M, u LATTE-2/studju 200056) li rċew medikazzjoni orali bejn injezzjoni u oħra b'ART li ma kinitx cabotegravir flimkien ma' rilpivirine (medikazzjoni orali alternattiva bejn injezzjoni u oħra) waqt trattament b'injezzjonijiet minn ġol-muskoli li jaħdmu fit-tul ta' cabotegravir flimkien ma' rilpivirine, l-età medjana tas-suġġetti kienet ta' 32 sena, 14% kienu nisa, 31% ma kinux bojod, 97% irċewew skeda ta' dożaġġ ibbażata fuq inibitur ta' integrase (INI) bħala medikazzjoni orali alternattiva bejn injezzjoni u oħra u 38% irċewew rilpivirine bħala parti mill-iskeda alternattiva ta' medikazzjoni orali bejn injezzjoni u oħra. Tliet suġġetti rrinunzjaw waqt it-tehid tal-medikazzjoni orali bejn injezzjoni u oħra jew eżatt wara li hađu l-medikazzjoni orali bejn injezzjoni u oħra għal raġunijiet li ma kinux ta' sigurtà. Il-parti l-kbira tas-suġġetti żammew is-soppressjoni viroloġika (HIV-1 RNA fil-plażma <50 c/mL), li jinkludu 96% b'kampjuni meħuda fl-ewwel viżta waqt l-ewwel perjodu tat-tehid tal-medikazzjoni orali bejn injezzjoni u oħra u 100% b'kampjuni meħuda f'viżti sussegwenti waqt it-tehid ta' medikazzjoni orali bejn injezzjoni u oħra u meta reġa' nbeda t-tehid permezz ta' injezzjoni. Waqt it-tehid ta' medikazzjoni orali bejn injezzjoni u oħra b'medikazzjoni orali alternattiva u waqt il-perjodu ta' wara t-tehid b'medikazzjoni orali alternattiva bejn injezzjoni u oħra (sa 2 injezzjonijiet ta' cabotegravir flimkien ma' rilpivirine wara t-tehid ta' medikazzjoni orali bejn injezzjoni u oħra), ma gie osservat ebda każ ta' CVF (HIV-1 RNA fil-plażma  $\geq 200$  c/mL).

#### Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà, it-tollerabilità u l-farmakokinetika (PK) ta' cabotegravir li jiġi injettat u jaħdem fit-tul flimkien ma' rilpivirine li jiġi injettat u jaħdem fit-tul fl-adolexxenti gie evalwat fi studju ta' Fażi I/II b'haġna ċentri, mhux kumparattiv, fejn kemm l-investigaturi kif ukoll l-individwi kienu jafu liema sustanza kienet qed tintuża, li għadu għaddej, MOCHA (IMPAACT 2017).

Fil-Koorti 2 ta' dan l-istudju, 144 adolexxent soppressi b'mod viroloġiku waqqfu r-reġimen ta' cART ta' qabel l-istudju u rċewew pillola ta' 30 mg cabotegravir u pillola ta' 25 mg rilpivirine darba kuljum għal tal-anqas 4 ġimghat segwiti minn injezzjonijiet kull xahrejn ta' cabotegravir ġol-muskolu (xhur 1 u 2: 600 mg, imbagħad 600 mg kull xahrejn) u injezzjonijiet ta' rilpivirine ġol-muskolu (xhur 1 u 2: 900 mg, imbagħad 900 mg kull xahrejn).

Fil-linja bażi il-medjan tal-età tal-partiċipanti kien 15.0-il sena, il-medjan tal-piż kien 48.5 kg (firxa: 35.2, 100.9), il-medjan tal-BMI kien 19.5 kg/m<sup>2</sup> (firxa: 16.0, 34.3), 51.4 % kienu nisa, 98.6 % kienu mhux bojod, u 4 partiċipanti kellhom għadd ta' ċelluli CD4+ anqas minn 350 ċellula f'kull mm<sup>3</sup>.

L-attività antivirali giet stmata bħala objettiv sekondarju, b'139 mill-144 partiċipant (96.5 %) (algoritmu snapshot jibqgħu viroloġikament soppressi (valur tal-RNA ta' HIV-1 fil-plażma <50 c/mL) f'Ġimgha 24.

L-Agenzija Ewropea għall-Mediċini ddiferiet l-obbligu li jiġu ppreżentati riżultati tal-istudji bil-pilloli miksija b'rita u s-suspensjoni għall-injezzjoni li terfi l-mediċina bil-mod ta' cabotegravir f'wieħed jew iktar kategoriji tal-popolazzjoni pedjatrika fit-trattament ta' infezzjoni tal-HIV-1. Ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku.

## 5.2 Tagħrif farmakokinetiku

### Adulti

Il-farmakokinetika ta' cabotegravir hija simili bejn individwi b'saħħithom u dawk infettati bl-HIV. Il-varjabilità tal-PK ta' cabotegravir hija moderata. Fl-istudji ta' Fażi I f'individwi b'saħħithom, is-CVb% bejn l-individwi għal AUC,  $C_{max}$ , u  $C_{tau}$  varja minn 26 sa 34 % fi studji ta' individwi b'saħħithom u 28 sa 56 % fi studji ta' individwi infettati bl-HIV-1. Il-varjabilità fi hdan l-individwi (CVw%) hija aktar baxxa mill-varjabilità bejn l-individwi.

**Tabella 9 Parametri farmakokinetiċi wara cabotegravir mogħti mill-halq darba kuljum f'parteċipanti Adulti**

| Fażi ta' Dożaġġ         | Reġimen tad-Dożaġġ    | Medja Ġeometrika (il-5, id-95 Perċentil) <sup>a</sup> |                             |                             |
|-------------------------|-----------------------|-------------------------------------------------------|-----------------------------|-----------------------------|
|                         |                       | AUC <sub>(0-tau)</sub> <sup>b</sup><br>(µg·h/mL)      | C <sub>max</sub><br>(µg/mL) | C <sub>tau</sub><br>(µg/mL) |
| Bidu orali <sup>c</sup> | 30 mg<br>darba kuljum | 145<br>(93.5, 224)                                    | 8.0<br>(5.3, 11.9)          | 4.6<br>(2.8, 7.5)           |

<sup>a</sup> Valuri tal-parametri farmakokinetiċi bbażati fuq gabra ta' stimuli post-hoc individwali ta' FLAIR u ATLAS mill-mudell farmakokinetiku tal-popolazzjoni ta' cabotegravir (n = 581)

<sup>b</sup> tau huwa intervall tad-dożaġġ: 24 siegħa għall-għoti orali;

<sup>c</sup> Valuri tal-parametri farmakokinetiċi ta' bidu orali jirrappreżentaw stat fiss.

### Assorbiment

Cabotegravir jiġi assorbit malajr wara għoti orali, b' $T_{max}$  medjana ta' 3 sigħat wara d-doża għall-formulazzjoni tal-pillola. B'dożaġġ ta' darba kuljum, l-istat farmakokinetiku fiss jinkiseb fi żmien 7 ijiem.

Cabotegravir jista' jingħata mal-ikel jew fuq stonku vojta. L-ikel zied l-ammont ta' assorbiment ta' cabotegravir. Il-bijodisponibilità ta' cabotegravir hija indipendenti mill-kontenut tal-ikel: ikliet b'ħafna xaham ziedu l-AUC<sub>(0-∞)</sub> ta' cabotegravir b'14 % u ziedu s- $C_{max}$  b'14 % meta mqabbla ma' kondizzjonijiet ta' sawm. Dawn iż-żidiet mhumiex klinikament sinifikanti.

Il-bijodisponibilità assoluta ta' cabotegravir ma għetx stabbiltà.

### Distribuzzjoni

Cabotegravir jehel ħafna (>99%) ma' proteini fil-plażma tal-bniedem abbażi tad-*data in vitro*. Wara l-għoti ta' pilloli orali, il-volum medju ta' distribuzzjoni orali apparenti ( $V_z/F$ ) fil-plażma kien ta' 12.3 L. Fil-bnedmin, l-istima tal- $V_c/F$  ta' cabotegravir fil-plażma kienet ta' 5.27 L u l- $V_p/F$  kienet ta' 2.43 L. Dawn l-istimi tal-volum, flimkien mas-suppożizzjoni ta' bijodisponibilità għolja, jissuggerixxu xi distribuzzjoni ta' cabotegravir għall-ispazju ekstraċellulari.

Cabotegravir huwa preżenti fl-apparat ġenitali tal-mara u tar-raġel. Il-proporzjonijiet medjani tat-tessut ċervikali u vaginali fil-plażma varjaw minn 0.16 sa 0.28 u l-proporzjonijiet medjani tat-tessut rettali fil-plażma kienu ≤0.08 wara injezzjoni waħda ta' 400 mg ġol-muskoli (IM) wara 4, 8, u 12-il ġimgħa wara d-dożaġġ.

Cabotegravir huwa preżenti fil-fluwidu ċerebrospinali (CSF). F'individwi infettati bl-HIV li kienu qed jirċievu reġimen ta' injezzjoni ta' cabotegravir flimkien ma' injezzjoni ta' rilpivirine, il-proporzjon tal-konċentrazzjoni ta' CSF ta' cabotegravir għall-plażma [medjan (firxa)] (n=16) kien ta' 0.003 (firxa: 0.002 sa 0.004) ġimgħa wara injezzjoni ta' cabotegravir li taħdem fit-tul fi stat fiss (Q4W jew Q8W). B'mod konsistenti mal-konċentrazzjonijiet terapewtiċi ta' cabotegravir fis-CSF, is-CSF HIV-1 RNA (n=16) kien ta' <50 c/mL f'100 % u <2 c/mL fi 15/16 (94%) tal-individwi. Fl-istess punt taż-żmien, l-HIV-1 RNA fil-plażma (n=18) kien ta' <50 c/mL f'100 % u <2 c/mL fi 12/18 (66.7%) tal-individwi.

*In vitro*, cabotegravir ma kienx substrat tal-poli-peptid li jittrasporta l-anjon organiku (OATP) 1B1, OATP2B1, OATP1B3 jew it-trasportatur tal-katjon organiku (OCT1).

### Bijotrasformazzjoni

Cabotegravir jiġi metabolizzat primarjament minn UGT1A1 b'komponent minuri ta' UGT1A9. Cabotegravir huwa l-kompost predominanti li jiċċirkola fil-plażma, li jirrappreżenta >90 % tar-radju-karbonju totali fil-plażma. Wara għoti orali fil-bnedmin, cabotegravir jiġi eliminat primarjament permezz tal-metaboliżmu; l-eliminazzjoni renali ta' cabotegravir mhux mibdul hija baxxa (<1% tad-doża). Sebgha u erbghin fil-mija tad-doża orali totali titneħħa bħala cabotegravir mhux mibdul fl-ippurgar. Mhuwix magħruf jekk dan kollu jew parti minnu huwix dovut għal sustanza attiva mhux assorbita jew l-eskrezzjoni biljari tal-konjugat glucuronide, li tista' tiġi ddegradata aktar biex jiġi fformat il-kompost ewlieni fil-lumen tal-imsaren. Cabotegravir ġie osservat li kien preżenti fil-kampjuni tal-bili duwodenali. Il-metabolit glucuronide kien ukoll preżenti f'xi wħud mill-kampjuni biljari duwodenali iżda mhux kollha. Sebgha u għoxrin fil-mija tad-doża orali totali titneħħa fl-awrina, primarjament bħala metabolit glucuronide (75% tar-radjuattività fl-awrina, 20% tad-doża totali).

Cabotegravir mhuwix inibitur klinikament rilevanti tal-enzimi u tat-trasportaturi li ġejjin: CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4, UGT1A1, UGT1A3, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9, UGT2B4, UGT2B7, UGT2B15, u UGT2B17, P-gp, BCRP, Pompa tal-esportazzjoni tal-melħ biljari (BSEP), OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3, trasportatur ta' estrużjoni ta' hafna mediċini u tossini (MATE) 1, MATE 2-K, proteina ta' reżistenza għal hafna mediċini (MRP) 2 jew MRP4.

### Eliminazzjoni

Cabotegravir għandu half-life terminali medja ta' 41 siegħa u tneħħija apparenti (CL/F) ta' 0.21 L fis-siegħa.

### Polimorfizmi

F'metaanalizi ta' provi f'indiviwi b'saħħithom u infettati bl-HIV, individwi b'ġenotipi UGT1A1 li jagħtu metaboliżmu fqir ta' cabotegravir kellhom zieda medja ta' 1.3 sa 1.5 darbiet f'AUC, C<sub>max</sub>, u C<sub>tau</sub> ta' cabotegravir fi stat fiss meta mqabbel ma' individwi b'ġenotipi assoċjati ma' metaboliżmu normali permezz ta' UGT1A1. Dawn id-differenzi mhumix meqjusa klinikament rilevanti. L-ebda aġġustament fid-doża mhu meħtieġ f'individwi b'polimorfizmi UGT1A1.

### Popolazzjonijiet speċjali ta' pazjenti

#### *Sess*

Analiżi farmakokinetika tal-popolazzjoni ma wriet l-ebda effett klinikament rilevanti tas-sess fuq l-esponiment ta' cabotegravir, għalhekk l-ebda aġġustament fid-doża mhu meħtieġ fuq il-bażi tas-sess.

#### *Razza*

Analiżi tal-farmakokinetika tal-popolazzjoni ma wriet l-ebda effett klinikament rilevanti tar-razza fuq l-esponiment ta' cabotegravir, għalhekk l-ebda aġġustament fid-doża mhu meħtieġ fuq il-bażi tar-razza.

#### *Indiċi tal-Massa tal-Ġisem (BMI)*

Analiżi farmakokinetika tal-popolazzjoni ma wriet l-ebda effett klinikament rilevanti tal-BMI fuq l-esponiment ta' cabotegravir, għalhekk l-ebda aġġustament fid-doża mhu meħtieġ fuq il-bażi tal-BMI.

#### *Anzjani*

Analiżi farmakokinetika tal-popolazzjoni ta' cabotegravir ma wriet l-ebda effett klinikament rilevanti tal-età fuq l-esponiment ta' cabotegravir. *Data* farmakokinetika għal cabotegravir f'individwi ta' >65 sena hija limitata.

#### *Indeboliment tal-kliewi*

Ma ġiet osservata l-ebda differenza farmakokinetika klinikament importanti bejn l-individwi b'indeboliment tal-kliewi sever (CrCL <30 mL/min u mhux fuq dijalizi) u l-individwi b'saħħithom korrispondenti. Mhu meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża għal pazjenti b'indeboliment tal-kliewi hafif sa sever (li ma jkunux fuq dijalizi). Cabotegravir ma ġiex studjat f'pazjenti fuq dijalizi.

#### *Indeboliment tal-fwied*

Ma ġiet osservata l-ebda differenza farmakokinetika klinikament importanti bejn l-individwi b'indeboliment tal-kliewi

sever (tnehhija tal-kreatinina  $\geq 15$  sa  $< 30$  mL/min u mhux fuq dijalizi) u l-individwi b'saħħithom korrispondenti. Mhu meħtieġ l-ebda aġġustament fid-dożaġġ għal pazjenti b'indeboliment tal-kliewi ħafif, moderat jew sever (li ma jkunux fuq dijalizi). Cabotegravir ma ġiex studjat f'pazjenti fuq dijalizi.

#### Popolazzjoni pedjatrika

Simulazzjonijiet farmakokinetiċi ta' popolazzjoni ma wrew l-ebda differenzi rilevanti kliniċi fl-esponiment bejn il-parteeċipanti adolexxenti (b'età tal-anqas ta' 12-il sena u li jiżnu  $\geq 35$  kg jew aktar) u l-parteeċipanti adulti infettati u mhux infettati b'HIV-1 mill-programm tal-iżvilupp ta' cabotegravir, għalhekk, ma huwa meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża għal adolexxenti li jiżnu  $\geq 35$  kg.

**Tabella 10 Parametri farmakokinetiċi wara cabotegravir mill-halq darba kuljum, f'parteeċipanti Adolexxenti b'età ta' 12 sa anqas minn 18 il-sena ( $\geq 35$  kg)**

| Fażi tal-Għoti tad-Doża          | Reġimen tad-Dożaġġ | Medja Ġeometrika (il-5, id-95 Persentajl) <sup>a a</sup>                      |                                          |                                          |
|----------------------------------|--------------------|-------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------|------------------------------------------|
|                                  |                    | AUC <sub>(0-tau)</sub> <sup>b</sup><br>( $\mu\text{g}\cdot\text{siegħa/mL}$ ) | C <sub>max</sub><br>( $\mu\text{g/mL}$ ) | C <sub>tau</sub><br>( $\mu\text{g/mL}$ ) |
| Introduzzjoni orali <sup>c</sup> | 30 mg darba kuljum | 203 (136, 320)                                                                | 11 (7.4, 16.6)                           | 6.4 (4.2, 10.5)                          |

<sup>a</sup> Il-valuri tal-parametri farmakokinetiċi (PK) kienu bbażati fuq stimi post-hoc individwali minn mudelli PK tal-popolazzjoni għal pazjenti kemm fil-popolazzjoni ta' adolexxenti infettati bl-HIV-1 (n=147) li jiżnu minn 35.2-98.5 kg kif ukoll fil-popolazzjoni ta' adolexxenti mhux infettati b'HIV-1 (n=62) li jiżnu minn 39.9–167 kg.

<sup>b</sup> tau huwa intervall tal-għoti tad-doża: 24 siegħa għall-għoti orali.

<sup>c</sup> Valuri tal-parametru farmakokinetiku ta' introduzzjoni orali jirrappreżentaw stat fiss.

### 5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

#### Karċinoġenesi u mutaġenesi

Cabotegravir ma kienx mutaġeniku jew klastoġeniku meta ntużaw testijiet *in vitro* fil-batterji u fiċ-ċelluli tal-mammiferi kulturati, u f'assaġġ tal-mikronukleu tar-roditi *in vivo*. Cabotegravir ma kienx karċinoġeniku fi studji fit-tul fil-ġrieden u l-firien.

#### Studji tossikoloġiċi fuq is-sistema riproduttiva

Ma ġie osservat l-ebda effett fuq il-fertilità tal-irġiel jew tan-nisa f'firien li ġew trattati b'cabotegravir b'doži orali sa 1000 mg/kg/jum ( $> 20$  darba l-esponiment fil-bniedem bid-doża massima rakkomandata).

Fi studju dwar l-iżvilupp tal-embrijun u l-fetu, ma kienx hemm riżultati avversi fl-iżvilupp wara l-għoti orali ta' cabotegravir lil fniek tqal sa doża tossika materna ta' 2,000 mg/kg/jum (0.66 darba l-esponiment fil-bniedem bil-MRHD) jew lil firien tqal b'doži sa 1,000 mg/kg/jum ( $> 30$  darba l-esponiment fil-bniedem bil-MRHD). Fil-firien, ġew osservati bidliet fit-tkabbir tal-fetu (tnaqqis fil-piż tal-ġisem) b'1,000 mg/kg/jum. Studji f'firien tqal urew li cabotegravir jgħaddi mill-plaċenta u jista' jinstab fit-tessut tal-fetu.

Fl-istudji ta' qabel u ta' wara t-twelid (PPN) tal-firien, b'mod riproducibbli, cabotegravir ikkawża dewmien fil-bidu tal-ħlas, u zieda fin-numru ta' twelid mejjet u mwiet neonatali b'doża ta' 1,000 mg/kg/jum ( $> 30$  darba l-esponiment fil-bniedem bil-MRHD). Doża aktar baxxa ta' 5 mg/kg/jum (madwar 10 darbiet l-esponiment fil-bniedem bil-MRHD) cabotegravir ma kinitx assoċjata ma' dewmien fil-ħlas jew mortalità neonatali. Fi studji fuq il-fnien u l-firien ma kien hemm l-ebda effett fuq is-sopravivenza meta l-feti twieldu b'ċesarja. Minħabba l-proporzjon ta' esponiment, ir-rilevanza għall-bniedem mhijiex magħrufa.

#### Effett tossiku minn doži ripetuti

L-effett ta' trattament ta' kuljum fit-tul b'doži għoljin ta' cabotegravir ġie evalwat fi studji ta' effett tossiku minn doži ripetuti orali fil-firien (26 ġimġha) u fix-xadini (39 ġimġha). Ma kien hemm l-ebda effett avvers relatat mal-medicina fil-firien jew fix-xadini li ngħataw cabotegravir mill-halq b'doži sa 1,000 mg/kg/jum jew 500 mg/kg/jum, rispettivament.

Fi studju dwar it-tossiċità fix-xadini ta' 14-il jum u 28 jum, ġew osservati effetti gastrointestinali (GI) (telf tal-piż tal-ġisem, emeżi, ippurgar mahlul, u deidrazzjoni moderata sa severa) u dawn kienu r-riżultat tal-ġhoti tal-mediċina lokali u mhux tat-tossiċità sistemika.

Fi studju ta' 3 xhur fuq il-firien, meta cabotegravir ingħata b'injezzjoni taht il-ġilda (SC) kull xahar (sa 100 mg/kg/doża); injezzjoni IM kull xahar (sa 75 mg/kg/doża) jew injezzjoni SC kull ġimgħa (100 mg/kg/doża), ma kien hemm l-ebda effett avvers innutat u l-ebda tossiċità ġdida fl-organi fil-mira (b'esponimenti ta' >30 darba l-esponiment fil-bniedem bil-MRHD ta' doża IM ta' 400 mg).

## **6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU**

### **6.1 Lista ta' eċċipjenti**

#### Qalba tal-pillola

Lactose monohydrate  
Microcrystalline cellulose (E460)  
Hypromellose (E464)  
Sodium starch glycolate  
Magnesium stearate

#### Kisja tal-pillola

Hypromellose (E464)  
Titanium dioxide (E171)  
Macrogol (E1521)

### **6.2 Inkompatibbiltajiet**

Mhux applikabbli.

### **6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali**

5 snin

### **6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna**

Dan il-prodott mediċinali m'għandux bżonn ħażna speċjali.

### **6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih**

Fliexken tal-HDPE (polietilen ta' densità għolja) bojad magħluqin b'għeluq tal-polypropylene reżistenti għat-tfal, b'liner għas-sigill tas-sħana ta' induzzjoni miksi bil-polietilen. Kull flixkun fih 30 pillola miksija b'rita.

### **6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġġar iehor**

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

## **7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

ViiV Healthcare BV  
Van Asch van Wijckstraat 55H,  
3811 LP Amersfoort  
In-Netherlands

**8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

EU/1/20/1481/001

**9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI**

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 17 ta' Diċembru 2020

**10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST**

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <https://www.ema.europa.eu>.

## **ANNESS II**

- A. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

## **A. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**

Isem u indirizz tal-manifattur(i) responsabbli għall-ħruġ tal-lott

Sospensjoni għall-injezzjoni li terġi l-medicina bil-mod

GlaxoSmithKline Manufacturing SpA  
Strada Provinciale Asolana, 90  
San Polo di Torile  
Parma, 43056  
L-Italja

Pilloli miksija b'rita

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

Fuq il-fuljett ta' tagħrif tal-prodott mediċinali għandu jkun hemm l-isem u l-indirizz tal-manifattur responsabbli għall-ħruġ tal-lott ikkonċernat.

## **B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU**

Prodott mediċinali li jingħata b'riċetta ristretta tat-tabib (ara Anness I: Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott, sezzjoni 4.2).

## **C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

### **• Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSURs)**

Ir-rekwiżiti biex jiġu pprezentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma mnizzla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-medicini.

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq (MAH) għandu jipprezenta l-ewwel PSUR għal dan il-prodott fi żmien 6 xhur mill-awtorizzazzjoni.

## **D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

### **• Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)**

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakoviġilanza dettaljati fl-RMP maqbul ipprezentat fil-Modulu 1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi pprezentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Medicini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minhabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minhabba li jintlaħaq għan importanti (farmakoviġilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).
- **Miżuri addizzjonali għall-minimizzazzjoni tar-riskji**
- **Obbligu biex jitwettqu miżuri ta' wara l-awtorizzazzjoni**

Fiż-żmien stipulat, l-MAH għandu jwettaq il-miżuri ta' hawn taht:

| Deskrizzjoni                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Data mistennija |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| L-MAH għandu jwettaq studju ta' koorti prospettiv (studju COMBINE-2) biex jiġbor <i>data</i> mill-pazjenti sabiex tiġi vvalutata l-effettività klinika, l-aderenza, id-durabbiltà u t-twaqqif wara l-bidu ta' reġimen li jaġixxi fit-tul ta' cabotegravir u rilpivirine. L-istudju se jimmonitorja wkoll ir-reżistenza u r-rispons għal reġimens antiretrovirali sussegwenti fost pazjenti li qalbu minn reġimen li jaġixxi fit-tul ta' cabotegravir u rilpivirine għal reġimen ieħor. L-MAH se jissottometti r-riżultati finali tal-istudju interim kull sena u r-riżultati finali tal-istudju sa Settembru 2026.                                                                                                                                                 | Settembru 2026  |
| L-MAH se jwettaq Studju dwar l-Użu magħmul mill-Medicina (DUS) tad-dinja reali ta' hames snin. Dan l-istudju ta' koorti osservazzjonali se jkollu l-għan li jtejjeb il-ftehim tal-popolazzjoni ta' pazjenti li jirċievu reġimens li fihom injezzjoni li taġixxi fit-tul ta' cabotegravir u/jew injezzjoni li taġixxi fit-tul ta' rilpivirine fil-prassi klinika ta' rutina. L-istudju se jivvaluta x-xejriet tal-użu, l-aderenza u l-effettività klinika ta' wara t-tqeghid fis-suq ta' dawn ir-reġimens u se jimmonitorja r-reżistenza fost il-fallimenti viroloġiċi li d- <i>data</i> tagħhom dwar l-ittestjar tar-reżistenza hija disponibbli. L-MAH se jissottometti r-riżultati tal-istudju interim kull sena u r-riżultati finali tad-DUS sa Settembru 2026. | Settembru 2026  |

**ANNESS III**  
**TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF**

## **A. TIKKETTAR**

## **TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**

### **KARTUNA – INJEZZJONI TA' 400 MG**

#### **1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Vocabria 400 mg sospensjoni għall-injezzjoni li terġi l-mediċina bil-mod  
cabotegravir

#### **2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)**

Kull kunjett fih 400 mg cabotegravir.

#### **3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

Fih ukoll: mannitol, polysorbate 20, macrogol u ilma għall-injezzjonijiet.

#### **4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

Sospensjoni għall-injezzjoni li terġi l-mediċina bil-mod

Kontenut: kunjett 1

adapter 1 tal-kunjett

siringa 1

labra tal-injezzjoni 1

2 mL

#### **5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

Iftaħ hawn

Għall-użu għal ġol-muskolu

#### **6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

#### **7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

#### **8. DATA TA' SKADENZA**

JIS

#### **9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**

Tagħmlux fil-friza

**10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

ViiV Healthcare BV  
Van Asch van Wijckstraat 55H,  
3811 LP Amersfoort  
In-Netherlands

**12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

EU/1/20/1481/002

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lott:

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Il-ġustifikazzjoni biex ma jkunx inkluż il-Braille hija aċċettata.

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

**18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM**

PC  
SN  
NN

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI TA' BARRA**

**IL-KARTUNA TA' WARA - INJEZZJONI TA' 400 MG**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Vocabria 400 mg sospensjoni għall-injezzjoni li terġi l-mediċina bil-mod cabotegravir

**2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)**

**3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

2 mL

**5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

Aqra l-istruzzjonijiet għall-użu qabel tipprepara Vocabria  
Għall-użu għal ġol-muskolu.

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

**8. DATA TA' SKADENZA**

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**

**10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

**12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

**13. NUMRU TAL-LOTT**

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

**18. IDENTIFIKATUR UNIKU - *DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM***

**TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN**

**TIKKETTA TAL-KUNJETT – INJEZZJONI TA’ 400 MG**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA**

Vocabria 400 mg **sospensjoni għall-injezzjoni li terġi l-mediċina bil-mod**  
cabotegravir  
IM

**2. METODU TA’ KIF GHANDU JINGHATA**

**3. DATA TA’ SKADENZA**

JIS

**4. NUMRU TAL-LOTT**

Lott

**5. IL-KONTENUT SKONT IL-PIŻ, IL-VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI**

2 ml

**6. OHRAJN**

## **TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**

### **KARTUNA – INJEZZJONI TA' 600 MG**

#### **1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Vocabria 600 mg sospensjoni għall-injezzjoni li terġi l-mediċina bil-mod  
cabotegravir

#### **2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)**

Kull kunjett fih 600 mg cabotegravir.

#### **3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

Fih ukoll: mannitol, polysorbate 20, macrogol u ilma għall-injezzjonijiet.

#### **4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

Sospensjoni għall-injezzjoni li terġi l-mediċina bil-mod

Kontenut: kunjett 1

adapter 1 tal-kunjett

siringa 1

labra tal-injezzjoni 1

3 mL

#### **5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

Iftaħ hawn

Għall-użu għal ġol-muskolu

#### **6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

#### **7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

#### **8. DATA TA' SKADENZA**

JIS

#### **9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**

Tagħmlux fil-friza

**10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

ViiV Healthcare BV  
Van Asch van Wijckstraat 55H,  
3811 LP Amersfoort  
In-Netherlands

**12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

EU/1/20/1481/003

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lott:

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Il-ġustifikazzjoni biex ma jkunx inkluż il-Braille hija aċċettata.

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

**18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM**

PC  
SN  
NN

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ PAKKETTI TA' BARRA**

**IL-KARTUNA TA' WARA - INJEZZJONI TA' 600 MG**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Vocabria 600 mg sospensjoni għall-injezzjoni li terġi l-mediċina bil-mod cabotegravir

**2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)**

**3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

3 mL

**5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

Aqra l-istruzzjonijiet għall-użu qabel tipprepara Vocabria  
Għall-użu għal ġol-muskolu.

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

**8. DATA TA' SKADENZA**

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**

**10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

**12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

**13. NUMRU TAL-LOTT**

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

**18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM**

**TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN**

**TIKKETTA TAL-KUNJETT – INJEZZJONI TA’ 600 MG**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA**

Vocabria 600 mg **sospensjoni għall-injezzjoni li terfi l-mediċina bil-mod**  
cabotegravir  
IM

**2. METODU TA’ KIF GHANDU JINGHATA**

**3. DATA TA’ SKADENZA**

JIS

**4. NUMRU TAL-LOTT**

Lott

**5. IL-KONTENUT SKONT IL-PIŻ, IL-VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI**

3 ml

**6. OHRAJN**

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**

**KARTUNA - PILLOLI**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Vocabria 30 mg pilloli miksija b'rita  
cabotegravir

**2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)**

Kull pillola miksija b'rita fiha 30 mg cabotegravir (bħala sodium).

**3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

Fih lactose monohydrate (ara l-fuljett ta' tagħrif)

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

30 pillola

**5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.  
Użu orali

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

**8. DATA TA' SKADENZA**

JIS

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**

**10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

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

**12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

EU/1/20/1481/001

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lott

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

vocabria

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

**18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM**

PC  
SN  
NN

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI EWLENIN**

**IT-TIKKETTA TAL-FLIXKUN - PILLOLI**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Vocabria 30 mg pilloli miksija b'rita  
cabotegravir

**2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)**

Kull pillola miksija b'rita fiha 30 mg cabotegravir (bħala sodium).

**3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

30 pillola

**5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.  
Użu orali

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

**8. DATA TA' SKADENZA**

JIS

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**

**10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

ViiV Healthcare BV

**12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

EU/1/20/1481/001

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lott

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

**18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM**

## **B. FULJETT TA' TAGHRIF**

## Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-pazjent

### Vocabria 400 mg sospensjoni għall-injezzjoni li terhi l-medicina bil-mod cabotegravir

▼ Dan il-prodott medikinali huwa sugġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Inti tista' tgħin billi tirrapporta kwalunkwe effett sekondarju li jista' jkollok. Ara t-tmiem ta' sezzjoni 4 biex tara kif għandek tirrapporta effetti sekondarji.

#### Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tuża din il-medicina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-infermier tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellew lit-tabib jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

#### F'dan il-fuljett

1. X'inhum Vocabria u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tingħata Vocabria
3. Kif jingħataw l-injezzjonijiet ta' Vocabria
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħžen Vocabria
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

#### 1. X'inhum Vocabria u għalxiex jintuża

L-injezzjoni ta' Vocabria fiha s-sustanza attiva cabotegravir. Cabotegravir jappartjeni għal grupp ta' medikini antiretrovirali msejha *inibituri tal-integrase (INIs)*.

L-injezzjoni ta' Vocabria tintuża biex tittratta infezzjoni tal-HIV (virus tal-immunodeficienza umana) f'adulti u adolexxenti (li għandhom tal-anqas 12-il sena u li jiżnu tal-anqas 35 kg), li qed jirċievu wkoll medicina antiretrovirali oħra msejha rilpivirine u li l-infezzjoni HIV-1 tagħhom hija kkontrollata.

L-injezzjonijiet ta' Vocabria ma jikkurawx l-infezzjoni tal-HIV; dawn iżommu l-ammont tal-virus f'għismek f'livell baxx. Dan jgħin biex iżomm in-numru ta' ċelluli CD4 fid-demm tiegħek. Iċ-ċelluli CD4 huma tip ta' ċellula bajda tad-demm li huma importanti biex jgħinu lill-għisem tiegħek biex jiġġieled l-infezzjoni.

**L-injezzjoni ta' Vocabria dejjem tingħata** flimkien ma' injezzjoni oħra ta' medicina antiretrovirali msejha *injezzjoni ta' rilpivirine*. Irreferi għall-fuljett ta' taghrif ta' rilpivirine għal informazzjoni dwar din il-medicina.

#### 2. X'għandek tkun taf qabel ma tingħata Vocabria

##### Tirċivix injezzjoni ta' Vocabria:

- jekk qatt żviluppajt raxx qawwi tal-ġilda, tqaxxir tal-ġilda, infafet u/jew feriti fil-ħalq.
- jekk int **allergiku** (*tbat minn sensitività eċċessiva*) għal cabotegravir jew għal xi sustanza oħra ta' din il-medicina (imniżżla fis-sezzjoni 6).
- jekk qed tieħu xi waħda minn dawn il-medikini peress li jistgħu jaffettwaw il-mod kif jahdem Vocabria:
  - **carbamazepine, oxcarbazepine, phenytoin, phenobarbital** (medikini biex jittrattaw l-epilessija u jipprevjenu l-aċċessjonijiet).
  - **rifampicin** jew **rifapentine** (medikini biex jittrattaw xi infezzjonijiet batteriċi bħat-tuberkulożi).

➔ Jekk taħseb li dan japplika għalik, **għid lit-tabib tiegħek**.

## Twissijiet u prekawzjonijiet

### **Reazzjoni severa tal-ġilda:**

Ir-reazzjonijiet serji tal-ġilda, is-sindrome ta' Stevens-Johnson u nekroliżi epidermali tossika, ġew irrappurtati b'mod rari hafna f'assoċjazzjoni ma' Vocabria. Ieqaf milli tuża Vocabria u fittex attenzjoni medika immedjatament jekk tinnota xi wieħed mis-sintomi relatati ma' dawn ir-reazzjonijiet serji tal-ġilda.

➔ **Aqra l-informazzjoni** f'sezzjoni 4 ta' dan il-fuljett ("Effetti sekondarji possibbli").

### **Reazzjoni allergika**

Vocabria fih cabotegravir, li huwa inibitur tal-integrasi. Inibituri tal-integrasi inkluż cabotegravir jistgħu jikkawżaw reazzjoni allergika serja magħrufa bħala *reazzjoni ta' sensitività eċċessiva*. Għandek bżonn tkun taf dwar sinjali u sintomi importanti li għandek toqgħod attent għalihom waqt li inti tkun qed tirċievi Vocabria.

➔ **Aqra l-informazzjoni** f'sezzjoni 4 ta' dan il-fuljett.

### **Problemi tal-fwied li jinkludu epatite B u/jew C**

Għid lit-tabib tiegħek jekk għandek jew kellek problemi bil-fwied tiegħek, inkluż epatite B u/jew C. It-tabib tiegħek jista' jevalwa kemm hu sever il-mard tal-fwied tiegħek qabel jiddeċiedi jekk inti tistax tiehu Vocabria.

### **Oqgħod attent għal sintomi importanti**

Xi persuni li jieħdu mediċini għall-infezzjoni tal-HIV jiżviluppaw kundizzjonijiet oħra, li jistgħu jkunu serji.

Għandek bżonn tkun taf dwar sinjali u sintomi importanti li għandek toqgħod attent għalihom waqt li tkun qed tiehu Vocabria. Dawn jinkludu:

- sintomi ta' infezzjonijiet
- sintomi ta' ħsara fil-fwied.

➔ **Aqra l-informazzjoni** f'sezzjoni 4 ta' dan il-fuljett ("Effetti sekondarji possibbli").

Jekk ikollok xi sintomu ta' infezzjoni jew ħsara fil-fwied:

➔ **Għid lit-tabib tiegħek immedjatament.** Tihux mediċini oħra għall-infezzjoni mingħajr il-parir tat-tabib tiegħek.

### **L-appuntamenti regolari huma importanti**

Huwa importanti li **inti tattendi l-appuntamenti ppjanati tiegħek** biex tirċievi l-injezzjoni ta' Vocabria tiegħek, biex tikkontrolla l-infezzjoni tal-HIV tiegħek, u biex twaqqaf il-marda tiegħek milli tmur għall-agħar. Kellem lit-tabib tiegħek jekk qed taħseb biex twaqqaf it-trattament. Jekk inti tingħata l-injezzjoni tiegħek ta' Vocabria tard, jew jekk inti tieqaf tirċievi Vocabria, inti se jkollok bżonn tiehu mediċini oħra biex tittratta l-infezzjoni tal-HIV u biex tnaqqas ir-riskju li tiżviluppa reżistenza virali.

**L-injezzjoni ta' Vocabria hi medikazzjoni li tahdem fit-tul.** Jekk twaqqaf it-trattament, il-livelli baxxi ta' cabotegravir (is-sustanza attiva ta' Vocabria) jistgħu jibqgħu fis-sistema tiegħek sa 12-il xahar jew aktar wara l-aħħar injezzjoni tiegħek. Dawn il-livelli baxxi ta' cabotegravir mhux se jipproteġuk kontra l-virus u l-virus jista' jsir reżistenti. Għandek tibda trattament differenti kontra l-HIV fi żmien xahar mill-aħħar injezzjoni tiegħek ta' Vocabria jekk qed tiehu injezzjonijiet kull xahar, u fi żmien xahrejn mill-aħħar injezzjoni tiegħek ta' Vocabria jekk qed tiehu injezzjonijiet kull xahrejn.

### **Tfal u adolexxenti**

Din il-mediċina m'għandhiex tintuża fi tfal li għandhom anqas minn 12-il sena jew adolexxenti li jiżnu anqas minn 35 kg peress li ma gietx studjata f'dawn il-pazjenti.

### **Mediċini oħra u l-injezzjoni ta' Vocabria**

Għid lit-tabib tiegħek jekk qed tiehu, hadt dan l-aħħar jew tista' tiehu xi mediċini oħra, inklużi mediċini mixtrijin mingħajr riċetta.

**Vocabria m'għandux jingħata** ma' xi mediċini oħra. (ara "Tirċivix injezzjoni ta' Vocabria" aktar 'il fuq f'sezzjoni 2).

**Xi mediċini jistgħu jaffettwaw il-mod kif jahdem Vocabria**, jew jagħmluha aktar probabbli li jkollok **cabotegravir**. Vocabria jista' wkoll jaffettwa l-mod kif jahdmu mediċini oħra.

**Għid lit-tabib tiegħek** jekk qed tiehu:

- **rifabutin** (biex jittrattaw xi infezzjonijiet batteriċi bħat-tuberkulożi).

➔ **Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek** jekk qed tiehu din il-mediċina. It-tabib tiegħek jista' jiddeċiedi li għandek bżonn aktar viżti.

### Tqala u treddigh

Jekk inti tqila jew qed tredda', taħseb li tista' tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija:

➔ **Kellem lit-tabib tiegħek** qabel tirċievi injezzjoni ta' Vocabria

### Tqala

- **Vocabria mhux rakkomandat waqt it-tqala.** Jekk ikun hemm bżonn, it-tabib tiegħek ser jikkunsidra l-benefiċċju għalik u r-riskju għat-tarbija tiegħek li tirċievi injezzjonijiet ta' Vocabria waqt li inti tqila. Jekk qed tippjana li jkollok tarbija, **kellem lit-tabib tiegħek minn qabel**
- Jekk inti hrġt tqila, tiqafx tattendi l-appuntamenti tiegħek biex tirċievi injezzjoni ta' Vocabria mingħajr ma tikkonsulta lit-tabib tiegħek.

### Treddigh

It-treddigh **mhuwiex rakkomandat** f'nisa li qed jgħixu bl-HIV għax l-infezzjoni tal-HIV tista' tghaddi għat-tarbija mill-halib tas-sider.

**Mhux magħruf** jekk l-ingredjenti tal-injezzjoni ta' Vocabria jistgħux jgħaddu fil-halib tas-sider. Madankollu, huwa possibbli li cabotegravir xorta jgħaddi għal-halib tas-sider għal 12-il xahar wara l-aħħar injezzjoni ta' Vocabria.

Jekk qed tredda', jew qed taħseb biex tredda', għandek **tiddiskuti dan mat-tabib tiegħek minnufih**.

### Sewqan u thaddim ta' magni

**Vocabria jista' jġieghlek thossok stordut** u jkollok effetti sekondarji oħra li jagħmluk inqas attent.

➔ **Issuqx jew thaddimx magni** sakemm m'intix ċert li m'intix affettwat.

## 3. Kif jingħataw l-injezzjonijiet ta' Vocabria

Inti se tingħata Vocabria **bhala injezzjoni**, jew darba fix-xahar jew darba kull xahrejn, flimkien ma' injezzjoni oħra ta' mediċina msejha rilpivirine. It-tabib tiegħek ser jagħtik parir dwar l-iskeda tad-dożaġġ tiegħek.

Infermier jew tabib se jagħtik Vocabria permezz ta' injezzjoni għol-muskolu tal-warrani tiegħek (*injezzjoni intramuskolari, jew IM*).

**Meta tibda l-ewwel darba t-trattament** b'Vocabria inti u t-tabib tiegħek tistgħu tiddeċiedu biex jew tibdew it-trattament bil-pilloli ta' cabotegravir jew tibdew it-trattament direttament b'injezzjoni ta' Vocabria:

Jekk tiddeċiedi tibda t-trattament bil-pilloli, it-tabib tiegħek se jgħidlek:

- biex tiehu pillola waħda ta' 30 mg Vocabria u pillola waħda ta' 25 mg rilpivirine, darba kuljum, għal madwar **xahar**
- wara dan tirċievi injezzjonijiet **kull xahar jew kull xahrejn**.

Dan l-ewwel xahar ta' pilloli ta' cabotegravir u rilpivirine jissejjaħ il-**perjodu t'introduzzjoni** orali. Dan jippermetti lit-tabib tiegħek jivvaluta jekk huwiex xieraq li tipproċedi bl-injezzjonijiet.

Skeda tal-injezzjoni għal dożaġġ ta' kull xahar

|               | Meta                  |                                            |
|---------------|-----------------------|--------------------------------------------|
| Liema medċina | L-ewwel injezzjoni.   | It-tieni injezzjoni 'l quddiem, kull xahar |
| Vocabria      | injezzjoni ta' 600 mg | injezzjoni ta' 400 mg kull xahar           |
| Rilpivirine   | injezzjoni ta' 900 mg | injezzjoni ta' 600 mg kull xahar           |

Skeda tal-Injezzjoni għal dożaġġ ta' kull xahrejn

| Liema medċina | Meta                                                |                                               |
|---------------|-----------------------------------------------------|-----------------------------------------------|
|               | L-ewwel u t-tieni injezzjonijiet, imbegħdin b'xahar | It-tielet injezzjoni 'l quddiem, kull xahrejn |
| Vocabria      | injezzjoni ta' 600 mg                               | injezzjoni ta' 600 mg kull xahrejn            |
| Rilpivirine   | injezzjoni ta' 900 mg                               | injezzjoni ta' 900 mg kull xahrejn            |

#### Jekk taqbez injezzjoni ta' Vocabria

➔ **Ikkuntattja lit-tabib tiegħek immedjatament** biex tagħmel appuntament ġdid

Huwa importanti li żżomm l-appuntamenti regolari ppjanati tiegħek biex tirċievi l-injezzjoni tiegħek biex tikkontrolla l-HIV tiegħek u biex twaqqaf il-marda tiegħek milli tmur għall-aġar. Kellem lit-tabib tiegħek jekk qed taħseb biex twaqqaf it-trattament.

**Kellem lit-tabib tiegħek** jekk taħseb li mhux se tkun tista' tirċievi l-injezzjoni ta' Vocabria tiegħek fil-hin tas-soltu. It-tabib tiegħek jista' jirrakkomandalek tiehu l-pilloli ta' Vocabria jew trattament ieħor tal-HIV minflok, sakemm tkun tista' terġa' tirċievi l-injezzjoni ta' Vocabria.

#### Jekk tinghata wisq injezzjoni ta' Vocabria

Tabib jew infermier se jagħtik din il-mediċina, għalhekk mhux probabbli li se tinghata żżejjed. Jekk inti inkwetat, għid lit-tabib jew lill-infermier.

#### Tiqafx tirċievi injezzjonijiet ta' Vocabria minghajr il-parir tat-tabib tiegħek.

Dejjem għandek tiehu l-injezzjonijiet ta' Vocabria sakemm jirrakkomanda t-tabib tiegħek. Tiqafx sakemm it-tabib tiegħek ma jagħtikx parir biex tagħmel dan. Jekk tieqaf, it-tabib tiegħek għandu jibdix fuq trattament ieħor tal-HIV fi żmien xahar mill-aħħar injezzjoni tiegħek ta' Vocabria jekk qed tiehu injezzjonijiet kull xahar, u fi żmien xahrejn mill-aħħar injezzjoni tiegħek ta' Vocabria jekk qed tiehu injezzjonijiet kull xahrejn, biex tnaqqas ir-riskju li tiżviluppa reżistenza virali.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-mediċina, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.

#### 4. Effetti sekondarji possibbli

Bħal kull mediċina oħra, din il-mediċina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

**Ieqaf milli tuża Vocabria u fittex attenzjoni medika immedjatament** jekk tinnota xi wiehed mis-sintomi li ġejjin:

- irqajja hamranin mhux elevati, qishom mira jew ċirkolari fuq it-tronk, hafna drabi b'folji ċentrali, tqaxxir tal-ġilda, ulċeri tal-ħalq, tal-gerżuma, tal-imnieher, tal-ġenitali u tal-ġhajnejn. Dawn ir-raxxijiet serji tal-ġilda jistgħu jiġu preċeduti minn deni u sintomi li jixbhu l-influenza (sindrome ta' Stevens-Johnson, nekroliżi epidermali tossika). Dawn ir-reazzjonijiet serji tal-ġilda huma rari hafna (jistgħu jaffettwaw sa persuna **wahda minn kull 10,000**).

#### Reazzjonijiet allergiċi

Vocabria fih cabotegravir, li huwa inibitur tal-integrasi. Inibituri tal-integrasi inkluż cabotegravir jistgħu jikkawżaw reazzjoni allergika serja magħrufa bħala reazzjoni ta' sensitività eċċessiva.

Jekk ikollok xi wieħed mis-sintomi li ġejjin:

- reazzjoni fil-ġilda (*raxx*, *horriqija*)
- temperatura għolja (*deni*)
- nuqqas ta' enerġija (*għeja*)
- nefha, xi kultant tal-wieċ jew tal-ħalq (*angjoedima*), li tikkawża diffikultà biex tiegħu n-nifs
- uġiġħ fil-muskoli jew fil-ġogi.

➔ **Ara tabib minnufih.** It-tabib tiegħek jista' jiddeċiedi li jwettaq testijiet biex jiċċekkja l-fwied, il-kliewi jew id-demm tiegħek, u jista' jgħidlek biex tiegħaf tiegħu Vocabria.

### Effetti sekondarji komuni hafna

Dawn jistgħu jaffettwaw **aktar minn persuna 1 minn kull 10:**

- uġiġħ ta' ras
- reazzjonijiet fis-sit tal-injezzjoni. Fi studji kliniċi, dawn kienu ġeneralment ħfief sa moderati u saru inqas frekwenti maż-żmien. Is-sintomi jistgħu jinkludu:
  - komuni hafna: uġiġħ (li rari jista' jinkludi diffikultà temporanja fil-mixi) u skumdità, massa jew boċċa mwebbsa
  - komuni: ħmura, ħakk, nefha, shana, tbengil, (li jista' jinkludi tibdil fil-kulur jew ġabra ta' demm taħt il-ġilda)
  - mhux komuni: tnefnim, fsada minuri, axxess (ġabra ta' materja) jew cellulite (shana, nefha jew ħmura).
- thoss is-shana (*deni*), li jista' jseħh fi żmien ġimgħa minn wara l-injezzjonijiet.

### Effetti sekondarji komuni

Dawn jistgħu jaffettwaw **sa persuna 1 minn kull 10:**

- dipressjoni
- ansjetà
- ħolm anormali
- diffikultà biex torqod (*insomnija*)
- sturdament
- thossok ma tiflaħx (*dardir*)
- rimettar
- uġiġħ fl-istonku (*uġiġħ addominali*)
- gass (flatulenza)
- dijarea
- raxx
- uġiġħ fil-muskoli (*mijalgija*)
- nuqqas ta' enerġija (*għeja*)
- thossok dgħajef (*astenija*)
- thossok ma tiflaħx b'mod ġenerali (*telqa ġenerali*)
- zieda fil-piż.

### Effetti sekondarji mhux komuni

Dawn jistgħu jaffettwaw **sa persuna 1 minn kull 100:**

- tentattiv ta' suwiċidju u ħsibijiet ta' suwiċidju (speċjalment f'pazjenti li diġà kellhom dipressjoni jew problemi ta' saħħa mentali qabel)
- reazzjoni allergika (*sensittività eċċessiva*)
- horriqija (*urtikarja*)
- nefha, xi kultant tal-wieċ jew tal-ħalq (*angjoedima*), li tikkawża diffikultà biex tiegħu n-nifs
- thossok imħeddel (*ngħas*)
- thossok sturdut, waqt jew wara injezzjoni. Dan jista' jwassal għal hass ħazin.
- ħsara fil-fwied (is-sinjali jistgħu jinkludu sfurija tal-ġilda u tal-abjad tal-għajnejn, nuqqas ta' aptit, ħakk, sensitività tal-istonku, ippurgar ċar jew awrina skura b'mod mhux tas-soltu)

- tibdil fit-testijiet tad-demmm tal-fwied (żieda fit-*transaminases* jew żieda fil-*bilirubina*).

### **Effetti sekondarji ohra li jistgħu jidhru fit-testijiet tad-demmm**

- żieda fil-lipaži (sustanza li tipproduci l-frixa)

### **Effetti sekondarji possibbli ohra**

Persuni li qed jirċievu terapija ta' Vocabria u rilpivirine għall-HIV jista' jkollhom effetti sekondarji ohra.

### **Pankreatite**

Jekk ikollok uġiġħ sever fl-addome (fiż-żaqq), dan jista' jkun ikkawżat minn infjammazzjoni tal-frixa tiegħek (pankreatite).

➔ **Għid lit-tabib tiegħek**, speċjalment jekk l-uġiġħ jinfirex jew jiggrava.

### **Sintomi ta' infezzjoni u infjammazzjoni**

Persuni b'infezzjoni avvanzata tal-HIV (AIDS) għandhom sistemi immuni dgħajfa u x'aktarx li jiżviluppaw infezzjonijiet serji (*infezzjonijiet opportunistiċi*). Meta jibdew it-trattament, is-sistema immuni ssir aktar b'saħħitha, għalhekk il-ġisem jibda jiġġieled l-infezzjonijiet.

Jistgħu jiżviluppaw sintomi ta' infezzjoni u infjammazzjoni, ikkawżati minn:

- infezzjonijiet qodma u moħbija li jergħu jorġu hekk kif il-ġisem jiġġildilhom
- is-sistema immuni li tattakka tessut tal-ġisem b'saħħtu (*disturbi awtoimmuni*).

Is-sintomi ta' disturbi awtoimmuni jistgħu jiżviluppaw hafna xhur wara li tibda tiegħu medicina biex tittratta l-infezzjoni tiegħek bl-HIV.

Is-sintomi jistgħu jinkludu:

- **dgħufija fil-muskoli** u/jew **uġiġħ fil-muskoli**
- **uġiġħ jew nefha fil-ġogi**
- **dgħufija** li tibda fl-idejn u fis-saqajn u li timxi 'l fuq lejn it-tronk tal-ġisem
- **palpitazzjonijiet** jew **roghda**
- **iperattività** (irrekwitezza u moviment eċċessiv).

### **Jekk ikollok xi sintomu ta' infezzjoni:**

➔ **Għid lit-tabib tiegħek immedjatament.** Tihux medicini ohra għall-infezzjoni mingħajr il-parir tat-tabib tiegħek.

### **Rappurtar tal-effetti sekondarji**

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellek lit-tabib jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarji possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz **tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali** mnizzla f' [Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

## **5. Kif taħzen Vocabria**

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq it-tikketta u l-kartuna wara JIS. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar gurnata ta' dak ix-xahar.

Din il-medicina m'għandhiex bżonn l-ebda kundizzjoni ta' temperatura speċjali għall-ħażna.

Tagħmlux fil-friża.

## 6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

### X'fih Vocabria

- Is-sustanza attiva hi cabotegravir.

Kull kunjett ta' 2 ml fih 400 mg cabotegravir.

Is-sustanzi mhux attivi l-oħra huma:

Mannitol (E421)

Polysorbate 20 (E432)

Macrogol (E1521)

Ilma għall-injezzjonijiet

### Kif jidher Vocabria u l-kontenut tal-pakkett

Cabotegravir sospensjoni għall-injezzjoni li terhi l-medicina bil-mod huwa pprezentat f'kunnett tal-ħġieġ kannella b'tapp tal-lastku. Il-pakkett fih ukoll siringa 1, adapter 1 tal-kunjett, u labra 1 għall-injezzjoni.

### Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

ViiV Healthcare BV

Van Asch van Wijckstraat 55H,

3811 LP Amersfoort

In-Netherlands

### Manifattur

GlaxoSmithKline Manufacturing SpA

Strada Provinciale Asolana, 90

San Polo di Torile

Parma, 43056

L-Italja

Għal kull tagħrif dwar din il-medicina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq:

#### 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

#### Norge

ViiV Healthcare BV  
Tel: + 372 8002640

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

ViiV Healthcare BV  
Tel: + 385 800787089

**Ireland**

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

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

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

**Κύπρος**

ViiV Healthcare BV  
Τηλ: + 357 80070017

**Latvija**

ViiV Healthcare BV  
Tel: + 371 80205045

GlaxoSmithKline AS  
Tlf: + 47 22 70 20 00

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

ViiV Healthcare BV  
Tel: + 40 800672524

**Slovenija**

ViiV Healthcare BV  
Tel: + 386 80688869

**Slovenská republika**

ViiV Healthcare BV  
Tel: + 421 800500589

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f' {XX/SSSS}**

**Sorsi ohra ta' informazzjoni**

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini:  
<https://www.ema.europa.eu>.

-----

It-tagħrif li jmiss qed jinghata biss għall-professjonisti tal-kura tas-saħħa biss:

Istruzzjonijiet għall-użu ta' Vocabria 2 mL injezzjoni:

### Harsa ġenerali

Doża shiħa teħtieġ żewġ injezzjonijiet: **VOCABRIA u rilpivirine**

2 mL ta' cabotegravir u 2 mL ta' rilpivirine.

Cabotegravir u rilpivirine huma sospensjonijiet li m'għandhomx bżonn ta' aktar dilwizzjoni jew rikostituzzjoni. Il-passi ta' preparazzjoni għaž-żewġ mediċini huma l-istess. Segwi dawn l-istruzzjonijiet bir-reqqa meta tkun qed tipprepara s-suspensjoni għall-injezzjoni biex tevita t-tnixxija.

Cabotegravir u rilpivirine huma għall-użu ġol-muskoli biss. Iż-żewġ injezzjonijiet għandhom jinghataw fis-siti gluteali.

**Nota:** Huwa rakkomandat is-sit ventrogluteali. **L-ordni ta' kif jinghataw mhux importanti.**



### Informazzjoni dwar il-ħażna

• Din il-mediċina m'għandhiex bżonn ħażna speċjali.

**Tagħmlux** fil-frیža.

### Il-pakkett tiegħek fih

- kunjett 1 ta' cabotegravir
- adapter 1 tal-kunjett
- siringa 1
- labra 1 għall-injezzjoni (0.65 mm, 38 mm [23 gauge, 1.5 pulzieri])

Ikkunsidra l-binja tal-pazjent u uża ġudizzju mediku biex tagħżel it-tul xieraq tal-labra għall-injezzjoni.

Cabotegravir vial



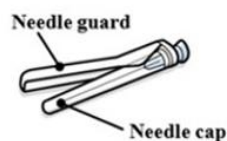
Vial adaptor



Syringe



Injection needle



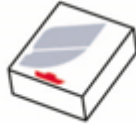
Plunger



## Se jkollok bżonn ukoll

- Ingwanti mhux sterili
  - 2 imsielaħ bl-alkoħol
  - 2 gareż
  - Kontenitur adattat għal oġġetti li jaqtgħu
- Kun żgur li jkollok il-pakkett ta' rilpivirine viċin qabel ma tibda.

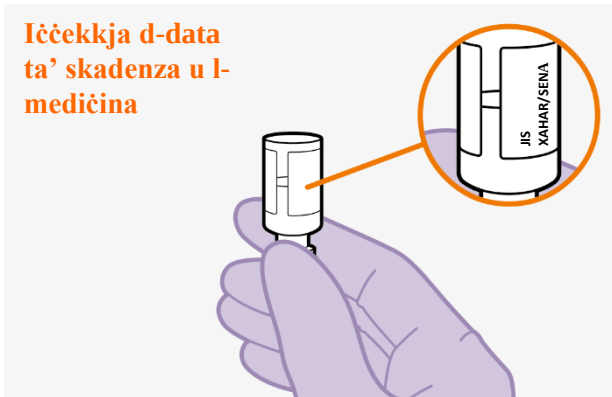
**+ Pakkett 1 ta' 2mL ta' rilpivirine**



## Preparazzjoni

### 1. Spezzjona l-kunjett

**Iċċekkja d-data ta' skadenza u l-mediċina**



- Iċċekkja li d-data ta' skadenza ma tkunx għaddiet.
- Spezzjona l-kunjett immedjatament. Jekk tista' tara xi haġa barranija, tużax il-prodott.

**Nota:** Il-kunjett ta' cabotegravir għandu hġieg ta' lewn kannella.

**Tużax** jekk id-data ta' skadenza tkun għaddiet.

### 2. Stenna 15-il minuta

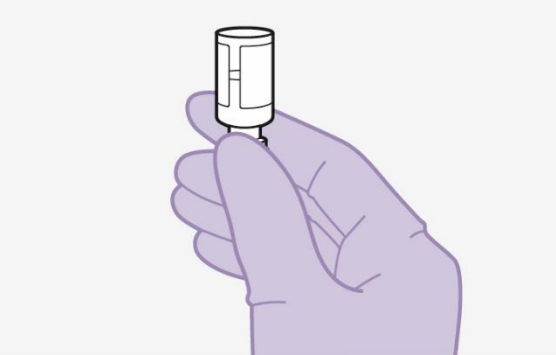
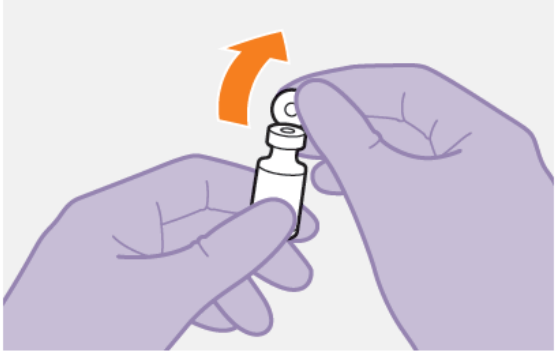
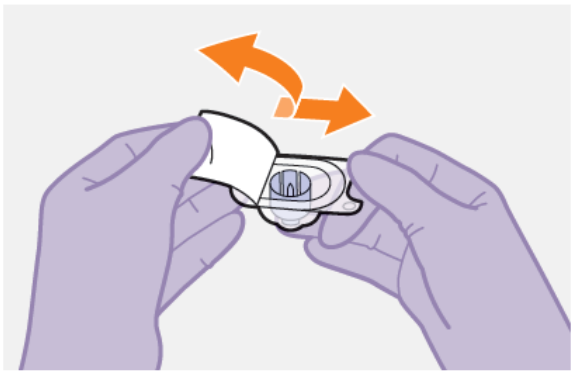


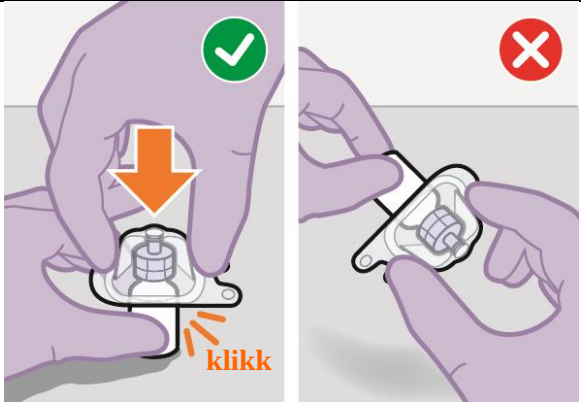
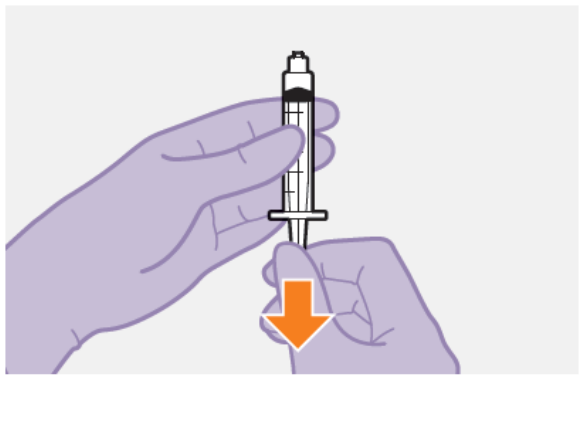
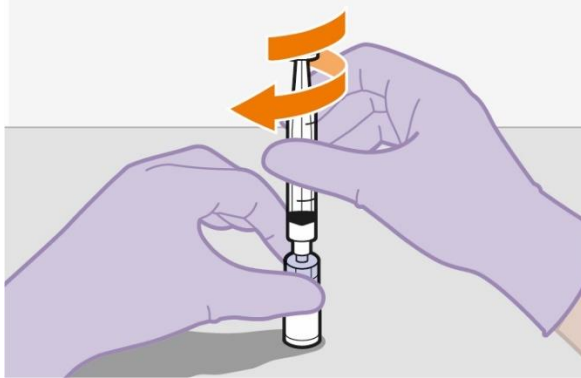
**Stenna 15-il minuta**

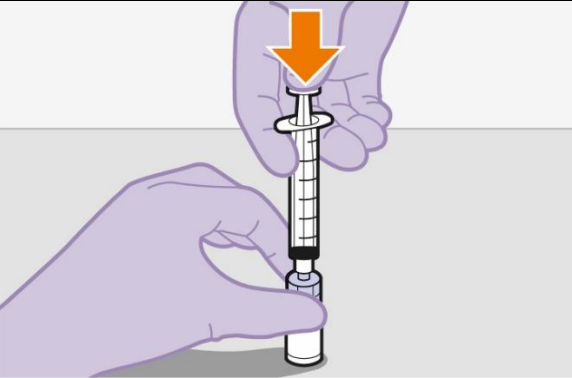
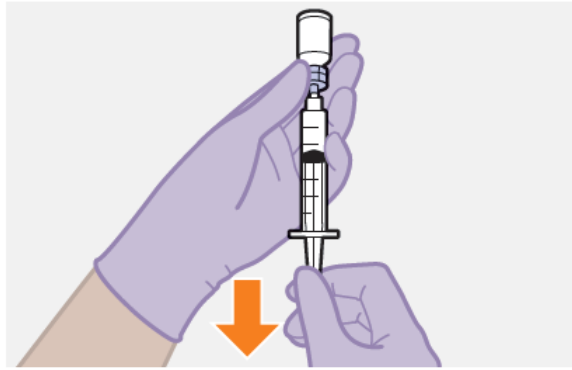
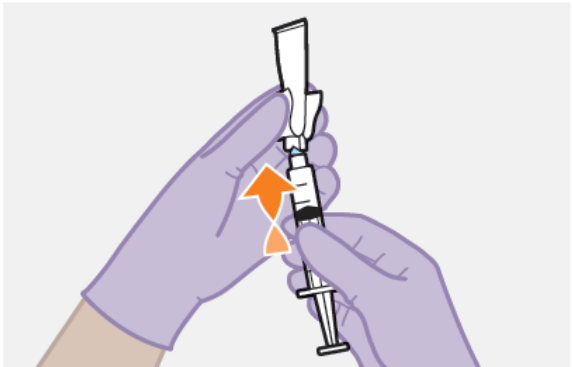


- Jekk il-pakkett ikun inhażen f' frigg, nehhi u stenna mill-inqas 15-il minuta qabel ma tkun lest biex tagħti l-injezzjoni biex thalli l-mediċina tilhaq it-temperatura tal-kamra.

### 3. Hawwad sew

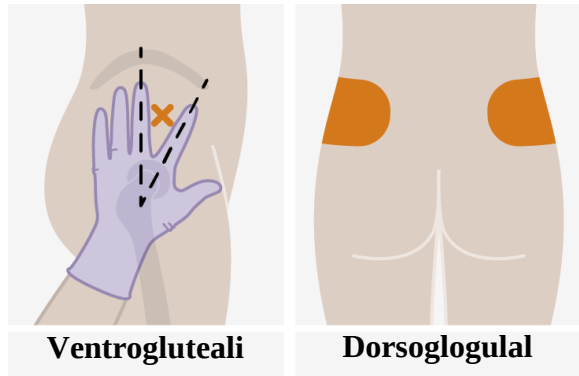
|                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|    | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Żomm il-kunjett sew u hawwad sew għal 10 sekondi shaħ kif muri.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                 |
| <b>4. Iċċekkja s-suspensjoni</b>                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|    | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Aqleb il-kunjett ta' taħt fuq u ċċekkja r-risuspensjoni. Għandha tidher uniformi. Jekk is-suspensjoni ma tkunx uniformi, erga' hawwad il-kunjett.</li> <li>• Huwa normali wkoll li tara b'żiejaq żgħar tal-arja.</li> </ul> <p><b>Nota:</b> L-ordni ta' kif jingħataw mhux importanti.</p> |
| <b>5. Nehhi l-ghatu tal-kunjett</b>                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nehhi l-ghatu mill-kunjett.</li> <li>• Imsaħ it-tapp tal-gomma b'imselha bl-alkoħol.</li> </ul> <p><b>Thallix</b> xi haġa tmiss it-tapp tal-lastku wara li timshu.</p>                                                                                                                     |
| <b>6. Nehhi l-adapter tal-kunjett billi tiġbdu</b>                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Iġbed il-karta ta' wara mill-pakkett tal-adapter tal-kunjett.</li> </ul> <p><b>Nota:</b> Tnehhix l-adapter mill-pakkett tiegħu għall-pass li jmiss. L-adapter <b>mhux</b> se jaqqa' meta l-pakkett tiegħu jiddawwar rasu l-isfel.</p>                                                      |
| <b>7. Wahhal l-adapter tal-kunjett</b>                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |

|                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                             |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                         | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Poġġi l-adapter fuq wiċċ ċatt.</li> <li>• Aghfas l-adapter tal-kunjett dritt 'l isfel fuq il-kunjett, kif muri.</li> <li>• L-adapter tal-kunjett għandu jikklikkja f'postu b'mod sigur.</li> </ul> |
| <p><b>8. Gholli l-pakkett</b></p>      | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nehhi l-ippakkjar tal-adapter tal-kunjett, kif muri.</li> </ul>                                                                                                                                    |
| <p><b>9. Ipprepara s-siringa</b></p>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nehhi s-siringa mill-pakkett tagħha.</li> <li>• Iġbed 1 mL ta' arja ġos-siringa. Dan se jagħmilha aktar faċli biex jingibed il-likwidu aktar tard.</li> </ul>                                      |
| <p><b>10. Wahhal is-siringa</b></p>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Żomm l-adapter tal-kunjett u l-kunjett sew, kif muri.</li> <li>• Issika s-siringa sew fil-kamin tal-adapter tal-kunjett.</li> </ul>                                                                |
| <p><b>11. Aghfas il-planger</b></p>                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                             |

|                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                           | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Aghfas il-planger s'isfel nett biex timbotta l-arja gol-kunjett.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| <p><b>12. Igbed id-doża bil-mod</b></p>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Aqleb is-siringa u l-kunjett ta' taht fuq, u bil-mod igbed kemm tista' likwidu gos-siringa. Jista' jkun hemm aktar likwidu mill-ammont tad-doża.</li> </ul> <p><b>Nota:</b> Żomm is-siringa wieqfa biex tevita tnixxija.</p>                                                                                                                  |
| <p><b>13. Holl is-siringa</b></p>       | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Żomm il-planger tas-siringa sew f'postu kif muri biex tevita t-tnixxija. Huwa normali li thoss ftit pressjoni lura.</li> <li>• Holl is-siringa minn fuq l-adapter tal-kunjett, waqt li żżomm l-adapter tal-kunjett kif muri.</li> </ul> <p><b>Nota:</b> Iċċekkja li s-sospensjoni ta' cabotegravir tidher uniformi u bajda għal roża ċar.</p> |
| <p><b>14. Wahhal il-labra</b></p>      | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Iftaħ il-parti tal-pakkett tal-labra biex tikkaxx il-bażi tal-labra.</li> <li>• Filwaqt li żżomm is-siringa wieqfa, dawwar is-siringa b'mod sod għal fuq il-labra.</li> <li>• Nehhi l-pakkett tal-labra mil-labra.</li> </ul>                                                                                                                 |

## Injezzjoni

### 15. Ipprepara s-sit tal-injezzjoni



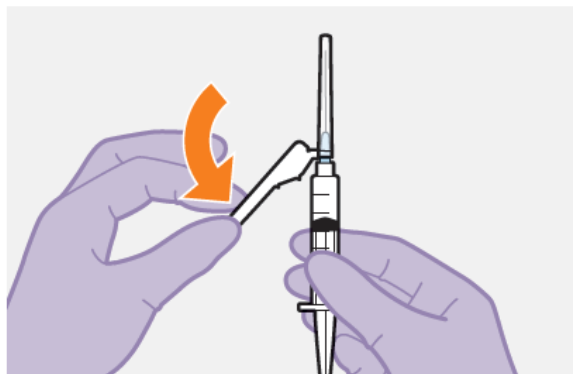
L-injezzjonijiet għandhom jingħataw fis-siti gluteali. Aghżel mill-partijiet li ġejjin għall-injezzjoni:

- Ventrogluteali (rakkomandat)
- Dorsoguluteal (il-kwadrant ta' fuq ta' barra)

**Nota:** Għall-użu għal ġol-muskolu gluteali biss.

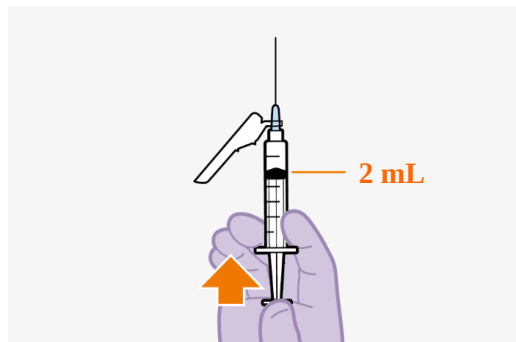
**Tinjettax** ġol-vini.

### 16. Nehhi l-ghatu



- Itwi l-protezzjoni tal-labra 'l bogħod mill-labra.
- Nehhi l-ghatu tal-labra għall-injezzjoni.

### 17. Nehhi likwidu żejjed



- Żomm is-siringa bil-labra thares 'il fuq. Aghfas il-plaġer sad-doża ta' 2 mL biex tneħhi xi likwidu żejjed u xi bzieżaq tal-arja.

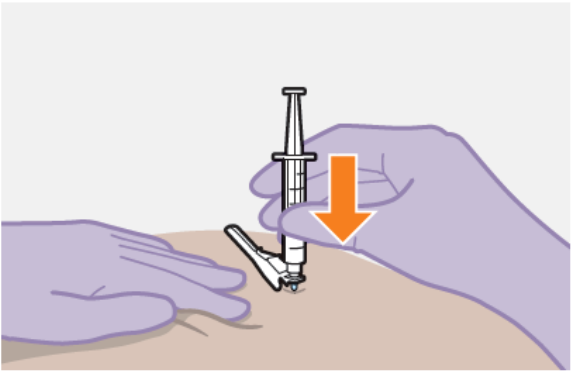
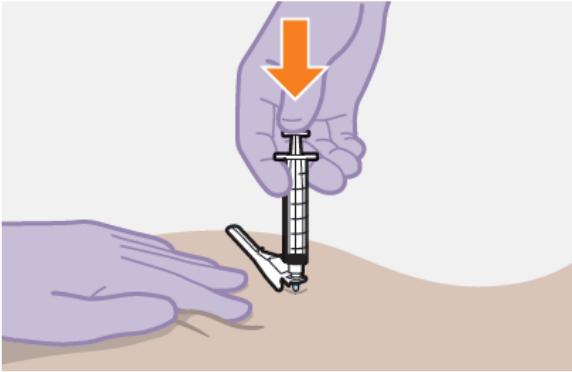
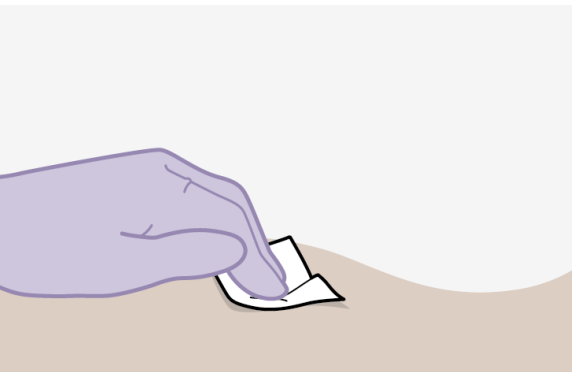
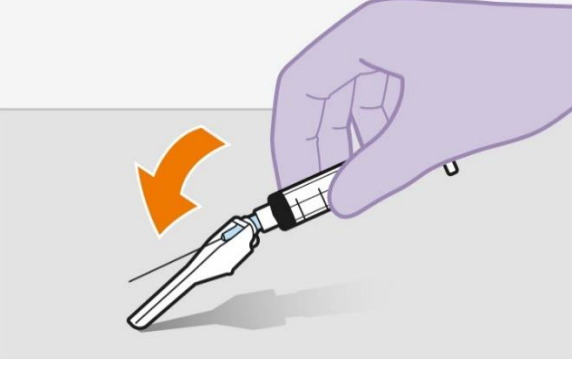
**Nota:** Naddaf is-sit tal-injezzjoni b'imselha bl-alkohol. Halli l-ġilda tinxf qabel tkompli.

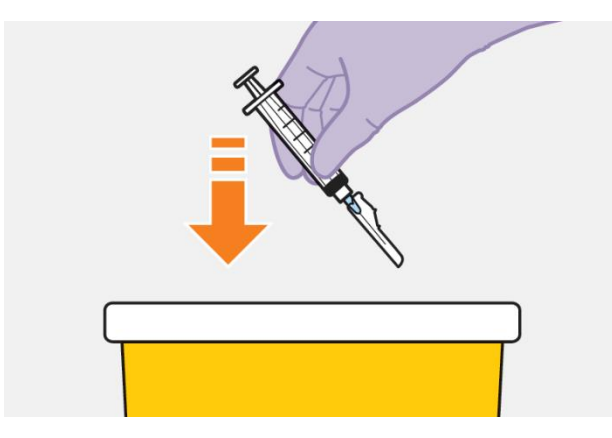
### 18. Ġebbed il-ġilda



Uża t-teknika tal-injezzjoni tal-mogħdija z biex tnaqqas it-tnixxija tal-medicina mis-sit tal-injezzjoni.

- Iġbed il-ġilda li tgħatti s-sit tal-injezzjoni sew, billi tispostja b'madwar pulzier 2.5 ċm (pulzier).
- Żommha f'din il-pożizzjoni għall-injezzjoni.

|                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p><b>19. Dahhal il-labra</b></p>                  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dahhal il-labra fil-fond kollu taghha, jew fil-fond biżżejjed biex tilhaq il-muskolu.</li> </ul>                                                                                                                           |
| <p><b>20. Injetta d-doża</b></p>                   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Waqt li żżomm il-ġilda mġebbda – bil-mod aghfas il-plaġer s'isfel nett.</li> <li>• Kun żgur li s-siringa hija vojta.</li> <li>• Ohroġ il-labra u erhi l-ġilda mġebbda immedjatament.</li> </ul>                            |
| <p><b>21. Ivvaluta s-sit tal-injezzjoni</b></p>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Applika pressjoni fuq is-sit tal-injezzjoni permezz ta' garża.</li> <li>• Tista' tintuża faxxa żgħira jekk ikun hemm fsada.</li> </ul> <p><b>Timmassaġġjax iż-żona.</b></p>                                                |
| <p><b>22. Aghmel il-labra sikura</b></p>         | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Itwi l-protezzjoni tal-labra fuq il-labra.</li> <li>• Bil-mod applika pressjoni billi tuża wiċċ iebes biex tillokkja l-protezzjoni tal-labra.</li> <li>• Il-protezzjoni tal-labra se tikklikkja meta tillokkja.</li> </ul> |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                |
| <b>Wara l-injezzjoni</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                |
| <b>23. Armi b'mod sigur</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Armi labar, siringi, kunjetti u adapters tal-kunjetti użati skont il-liġijiet lokali dwar is-saħħa u s-sikurezza.</li> </ul>          |
| <b>Irrepeti għat-2ni mediċina</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                |
|  <p><b>Irrepeti l-passi kollha għat-2ni mediċina</b></p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | <p>Jekk tkun għadek ma njetajt x iż-żewġ mediċini, uża l-passi għall-preparazzjoni u l-injezzjoni għal rilpivirine li għandu l-Istruzzjonijiet għall-Użu speċifiku tiegħu.</p> |
| <b>Mistoqsijiet u Twegġibiet</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                |
| <p><b>1. Kemm tista' ddum il-mediċina fis-siringa?</b></p> <p>Ladarba s-suspensjoni tingħbed fis-siringa, l-injezzjoni għandha tintuża immedjatament, mil-lat mikrobijologiku.</p> <p>L-istabbiltà kimika u fiżika waqt l-użu ntweriet għal sagħtejn f'temperatura ta' 25°C.</p> <p><b>2. Għaliex għandi bżonn ninjetta l-arja fil-kunjett?</b></p> <p>L-injezzjoni ta' 1 mL ta' arja fil-kunjett tagħmilha aktar faċli biex tingħbed id-doża fis-siringa.</p> <p>Mingħajr l-arja, xi likwidu jista' jmur lura fil-kunjett mingħajr intenzjoni, u jhalli inqas milli maħsub fis-siringa.</p> <p><b>3. L-ordni li bih nagħti l-mediċini hija importanti?</b></p> <p>Le, l-ordni mhux importanti.</p> |                                                                                                                                                                                |

**4. Jekk il-pakkett ikun inhażen fil-frigġ, huwa sikur li nsahhan il-kunjett sat-temperatura tal-kamra iktar malajr?**

L-aħjar li thalli l-kunjett jilhaq it-temperatura tal-kamra b'mod naturali. Madankollu, tista' tuża s-sħana ta' idejk biex thaffef il-hin ta' tishin, iżda kun ċert li l-kunjett ma jilhaqx aktar minn 30°C.

Tużax metodi oħra ta' tishin.

**5. Ghaliex huwa rrakkomandat l-approċċ ta' ghoti ventrogluteali?**

L-approċċ ventrogluteali, fil-muskolu gluteus medius, huwa rrakkomandat minħabba li jinsab lil hinn min-nervituri ewlenin u l-vażi. Approċċ dorsogluteali, fil-muskolu gluteus maximus, huwa aċċettabbli, jekk ikun ippreferut mill-professjonist tal-kura tas-saħħa. L-injezzjoni m'għandhiex tingħata f'xi sit ieħor.

## Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-pazjent

### Vocabria 600 mg sospensjoni għall-injezzjoni li terhi l-medicina bil-mod cabotegravir

▼ Dan il-prodott medikinali huwa suġġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Inti tista' tgħin billi tirrapporta kwalunkwe effett sekondarju li jista' jkollok. Ara t-tmiem ta' sezzjoni 4 biex tara kif għandek tirrapporta effetti sekondarji.

#### Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tuża din il-medicina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-infermier tiegħek.
- Jekk ikollok xi effetti sekondarju, kellew lit-tabib jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

#### F'dan il-fuljett

1. X'inhu Vocabria u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tingħata Vocabria
3. Kif jingħataw l-injezzjonijiet ta' Vocabria
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħžen Vocabria
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

#### 1. X'inhu Vocabria u għalxiex jintuża

L-injezzjoni ta' Vocabria fiha s-sustanza attiva cabotegravir. Cabotegravir jappartjeni għal grupp ta' medicini antiretrovirali msejha *inibituri tal-integrase (INIs)*.

L-injezzjoni ta' Vocabria tintuża biex tittratta infezzjoni tal-HIV (virus tal-immunodeficienza umana) f'adulti u adolexxenti (li għandhom tal-anqas 12-il sena u li jiżnu tal-anqas 35 kg), li qed jirċievu wkoll medicina antiretrovirali oħra msejha rilpivirine u li l-infezzjoni HIV-1 tagħhom hija kkontrollata.

L-injezzjonijiet ta' Vocabria ma jikkurawx l-infezzjoni tal-HIV; dawn iżommu l-ammont tal-virus f'għisem f'livell baxx. Dan jgħin biex iżzomm in-numru ta' ċelluli CD4 fid-demem tiegħek. Iċ-ċelluli CD4 huma tip ta' ċellula bajda tad-demem li huma importanti biex jgħinu lill-għisem tiegħek biex jiġġieled l-infezzjoni.

**L-injezzjoni ta' Vocabria dejjem tingħata** flimkien ma' injezzjoni oħra ta' medicina antiretrovirali msejha *injezzjoni ta' rilpivirine*. Irreferi għall-fuljett ta' taghrif ta' rilpivirine għal informazzjoni dwar din il-medicina.

#### 2. X'għandek tkun taf qabel ma tingħata Vocabria

##### Tirċivix injezzjoni ta' Vocabria:

- jekk qatt żviluppajt raxx qawwi tal-ġilda, tqaxxir tal-ġilda, infafet u/jew feriti fil-ħalq.
- jekk int **allergiku** (*tbat minn sensitività eċċessiva*) għal cabotegravir jew għal xi sustanza oħra ta' din il-medicina (imniżżla fis-sezzjoni 6).
- jekk qed tieħu xi waħda minn dawn il-medicini peress li jistgħu jaffettwaw il-mod kif jaħdem Vocabria:
  - **carbamazepine, oxcarbazepine, phenytoin, phenobarbital** (medicini biex jittrattaw l-epilessija u jipprevjenu l-aċċessjonijiet).
  - **rifampicin** jew **rifapentine** (medicini biex jittrattaw xi infezzjonijiet batteriċi bħat-tuberkulozi).

➔ Jekk taħseb li dan japplika għalik, **għid lit-tabib tiegħek**.

## Twissijiet u prekawzjonijiet

### **Reazzjoni severa tal-ġilda:**

Ir-reazzjonijiet serji tal-ġilda, is-sindrome ta' Stevens-Johnson u nekroliżi epidermali tossika, ġew irrappurtati b'mod rari hafna f'assoċjazzjoni ma' Vocabria. Ieqaf milli tuża Vocabria u fittex attenzjoni medika immedjatament jekk tinnota xi wieħed mis-sintomi relatati ma' dawn ir-reazzjonijiet serji tal-ġilda.

➔ **Aqra l-informazzjoni** f' sezzjoni 4 ta' dan il-fuljett ("Effetti sekondarji possibbli").

### **Reazzjoni allergika**

Vocabria fih cabotegravir, li huwa inibitur tal-integrasi. Inibituri tal-integrasi inkluż cabotegravir jistgħu jikkawżaw reazzjoni allergika serja magħrufa bħala *reazzjoni ta' sensittività eċċessiva*. Għandek bżonn tkun taf dwar sinjali u sintomi importanti li għandek toqgħod attent għalihom waqt li inti tkun qed tirċievi Vocabria.

➔ **Aqra l-informazzjoni** f' sezzjoni 4 ta' dan il-fuljett.

### **Problemi tal-fwied li jinkludu epatite B u/jew C**

Għid lit-tabib tiegħek jekk għandek jew kellek problemi bil-fwied tiegħek, inkluż epatite B u/jew C. It-tabib tiegħek jista' jevalwa kemm hu sever il-mard tal-fwied tiegħek qabel jiddeċiedi jekk inti tistax tiehu Vocabria.

### **Oqgħod attent għal sintomi importanti**

Xi persuni li jiehdu mediċini għall-infezzjoni tal-HIV jiżviluppaw kundizzjonijiet oħra, li jistgħu jkunu serji.

Għandek bżonn tkun taf dwar sinjali u sintomi importanti li għandek toqgħod attent għalihom waqt li tkun qed tiehu Vocabria. Dawn jinkludu:

- sintomi ta' infezzjonijiet
- sintomi ta' ħsara fil-fwied.

➔ **Aqra l-informazzjoni** f' sezzjoni 4 ta' dan il-fuljett ("Effetti sekondarji possibbli").

Jekk ikollok xi sintomu ta' infezzjoni jew ħsara fil-fwied:

➔ **Għid lit-tabib tiegħek immedjatament.** Tihux mediċini oħra għall-infezzjoni mingħajr il-parir tat-tabib tiegħek.

### **L-appuntamenti regolari huma importanti**

Huwa importanti li **inti tattendi l-appuntamenti ppjanati tiegħek** biex tirċievi l-injezzjoni ta' Vocabria tiegħek, biex tikkontrolla l-infezzjoni tal-HIV tiegħek, u biex twaqqaf il-marda tiegħek milli tmur għall-agħar. Kellem lit-tabib tiegħek jekk qed taħseb biex twaqqaf it-trattament. Jekk inti tingħata l-injezzjoni tiegħek ta' Vocabria tard, jew jekk inti tieqaf tirċievi Vocabria, inti se jkollok bżonn tiehu mediċini oħra biex tittratta l-infezzjoni tal-HIV u biex tnaqqas ir-riskju li tiżviluppa reżistenza virali.

**L-injezzjoni ta' Vocabria hi medikazzjoni li taħdem fit-tul.** Jekk twaqqaf it-trattament, il-livelli baxxi ta' cabotegravir (is-sustanza attiva ta' Vocabria) jistgħu jibqgħu fis-sistema tiegħek sa 12-il xahar jew aktar wara l-aħħar injezzjoni tiegħek. Dawn il-livelli baxxi ta' cabotegravir mhux se jipproteġuk kontra l-virus u l-virus jista' jsir reżistenti. Għandek tibda trattament differenti kontra l-HIV fi żmien xahar mill-aħħar injezzjoni tiegħek ta' Vocabria jekk qed tiehu injezzjonijiet kull xahar, u fi żmien xahrejn mill-aħħar injezzjoni tiegħek ta' Vocabria jekk qed tiehu injezzjonijiet kull xahrejn.

### **Tfal u adolexxenti**

Din il-mediċina m'għandhiex tintuża fi tfal li għandhom anqas minn 12-il sena jew adolexxenti li jiżnu anqas minn 35 kg, peress li ma gietx studjata f'dawn il-pazjenti.

### **Mediċini oħra u l-injezzjoni ta' Vocabria**

Għid lit-tabib tiegħek jekk qed tiehu, hadt dan l-aħħar jew tista' tiehu xi mediċini oħra, inklużi mediċini mixtrijin mingħajr riċetta.

**Vocabria m'għandux jingħata** ma' xi mediċini oħra. (ara "Tirċivix injezzjoni ta' Vocabria" aktar 'il fuq f' sezzjoni 2).

**Xi mediċini jistghu jaffettwaw il-mod kif jahdem Vocabria**, jew jagħmluha aktar probabbli li jkollok **cabotegravir**. Vocabria jista' wkoll jaffettwa l-mod kif jahdmu mediċini oħra.

**Ghid lit-tabib tiegħek** jekk qed tiehu:

- **rifabutin** (biex jittrattaw xi infezzjonijiet batteriċi bħat-tuberkulożi).
- ➔ **Ghid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek** jekk qed tiehu din il-mediċina. It-tabib tiegħek jista' jiddeċiedi li għandek bżonn aktar viżti.

### **Tqala u treddigh**

Jekk inti tqila jew qed tredda', taħseb li tista' tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija:

➔ **Kellem lit-tabib tiegħek** qabel tirċievi injezzjoni ta' Vocabria

### **Tqala**

- **Vocabria mhux rakkomandat waqt it-tqala.** Jekk ikun hemm bżonn, it-tabib tiegħek ser jikkunsidra l-benefiċċju għalik u r-riskju għat-tarbija tiegħek li tirċievi injezzjonijiet ta' Vocabria waqt li inti tqila. Jekk qed tippjana li jkollok tarbija, **kellem lit-tabib tiegħek minn qabel**
- Jekk inti hrġt tqila, tiqafx tattendi l-appuntamenti tiegħek biex tirċievi injezzjoni ta' Vocabria mingħajr ma tikkonsulta lit-tabib tiegħek.

### **Treddigh**

It-treddigh **mhuwiex rakkomandat** f'nisa li qed jgħixu bl-HIV għax l-infezzjoni tal-HIV tista' tghaddi għat-tarbija mill-halib tas-sider

**Mhux magħruf** jekk l-ingredjenti tal-injezzjoni ta' Vocabria jistgħux jgħaddu fil-halib tas-sider. Madankollu, huwa possibbli li cabotegravir xorta jgħaddi għal-halib tas-sider għal 12-il xahar wara l-aħħar injezzjoni ta' Vocabria.

Jekk qed tredda', jew qed taħseb biex tredda', għandek **tiddiskuti dan mat-tabib tiegħek minnufih**.

### **Sewqan u thaddim ta' magni**

**Vocabria jista' jgħieghlek thossok stordut** u jkollok effetti sekondarji oħra li jagħmluk inqas attent.

➔ **Issuqx jew thaddimx magni** sakemm m'intix ċert li m'intix affettwat.

## **3. Kif jinghataw l-injezzjonijiet ta' Vocabria**

Inti se tinghata Vocabria **bhala injezzjoni**, jew darba fix-xahar jew darba kull xahrejn, flimkien ma' injezzjoni oħra ta' mediċina msejha rilpivirine. It-tabib tiegħek ser jagħtik parir dwar l-iskeda tad-dożaġġ tiegħek.

Infermier jew tabib se jagħtik Vocabria permezz ta' injezzjoni għol-muskolu tal-warrani tiegħek (*injezzjoni intramuskolari, jew IM*).

**Meta tibda l-ewwel darba t-trattament** b'Vocabria inti u t-tabib tiegħek tistgħu tiddeċiedu biex jew tibdew it-trattament bil-pilloli ta' Vocabria jew tibdew it-trattament direttament b'injezzjoni ta' Vocabria.

- Jekk tiddeċiedi tibda t-trattament bil-pilloli, it-tabib tiegħek se jgħidlek:
  - biex tiehu pillola waħda ta' 30 mg Vocabria u pillola waħda ta' 25 mg rilpivirine, darba kuljum, għal madwar **xahar**
  - wara dan tirċievi injezzjonijiet **kull xahar jew kull xahrejn**.

Dan l-ewwel xahar ta' pilloli ta' Vocabria u rilpivirine jissejjaħ il-**perjodu t'introduzzjoni** orali. Dan jippermetti lit-tabib tiegħek jivvaluta jekk huwiex xieraq li tipproċedi bl-injezzjonijiet.

Skeda tal-injezzjoni għal dożaġġ ta' kull xahar

|                | Meta                  |                                            |
|----------------|-----------------------|--------------------------------------------|
| Liema mediċina | L-ewwel injezzjoni.   | It-tieni injezzjoni 'l quddiem, kull xahar |
| Vocabria       | injezzjoni ta' 600 mg | injezzjoni ta' 400 mg kull xahar           |
| Rilpivirine    | injezzjoni ta' 900 mg | injezzjoni ta' 600 mg kull xahar           |

Skeda tal-Injezzjoni għal dożaġġ ta' kull xahrejn

| Liema mediċina | Meta                                                |                                               |
|----------------|-----------------------------------------------------|-----------------------------------------------|
|                | L-ewwel u t-tieni injezzjonijiet, imbeghdin b'xahar | It-tielet injezzjoni 'l quddiem, kull xahrejn |
| Vocabria       | injezzjoni ta' 600 mg                               | injezzjoni ta' 600 mg kull xahrejn            |
| Rilpivirine    | injezzjoni ta' 900 mg                               | injezzjoni ta' 900 mg kull xahrejn            |

#### Jekk taqbez injezzjoni ta' Vocabria

➔ **Ikkuntattja lit-tabib tiegħek immedjatament** biex tagħmel appuntament ġdid

Huwa importanti li żżomm l-appuntamenti regolari ppjanati tiegħek biex tirċievi l-injezzjoni tiegħek biex tikkontrolla l-HIV tiegħek u biex twaqqaf il-marda tiegħek milli tmur għall-aġar. Kellem lit-tabib tiegħek jekk qed taħseb biex twaqqaf it-trattament.

**Kellem lit-tabib tiegħek** jekk taħseb li mhux se tkun tista' tirċievi l-injezzjoni ta' Vocabria tiegħek fil-ħin tas-soltu. It-tabib tiegħek jista' jirrakkomandalek tiehu l-pilloli ta' Vocabria jew trattament ieħor tal-HIV minflok, sakemm tkun tista' terġa' tirċievi l-injezzjoni ta' Vocabria.

#### Jekk tinghata wisq injezzjoni ta' Vocabria

Tabib jew infermier se jagħtik din il-mediċina, għalhekk mhux probabbli li se tinghata żżejjed. Jekk inti inkwetat, għid lit-tabib jew lill-infermier.

#### Tiqaqx tirċievi injezzjonijiet ta' Vocabria minghajr il-parir tat-tabib tiegħek.

Dejjem għandek tiehu l-injezzjonijiet ta' Vocabria sakemm jirrakkomanda t-tabib tiegħek. Tiqaqx sakemm it-tabib tiegħek ma jagħtikx parir biex tagħmel dan. Jekk tieqaf, it-tabib tiegħek għandu jibdik fuq trattament ieħor tal-HIV fi żmien xahar mill-aħħar injezzjoni tiegħek ta' Vocabria jekk qed tiehu injezzjonijiet kull xahar, u fi żmien xahrejn mill-aħħar injezzjoni tiegħek ta' Vocabria jekk qed tiehu injezzjonijiet kull xahrejn, biex tnaqqas ir-riskju li tiżviluppa reżistenza virali.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-mediċina, staqsi lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek.

#### 4. Effetti sekondarji possibbli

Bħal kull mediċina oħra, din il-mediċina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

**Ieqaf milli tuża Vocabria u fittex attenzjoni medika immedjatament** jekk tinnota xi wiehed mis-sintomi li ġejjin:

- irqajja hamranin mhux elevati, qishom mira jew ċirkolari fuq it-tronk, ħafna drabi b'folji ċentrali, tqaxxir tal-ġilda, ulċeri tal-ħalq, tal-gerżuma, tal-immieher, tal-ġenitali u tal-ġhajnejn. Dawn ir-raxxijiet serji tal-ġilda jistgħu jiġu preċeduti minn deni u sintomi li jixbhu l-influwenza (sindrome ta' Stevens-Johnson, nekroliżi epidermali tossika). Dawn ir-reazzjonijiet serji tal-ġilda huma rari ħafna (jistgħu jaffettwaw **sa persuna waħda minn kull 10,000**).

## Reazzjonijiet allergiċi

Vocabria fih cabotegravir, li huwa inibitur tal-integrasi. Inibituri tal-integrasi inkluż cabotegravir jistgħu jikkawżaw reazzjoni allergika serja magħrufa bħala reazzjoni ta' sensittività eċċessiva.

Jekk ikollok xi wieħed mis-sintomi li ġejjin:

- reazzjoni fil-ġilda (*raxx*, *horriqija*)
- temperatura għolja (*deni*)
- nuqqas ta' enerġija (*gheja*)
- nefha, xi kultant tal-wieċ jew tal-ħalq (*angjoedema*), li tikkawża diffikultà biex tiegħu n-nifs
- uġiġħ fil-muskoli jew fil-ġogi.

➔ **Ara tabib minnufih.** It-tabib tiegħek jista' jiddeċiedi li jwettaq testijiet biex jiċċekkja l-fwied, il-kliewi jew id-demm tiegħek, u jista' jgħidlek biex tiegħu tiegħu Vocabria.

## Effetti sekondarji komuni hafna

Dawn jistgħu jaffettwaw **aktar minn persuna 1 minn kull 10:**

- uġiġħ ta' ras
- reazzjonijiet fis-sit tal-injezzjoni. Fi studji kliniċi, dawn kienu generalment ħfief sa moderati u saru inqas frekwenti maż-żmien. Is-sintomi jistgħu jinkludu:
  - komuni hafna: uġiġħ (li rari jista' jinkludi diffikultà temporanja fil-mixi) u skumdità, massa jew boċċa mwebbsa
  - komuni: ħmura, ħakk, nefha, shana, tbengil, (li jista' jinkludi tibdil fil-kulur jew gabra ta' demm taht il-ġilda)
  - mhux komuni: tnefnim, fsada minuri, axxess (gabra ta' materja) jew ċellulite (shana, nefha jew ħmura).
- thoss is-shana (*deni*), li jista' jseħh fi żmien ġimgha minn wara l-injezzjonijiet.

## Effetti sekondarji komuni

Dawn jistgħu jaffettwaw **sa persuna 1 minn kull 10:**

- dipressjoni
- ansjetà
- ħolm anormali
- diffikultà biex torqod (*insomnija*)
- sturdament
- thossok ma tiflaħx (*dardir*)
- rimettar
- uġiġħ fl-istonku (*uġiġħ addominali*)
- gass (flatulenza)
- dijarea
- raxx
- uġiġħ fil-muskoli (*mijalgija*)
- nuqqas ta' enerġija (*gheja*)
- thossok dgħajjed (*astenija*)
- thossok ma tiflaħx b'mod generali (*telqa generali*)
- zieda fil-piż.

## Effetti sekondarji mhux komuni

Dawn jistgħu jaffettwaw **sa persuna 1 minn kull 100:**

- tentattiv ta' suwiċidju u ħsibijiet ta' suwiċidju (speċjalment f'pazjenti li diġà kellhom dipressjoni jew problemi ta' saħħa mentali qabel)
- reazzjoni allergika (*sensittività eċċessiva*)
- horriqija (*urtikarja*)
- nefha, xi kultant tal-wieċ jew tal-ħalq (*angjoedima*), li tikkawża diffikultà biex tiegħu n-nifs
- thossok imħeddel (*nghas*)
- thossok sturdut, waqt jew wara injezzjoni. Dan jista' jwassal għal hass ħazin.

- hsara fil-fwied (is-sinjali jistgħu jinkludu sfurija tal-ġilda u tal-abjad tal-ġhajnejn, nuqqas ta' aptit, ħakk, sensitività tal-istonku, ippurgar ċar jew awrina skura b'mod mhux tas-soltu)
- tibdil fit-testijiet tad-demem tal-fwied (żieda fit-transaminases jew żieda fil-bilirubina).

#### **Effetti sekondarji ohra li jistgħu jidhru fit-testijiet tad-demem**

- żieda fil-lipaži (sustanza li tipproduċi l-frixa)

#### **Effetti sekondarji possibbli ohra**

Persuni li qed jirċievu terapija ta' Vocabria u rilpivirine għall-HIV jista' jkollhom effetti sekondarji ohra.

#### **Pankreatite**

Jekk ikollok uġiġh sever fl-addome (fiż-żaqq), dan jista' jkun ikkawżat minn infjammazzjoni tal-frixa tiegħek (pankreatite).

➔ **Għid lit-tabib tiegħek**, speċjalment jekk l-uġiġh jinfirex jew jiggrava.

#### **Sintomi ta' infezzjoni u infjammazzjoni**

Persuni b'infezzjoni avvanzata tal-HIV (AIDS) għandhom sistemi immuni dgħajfa u x'aktarx li jiżviluppaw infezzjonijiet serji (*infezzjonijiet opportunistiċi*). Meta jibdew it-trattament, is-sistema immuni ssir aktar b'saħħitha, għalhekk il-ġisem jibda jiġġielel l-infezzjonijiet.

Jistgħu jiżviluppaw sintomi ta' infezzjoni u infjammazzjoni, ikkawżati minn:

- infezzjonijiet qodma u moħbija li jergħu joħorġu hekk kif il-ġisem jiġġildilhom
- is-sistema immuni li tattakka tessut tal-ġisem b'saħħtu (*disturbi awtoimmuni*).

Is-sintomi ta' disturbi awtoimmuni jistgħu jiżviluppaw ħafna xhur wara li tibda tiegħu mediċina biex tittratta l-infezzjoni tiegħek bl-HIV.

Is-sintomi jistgħu jinkludu:

- **dgħufija fil-muskoli** u/jew **uġiġh fil-muskoli**
- **uġiġh jew nefha fil-ġogi**
- **dgħufija** li tibda fl-idejn u fis-saqajn u li timxi 'l fuq lejn it-tronk tal-ġisem
- **palpitazzjonijiet** jew **roġħda**
- **iperattività** (irrekwitezza u moviment eċċessiv).

**Jekk ikollok xi sintomu ta' infezzjoni:**

➔ **Għid lit-tabib tiegħek immedjatament.** Tihux mediċini ohra għall-infezzjoni mingħajr il-parir tat-tabib tiegħek.

#### **Rappurtar tal-effetti sekondarji**

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz **tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f' [Appendiċi V](#)**. Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tghin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-mediċina.

## **5. Kif taħzen Vocabria**

Żomm din il-mediċina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-mediċina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq it-tikketta u l-kartuna wara JIS. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Din il-mediċina m'għandhiex bżonn l-ebda kundizzjoni ta' temperatura speċjali għall-ħażna.

Tagħmlux fil-friża.

## 6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

### X'fih Vocabria

- Is-sustanza attiva hi cabotegravir.

Kull kunjett ta' 2 ml fih 400 mg cabotegravir.

Is-sustanzi mhux attivi l-oħra huma:

Mannitol (E421)

Polysorbate 20 (E432)

Macrogol (E1521)

Ilma għall-injezzjonijiet

### Kif jidher Vocabria u l-kontenut tal-pakkett

Cabotegravir sospensjoni għall-injezzjoni li terhi l-medicina bil-mod huwa ppreżentat f'kunnett tal-ħġieġ kannella b'tapp tal-lastku. Il-pakkett fih ukoll siringa 1, adapter 1 tal-kunjett, u labra 1 għall-injezzjoni.

### Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

ViiV Healthcare BV

Van Asch van Wijckstraat 55H,

3811 LP Amersfoort

In-Netherlands

### Manifattur

GlaxoSmithKline Manufacturing SpA

Strada Provinciale Asolana, 90

San Polo di Torile

Parma, 43056

L-Italja

Għal kull tagħrif dwar din il-medicina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq:

#### 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

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

ViiV Healthcare BV  
Tel: + 385 800787089

**Ireland**

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

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

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

**Κύπρος**

ViiV Healthcare BV  
Τηλ: + 357 80070017

**Latvija**

ViiV Healthcare BV  
Tel: + 371 80205045

**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**

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

**România**

ViiV Healthcare BV  
Tel: + 40 800672524

**Slovenija**

ViiV Healthcare BV  
Tel: + 386 80688869

**Slovenská republika**

ViiV Healthcare BV  
Tel: + 421 800500589

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f' {XX/SSSS}**

**Sorsi ohra ta' informazzjoni**

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini:  
<https://www.ema.europa.eu>.

It-tagħrif li jmiss qed jinghata biss għall-professjonisti tal-kura tas-saħħa biss:

Istruzzjonijiet dwar l-użu ta' Vocabria 3 mL injezzjoni:

### Harsa ġenerali

Doża shiha tehtieg' żewġ injezzjonijiet: **VOCABRIA u rilpivirine**

3 mL ta' cabotegravir u 3 mL ta' rilpivirine.

Cabotegravir u rilpivirine huma sospensjonijiet li m'għandhomx bżonn ta' aktar dilwizzjoni jew rikostituzzjoni. Il-passi ta' preparazzjoni għaž-żewġ mediċini huma l-istess. Segwi dawn l-istruzzjonijiet bir-reqqa meta tkun qed tipprepara s-suspensjoni għall-injezzjoni biex tevita t-tnixxija.

Cabotegravir u rilpivirine huma għall-użu ġol-muskoli biss. Iż-żewġ injezzjonijiet għandhom jinghataw fis-siti gluteali.

**Nota:** Huwa rakkomandat is-sit ventrogluteali. **L-ordni ta' kif jinghataw mhux importanti.**



### Informazzjoni dwar il-ħażna

• Din il-mediċina m'għandhiex bżonn ħażna speċjali.

**Tagħmlux** fil-frیža.

### Il-pakkett tiegħek fih

- kunjett 1 ta' cabotegravir
- adapter 1 tal-kunjett
- siringa 1
- labra 1 għall-injezzjoni (0.65 mm, 38 mm [23 gauge, 1.5 pulzieri])

Ikkunsidra l-binja tal-pazjent u uża ġudizzju mediku biex tagħżel it-tul xieraq tal-labra għall-injezzjoni.

Cabotegravir vial



Vial cap  
(Rubber  
stopper  
under cap)

Vial adaptor

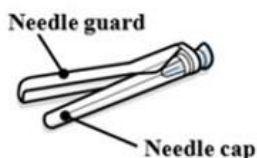


Syringe



Plunger

Injection needle



Needle guard

Needle cap

## Se jkollok bżonn ukoll

- Ingwanti mhux sterili
  - 2 imsielaħ bl-alkoħol
  - 2 gareż
  - Kontenitur adattat għal oġġetti li jaqtgħu
- Kun żgur li jkollok il-pakkett ta' rilpivirine viċin qabel ma tibda.



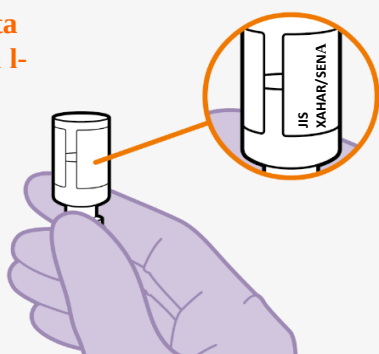
### Pakkett 1 ta' 3mL ta' rilpivirine



## Preparazzjoni

### 1. Spezzjona l-kunjett

**Iċċekkja d-data ta' skadenza u l-mediċina**



- Iċċekkja li d-data ta' skadenza ma tkunx għaddiet.
- Spezzjona l-kunjett immedjatament. Jekk tista' tara xi haġa barranija, tużax il-prodott.

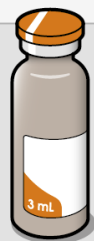
**Nota:** Il-kunjett ta' cabotegravir għandu hġieg ta' lewn kannella.

**Tużax** jekk id-data ta' skadenza tkun għaddiet.

### 2. Stenna 15-il minuta



**Stenna 15-il minuta**



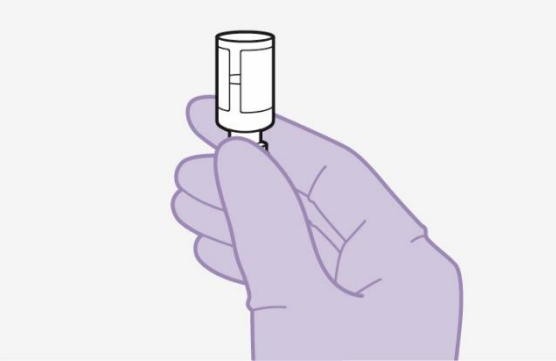
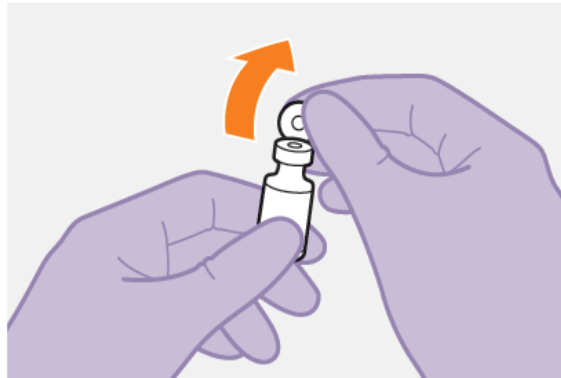
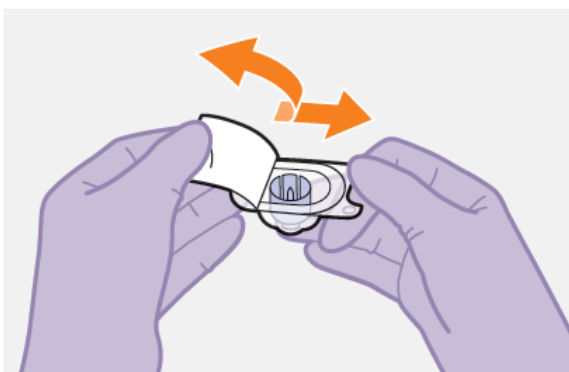
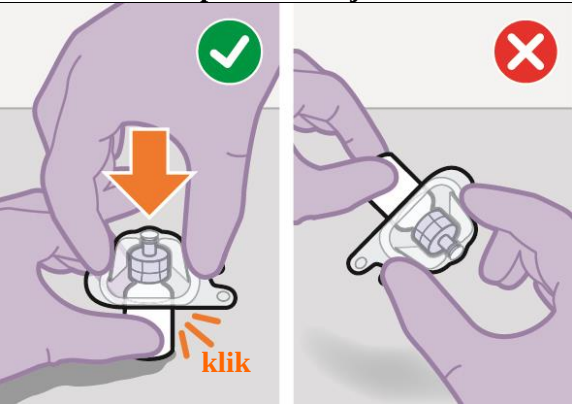
- Jekk il-pakkett ikun inhażen fi frigg, nehhi u stenna mill-inqas 15-il minuta qabel ma tkun lest biex tagħti l-injezzjoni biex thalli l-mediċina tilhaq it-temperatura tal-kamra.

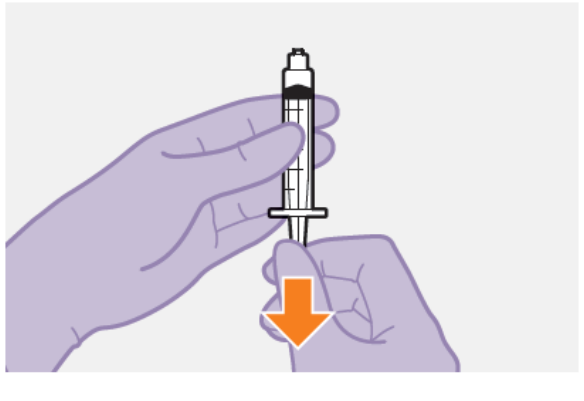
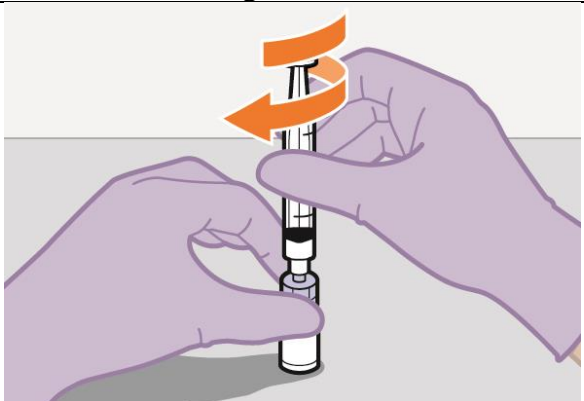
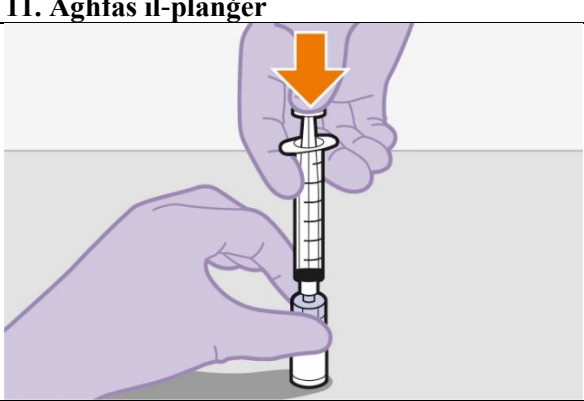
### 3. Hawwad sew

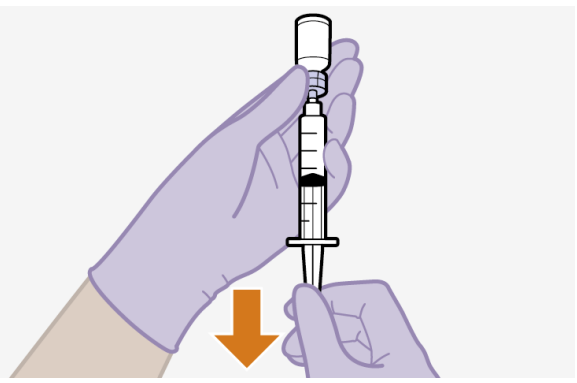
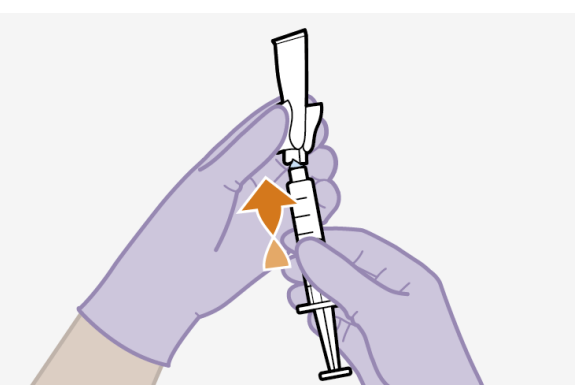
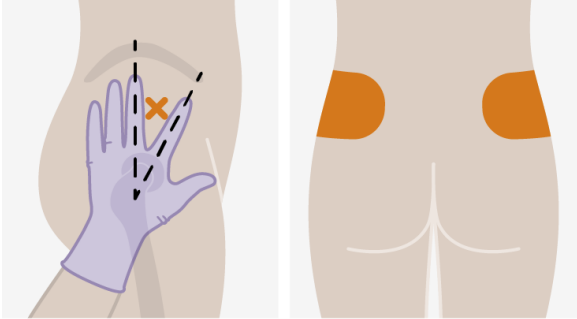
**10 sekondi**

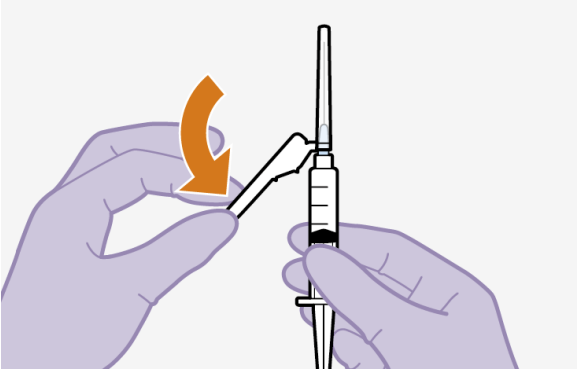
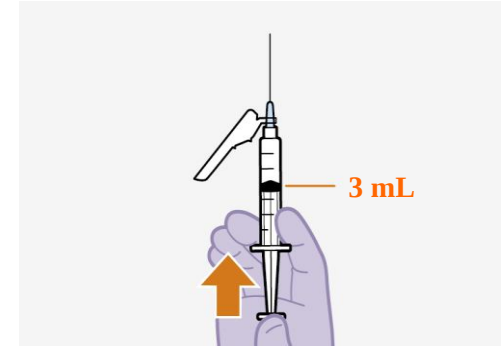
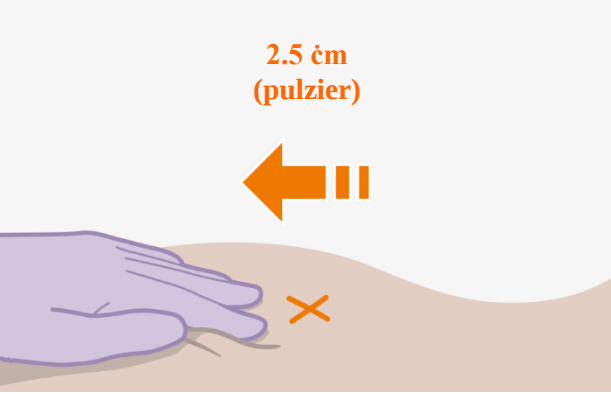
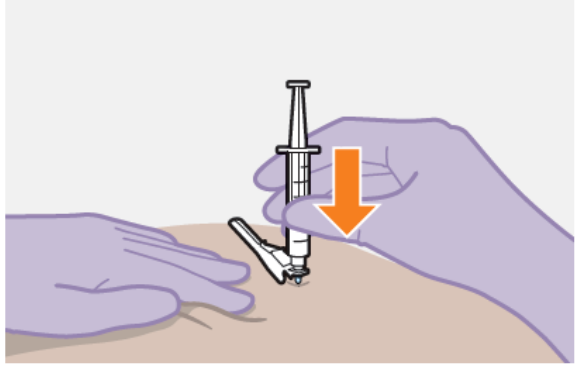


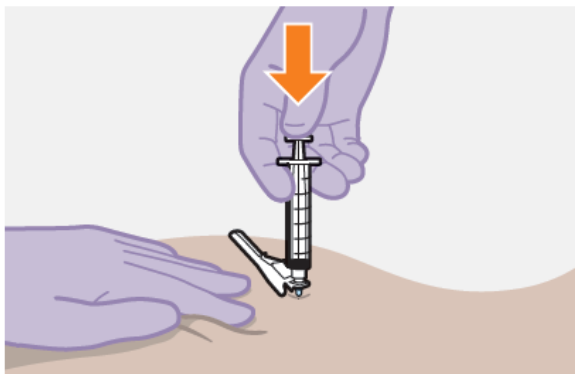
- Żomm il-kunjett sew u hawwad sew għal 10 sekondi shaħ kif muri.

|                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p><b>4. Iċċekkja s-suspensjoni</b></p>                      | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Aqleb il-kunjett ta' taht fuq u ċċekkja r-risuspensjoni. Għandha tidher uniformi. Jekk is-suspensjoni ma tkunx uniformi, erga' hawwad il-kunjett.</li> <li>• Huwa normali wkoll li tara b'ziezaq żgħar tal-arja.</li> </ul> <p><b>Nota:</b> L-ordni ta' kif jingħataw mhux importanti.</p> |
| <p><b>5. Nehhi l-ghatu tal-kunjett</b></p>                   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nehhi l-ghatu mill-kunjett.</li> <li>• Imsah it-tapp tal-gomma b'imselha bl-alkohol.</li> </ul> <p><b>Thallix</b> xi haġa tmiss it-tapp tal-lastku wara li timshu.</p>                                                                                                                     |
| <p><b>6. Nehhi l-adapter tal-kunjett billi tiġbdu</b></p>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Igbed il-karta ta' wara mill-pakkett tal-adapter tal-kunjett.</li> </ul> <p><b>Nota:</b> Tnehhix l-adapter mill-pakkett tiegħu għall-pass li jmiss. L-adapter <b>mhux</b> se jaqsa' meta l-pakkett tiegħu jiddawwar rasu l-isfel.</p>                                                      |
| <p><b>7. Wahhal l-adapter tal-kunjett</b></p>              | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Poġġi l-adapter fuq wiċċ ċatt.</li> <li>• Aghfas l-adapter tal-kunjett dritt 'l isfel fuq il-kunjett, kif muri.</li> <li>• L-adapter tal-kunjett għandu jikklikkja f'postu b'mod sigur.</li> </ul>                                                                                         |
| <p><b>8. Gholli l-pakkett</b></p>                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |

|                                                                                     |                                                                                                                                                                                                        |
|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|     | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nehhi l-ippakkjar tal-adapter tal-kunjett, kif muri.</li> </ul>                                                                                               |
| <b>9. Ipprepara s-siringa</b>                                                       |                                                                                                                                                                                                        |
|    | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nehhi s-siringa mill-pakkett tagħha.</li> <li>• Iġbed 1 mL ta' arja ġos-siringa. Dan se jagħmilha aktar faċli biex jingibed il-likwidu aktar tard.</li> </ul> |
| <b>10. Wahhal is-siringa</b>                                                        |                                                                                                                                                                                                        |
|   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Żomm l-adapter tal-kunjett u l-kunjett sew, kif muri.</li> <li>• Issika s-siringa sew fil-kamin tal-adapter tal-kunjett.</li> </ul>                           |
| <b>11. Aghfas il-plaġer</b>                                                         |                                                                                                                                                                                                        |
|  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Aghfas il-plaġer s'isfel nett biex timbotta l-arja ġol-kunjett.</li> </ul>                                                                                    |
| <b>12. Iġbed id-doża bil-mod</b>                                                    |                                                                                                                                                                                                        |

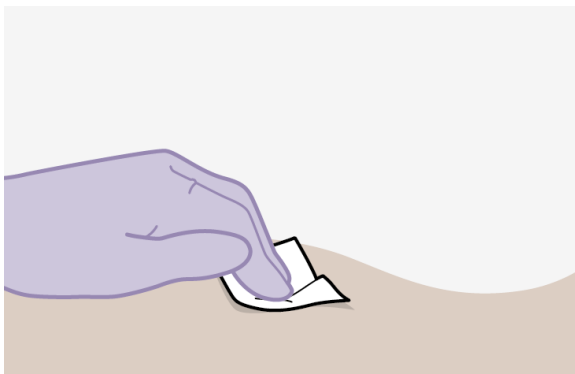
|                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                                                             | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Aqleb is-siringa u l-kunjett ta' taht fuq, u bil-mod iġbed kemm tista' likwidu ġos-siringa. Jista' jkun hemm aktar likwidu mill-ammont tad-doża.</li> </ul> <p><b>Nota:</b> Żomm is-siringa wieqfa biex tevita tnixxija.</p>                                                                                                                 |
| <b>13. Holl is-siringa</b>                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|                                                                                                                                                             | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Żomm il-plaġer tas-siringa sew f'postu kif muri biex tevita t-tnixxija. Huwa normali li thoss ftit pressjoni lura.</li> <li>• Ħoll is-siringa minn fuq l-adapter tal-kunjett, waqt li żżomm l-adapter tal-kunjett kif muri.</li> </ul> <p><b>Nota:</b> Iċċekkja li s-sospensjoni ta' cabotegravir tidher uniformi u bajda għal roża ċar.</p> |
| <b>14. Wahhal il-labra</b>                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|                                                                                                                                                            | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Iftaħ il-parti tal-pakkett tal-labra biex tikxef il-bażi tal-labra.</li> <li>• Filwaqt li żżomm is-siringa wieqfa, dawwar is-siringa b'mod sod għal fuq il-labra.</li> <li>• Nehhi l-pakkett tal-labra mil-labra.</li> </ul>                                                                                                                 |
| <b>Injezzjoni</b>                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| <b>15. Ipprepara s-sit tal-injezzjoni</b>                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|  <div style="display: flex; justify-content: space-around; margin-top: 10px;"> <span><b>Ventrogluteali</b></span> <span><b>Dorogluteali</b></span> </div> | <p>L-injezzjonijiet għandhom jingħataw fis-siti gluteali.</p> <p>Agħzel mill-partijiet li ġejjin għall-injezzjoni:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ventrogluteali (rakkomandat)</li> <li>• Dorogluteali (il-kwadrant ta' fuq ta' barra)</li> </ul> <p><b>Nota:</b> Għall-użu għal ġol-muskolu gluteali biss.</p> <p><b>Tinjettax</b> ġol-vini.</p>                       |
| <b>16. Nehhi l-ghatu</b>                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |

|                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|    | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Itwi l-protezzjoni tal-labra 'l bogħod mil-labra.</li> <li>• Nehhi l-ġhatu tal-labra għall-injezzjoni.</li> </ul>                                                                                                                                                                  |
| <b>17. Nehhi likwidu żejjed</b>                                                     | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Żomm is-siringa bil-labra thares 'il fuq. Aghfas il-plaġer sad-doża ta' 3 mL biex tneħhi xi likwidu żejjed u xi bzieżaq tal-arja.</li> </ul> <p><b>Nota:</b> Naddaf is-sit tal-injezzjoni b'imselha bl-alkoħol. Halli l-ġilda tinxf qabel tkompli.</p>                             |
|    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| <b>18. Ġebbed il-ġilda</b>                                                          | <p>Uża t-teknika tal-injezzjoni tal-mogħdija z biex tnaqqas it-tnixxija tal-medicina mis-sit tal-injezzjoni.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Iġbed il-ġilda li tgħatti s-sit tal-injezzjoni sew, billi tispostja b'madwar 2.5 ċm (pulzier).</li> <li>• Żommha f'din il-pożizzjoni għall-injezzjoni.</li> </ul> |
|  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| <b>19. Dahhal il-labra</b>                                                          | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dahhal il-labra fil-fond kollu tagħha, jew fil-fond biżżejjed biex tilhaq il-muskolu.</li> </ul>                                                                                                                                                                                   |
|  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| <b>20. Injetta d-doża</b>                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |



- Waqt li żżomm il-ġilda mġebbda – bil-mod aghfas il-planger s'isfel nett.
- Kun żgur li s-siringa hija vojta.
- Ohroġ il-labra u erhi l-ġilda mġebbda immedjatament.

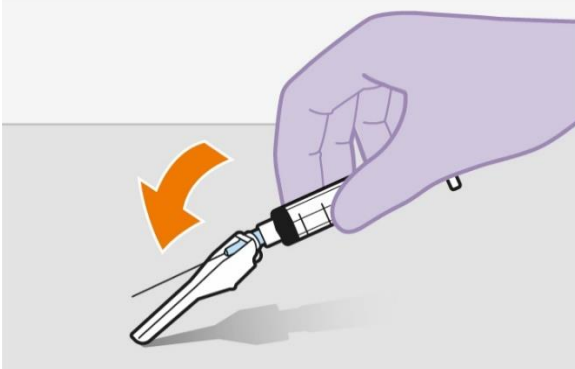
## 21. Ivvaluta s-sit tal-injezzjoni



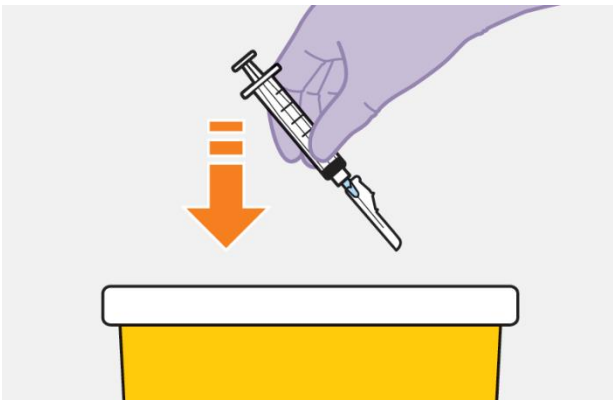
- Applika pressjoni fuq is-sit tal-injezzjoni permezz ta' garża.
- Tista' tintuża faxxa żgħira jekk ikun hemm fsada.

**Timmassaġġjax iż-żona.**

## 22. Aghmel il-labra sikura



- Itwi l-protezzjoni tal-labra fuq il-labra.
- Bil-mod applika pressjoni billi tuża wiċċ iebes biex tillokkja l-protezzjoni tal-labra.
- Il-protezzjoni tal-labra se tikklikkja meta tillokkja.

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                               |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Wara l-injezzjoni</b><br><b>23. Armi b'mod sigur</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                               |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | <ul style="list-style-type: none"> <li>Armi labar, siringi, kunjetti u adapters tal-kunjetti użati skont il-liġijiet lokali dwar is-saħħa u s-sikurezza.</li> </ul>           |
| <b>Irrepeti għat-2ni mediċina</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                               |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | <p>Jekk tkun għadek ma njettajt ix-żewġ mediċini, uża l-passi għall-preparazzjoni u l-injezzjoni għal rilpivirine li għandu l-Istruzzjonijiet għall-Użu speċifiku tiegħu.</p> |
| <b>Mistoqsijiet u Tweġibiet</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                               |
| <p><b>1. Kemm tista' ddum il-mediċina fis-siringa?</b></p> <p>Ladarba s-suspensjoni tingħbed fis-siringa, l-injezzjoni għandha tintuża immedjatament, mil-lat mikrobijologiku.</p> <p>L-istabbiltà kimika u fiżika waqt l-użu ntweriet għal sagħtejn f'temperatura ta' 25°C.</p>                                                                                                                              |                                                                                                                                                                               |
| <p><b>2. Għaliex għandi bżonn ninjetta l-arja fil-kunjett?</b></p> <p>L-injezzjoni ta' 1 mL ta' arja fil-kunjett tagħmilha aktar faċli biex tingħbed id-doża fis-siringa.</p> <p>Mingħajr l-arja, xi likwidu jista' jmur lura fil-kunjett mingħajr intenzjoni, u jhalli inqas milli maħsub fis-siringa.</p>                                                                                                   |                                                                                                                                                                               |
| <p><b>3. L-ordni li bih nagħti l-mediċini hija importanti?</b></p> <p>Le, l-ordni mhux importanti.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                               |
| <p><b>4. Jekk il-pakkett ikun inhazen fil-frigġ, huwa sikur li nsahhan il-kunjett sat-temperatura tal-kamra iktar malajr?</b></p> <p>L-aħjar li thalli l-kunjett jilhaq it-temperatura tal-kamra b'mod naturali. Madankollu, tista' tuża s-shana ta' idejk biex thaffef il-ħin ta' tishin, iżda kun ċert li l-kunjett ma jilhaqx aktar minn 30°C.</p> <p>Tużax metodi oħra ta' tishin.</p>                    |                                                                                                                                                                               |
| <p><b>5. Għaliex huwa rrakkomandat l-approċċ ta' għoti ventrogluteali?</b></p> <p>L-approċċ ventrogluteali, fil-muskolu gluteus medius, huwa rrakkomandat minħabba li jinsab lil hinn min-nervituri ewlenin u l-vażi. Approċċ dorsogluteali, fil-muskolu gluteus maximus, huwa aċċettabbli, jekk ikun ippreferut mill-professionist tal-kura tas-saħħa. L-injezzjoni m'għandhiex tingħata f'xi sit ieħor.</p> |                                                                                                                                                                               |

## Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-pazjent

### Vocabria 30 mg pilloli miksija b'rita cabotegravir

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa suġġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Inti tista' tgħin billi tirrapporta kwalunkwe effett sekondarju li jista' jkollok. Ara t-tmiem ta' sezzjoni 4 biex tara kif għandek tirrapporta effetti sekondarji.

#### Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tiehu din il-mediċina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek.
- Din il-mediċina għet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara anke jekk għandhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

#### F'dan il-fuljett

1. X'inhuma l-pilloli ta' Vocabria u għalxiex jintużaw
2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu l-pilloli ta' Vocabria
3. Kif għandek tiehu l-pilloli ta' Vocabria
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħžen il-pilloli ta' Vocabria
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

#### 1. X'inhuma Vocabria u għalxiex jintuża

Il-pilloli ta' Vocabria fihom is-sustanza attiva cabotegravir. Cabotegravir jappartjeni għal grupp ta' mediċini antiretrovirali msejha *inibituri tal-integrasi (INIs)*.

Il-pilloli ta' Vocabria jintużaw għat-trattament ta' infezzjoni tal-HIV (virus tal-immunodeficijenza umana) f'adulti li għandhom 18-il sena u aktar li qed jieħdu wkoll mediċina antiretrovirali oħra msejha rilpivirine u li l-infezzjoni tal-HIV-1 tagħhom hija kkontrollata.

Il-pilloli ta' Vocabria ma jikkurawx l-infezzjoni tal-HIV; dawn iżommu l-ammont ta' virus f'għisem f'livell baxx. Dan jgħin biex iżomm in-numru ta' ċelluli CD4+ fid-demm tiegħek. Iċ-ċelluli CD4+ huma tip ta' ċelluli bojod tad-demm li huma importanti biex jgħinu lill-għisem tiegħek biex jiġġieled l-infezzjoni.

It-tabib tiegħek ser jagħtik il-parir li tiehu l-pilloli ta' Vocabria qabel tingħata l-injezzjoni ta' Vocabria għall-ewwel darba.

Jekk inti qed tingħata l-injezzjoni ta' Vocabria, iżda ma tistax tircievi l-injezzjoni tiegħek, it-tabib tiegħek jista' jirrakkomanda wkoll li tiehu l-pilloli ta' Vocabria minflok, sakemm tkun tista' tircievi l-injezzjoni mill-ġdid.

Il-pilloli ta' Vocabria dejjem jingħataw flimkien ma' mediċina antiretrovirali oħra msejha *pilloli ta' rilpivirine* għat-trattament ta' infezzjoni tal-HIV. Il-pilloli ta' Vocabria u rilpivirine se jieħdu post il-mediċini antiretrovirali attwali tiegħek. Irreferi għall-fuljett ta' tagħrif ta' rilpivirine għal informazzjoni dwar dik il-mediċina.

#### 2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Vocabria

##### Tiħux il-pilloli ta' Vocabria:

- jekk qatt żviluppajt raxx qawwi tal-ġilda, tqaxxir tal-ġilda, infafet u/jew feriti fil-ħalq.

- jekk inti **allergiku** (*tbati minn sensittività eċċessiva*) għal cabotegravir jew għal xi sustanza oħra ta' din il-mediċina (imnizzla fis-sezzjoni 6).
- jekk qed tiegħu xi waħda minn dawn il-mediċini, peress li dawn jistgħu jaffettwaw il-mod kif jahdem Vocabria:
  - **carbamazepine, oxcarbazepine, phenytoin, phenobarbital** (mediċini biex jittrattaw l-epilessija u jipprevjenu l-aċċessjonijiet)
  - **rifampicin jew rifapentine** (mediċini biex jittrattaw xi infezzjonijiet batteriċi bħat-tuberkulozi).

➔ Jekk taħseb li dan japplika għalik, **għid lit-tabib tiegħek.**

## Twissijiet u prekawzjonijiet

### Reazzjoni severa tal-ġilda:

Ir-reazzjonijiet serji tal-ġilda, is-sindrome ta' Stevens-Johnson u nekroliżi epidermali tossika, ġew irrappurtati b'mod rari ħafna f'assoċjazzjoni ma' Vocabria. Ieqaf milli tuża Vocabria u fittex attenzjoni medika immedjatament jekk tinnota xi wieħed mis-sintomi relatati ma' dawn ir-reazzjonijiet serji tal-ġilda.

➔ **Aqra l-informazzjoni** f'sezzjoni 4 ta' dan il-fuljett ("Effetti sekondarji possibbli").

### Reazzjoni allergika

Vocabria fih cabotegravir, li huwa inibitur tal-integrasi. Inibituri ta' integrasi inkluż cabotegravir jistgħu jikkawżaw reazzjoni allergika serja magħrufa bħala reazzjoni ta' sensittività eċċessiva. Għandek bżonn tkun taf dwar is-sinjali u s-sintomi importanti li għandek toqgħod attent għalihom waqt li tkun qed tiegħu Vocabria.

➔ **Aqra l-informazzjoni** f'sezzjoni 4 ta' dan il-fuljett.

### Problemi tal-fwied li jinkludu epatite B u/jew C

Għid lit-tabib tiegħek jekk għandek jew kellek problemi bil-fwied tiegħek, inkluż epatite B u/jew C. It-tabib tiegħek jista' jevalwa kemm hu sever il-mard tal-fwied tiegħek qabel jiddeċiedi jekk inti tistax tiegħu Vocabria.

### Oqgħod attent għal sintomi importanti

Xi persuni li jieħdu mediċini għall-infezzjoni tal-HIV jiżviluppaw kundizzjonijiet oħra, li jistgħu jkunu serji. Għandek bżonn tkun taf dwar sinjali u sintomi importanti li għandek toqgħod attent għalihom waqt li tkun qed tiegħu Vocabria.

Dawn jinkludu:

- sintomi ta' infezzjonijiet
- sintomi ta' ħsara fil-fwied.

➔ **Aqra l-informazzjoni** f'sezzjoni 4 ta' dan il-fuljett ("Effetti sekondarji possibbli").

Jekk ikollok xi sintomu ta' infezzjoni jew ħsara fil-fwied:

➔ **Għid lit-tabib tiegħek immedjatament.** Tihux mediċini oħra għall-infezzjoni mingħajr il-parir tat-tabib tiegħek.

### Tfal u adolexxenti

Din il-mediċina m'għandhiex tintuża fi tfal li għandhom anqas minn 12-il sena jew adolexxenti li jiżnu anqas 35 kg peress li ma gietx studjata f'dawn il-pazjenti.

### Mediċini oħra u l-pilloli ta' Vocabria

Għid lit-tabib tiegħek jekk qed tiegħu, haadt dan l-aħħar jew tista' tiegħu xi mediċini oħra, inklużi mediċini mixtrijin mingħajr riċetta.

**Vocabria m'għandux jittiehed** ma' xi mediċini oħra (ara "Tihux il-pilloli ta' Vocabria" iktar 'il fuq f'sezzjoni 2):

**Xi mediċini jistgħu jaffettwaw il-mod kif jahdem Vocabria**, jew jagħmluha aktar probabbli li jkollok **effetti sekondarji**. Vocabria jista' wkoll jaffettwa l-mod kif jahdmu mediċini oħra.

**Għid lit-tabib tiegħek** jekk qed tiegħu xi waħda mill-mediċini fil-lista li ġejja:

- **Mediċini msejha antaċidi, biex jittrattaw indigestjoni u hruq ta' stonku.** L-antaċidi jistgħu jwaqqfu l-mediċina fil-pilloli ta' Vocabria milli tiġi assorbita fil-ġisem tiegħek.
- **Tihux dawn il-mediċini fis-sagħtejn qabel ma tiehu Vocabria jew għal mill-inqas 4 sigħat wara li tiehdu.**
- **rifampicin** (biex jittratta xi infezzjonijiet batterjali bħat-tuberkulożi).

➔ **Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek** jekk qiegħed tiehu xi waħda minn dawn. It-tabib tiegħek jista' jiddeċiedi li għandek bżonn aktar viżti.

### Tqala u treddigh

Jekk inti tqila jew qed tredda', taħseb li tista' tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija:

➔ **Kellem lit-tabib tiegħek** qabel tiehu Vocabria.

### Tqala

- **Vocabria mhux rakkomandat** waqt it-tqala. Jekk meħtieġ, it-tabib tiegħek se jikkunsidra l-benefiċċju għalik u r-riskju għat-tarbija tiegħek li tiehu Vocabria waqt li inti tqila.
- Jekk qed tippjana li jkollok tarbija, **kellem lit-tabib tiegħek minn qabel**
- Jekk inti hrġt tqila, tieqafx tiehu Vocabria mingħajr ma tikkonsulta lit-tabib tiegħek.

### Treddigh

It-treddigh **mhuwiex rakkomandat** f'nisa li qed jgħixu bl-HIV għax l-infezzjoni tal-HIV tista' tghaddi għat-tarbija mill-ħalib tas-sider

**Mhux maghruf** jekk l-ingredjenti tal-pilloli ta' Vocabria jistgħux jgħaddu fil-ħalib tas-side.

Jekk qed tredda', jew qed taħseb biex tredda', għandek **tiddiskuti dan mat-tabib tiegħek minnufih.**

### Sewqan u thaddim ta' magni

**Vocabria jista' jġieghlek thossok stordut** u jkollok effetti sekondarji oħra li jagħmluk inqas attent.

➔ **Issuqx jew thaddimx magni** sakemm m'intix ċert li m'intix affettwat.

### Informazzjoni importanti dwar xi whud mill-ingredjenti ta' Vocabria

Jekk it-tabib tiegħek qallek li għandek intolleranza għal xi zokkrijiet, ikkuntattja lit-tabib tiegħek qabel ma tiehu dan il-prodott mediċinali.

Din il-mediċina fiha inqas minn 1 mmol ta' sodium (23 mg) f'kull pillola, jiġifieri hija essenzjalment "mingħajr sodium".

### 3. Kif għandek tiehu Vocabria

Dejjem għandek tiehu din il-mediċina skont il-parir eżatt tat-tabib tiegħek. Iċċekkja mat-tabib jew mal-ispizjar tiegħek jekk ikollok xi dubju.

Il-pilloli ta' Vocabria jridu dejjem jittiehdu ma' mediċina oħra tal-HIV (il-pilloli ta' rilpivirine). Jenhtieg ukoll li ssegwi l-istruzzjonijiet għal rilpivirine b'attenzjoni. Il-fuljett hu fornut fil-kartuna ta' rilpivirine.

Skeda tad-dożaġġ għall-pilloli ta' Vocabria segwita minn injezzjonijiet kull xahar

| Liema mediċina | Meta                              |                                  |                                  |
|----------------|-----------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|
|                | Matul xahar 1 (mill-anqas 28 jum) | F'xahar 2 wara xahar ta' pilloli | Minn xahar 3 'il quddiem         |
| Vocabria       | pillola ta' 30 mg darba kuljum    | injezzjoni ta' 600 mg            | injezzjoni ta' 400 mg kull xahar |
| Rilpivirine    | pillola ta' 25 mg darba kuljum    | injezzjoni ta' 900 mg            | injezzjoni ta' 600 mg kull xahar |

Skeda tad-dożagġ għall-pilloli ta' Vocabria segwita minn injezzjonijiet kull xahrejn

| Liema mediċina | Meta                              |                                            |                                    |
|----------------|-----------------------------------|--------------------------------------------|------------------------------------|
|                | Matul xahar 1 (mill-anqas 28 jum) | F'xahar 2 u Xahar 3 wara xahar ta' pilloli | Minn xahar 5 'il quddiem           |
| Vocabria       | pillola ta' 30 mg darba kuljum    | injezzjoni ta' 600 mg                      | injezzjoni ta' 600 mg kull xahrejn |
| Rilpivirine    | pillola ta' 25 mg darba kuljum    | injezzjoni ta' 900 mg                      | injezzjoni ta' 900 mg kull xahrejn |

**Meta tibda l-ewwel darba t-trattament** b'Vocabria inti u t-tabib tiegħek tistgħu tiddeċiedu biex jew tibdew it-trattament bil-pilloli ta' Vocabria jew tibdew it-trattament direttament b'injezzjoni ta' Vocabria. Jekk tiddeċiedi tibda t-trattament bil-pilloli, it-tabib tiegħek se jgħidlek:

- biex tiehu pillola waħda ta' 30 mg Vocabria u pillola waħda ta' 25 mg rilpivirine, darba kuljum, għal madwar **xahar**
- wara dan tirċievi injezzjonijiet **kull xahar jew kull xahrejn**.

L-ewwel xahar ta' pilloli ta' Vocabria u rilpivirine jissejjaħ il-**perjodu t'introduzzjoni** orali. Dan jippermetti lit-tabib tiegħek jivvaluta jekk huwiex xieraq li tipproċedi bl-injezzjonijiet.

### Kif għandek tiehu l-pilloli

Il-pilloli ta' Vocabria għandhom jinbelgħu ma' ammont żgħir ta' ilma.

Vocabria jista' jittiehed mal-ikel jew fuq stonku vojt. Madankollu, meta Vocabria jittiehed fl-istess hin ma' rilpivirine, iż-żewġ pilloli għandhom jittiehdu mal-ikel.

### Jekk ma tkunx tista' tirċievi l-injezzjoni ta' Vocabria tiegħek

Jekk ma tkunx tista' tirċievi l-injezzjoni ta' Vocabria tiegħek, it-tabib tiegħek jista' jirrakkomanda li tiehu l-pilloli ta' Vocabria jew trattament ieħor tal-HIV minflok sakemm tkun tista' terġa' tirċievi injezzjoni.

### Mediċini kontra l-aċidi

L-antaċidi, għat-trattament tal-**indigestjoni** u l-**hruq ta' stonku**, jistgħu jwaqqfu l-pilloli ta' Vocabria milli jiġu assorbiti f'gismek u jagħmluh inqas effettiv.

**Tihux antaċidu** matul is-sagħtejn qabel ma tiehu pillola ta' Vocabria jew għal mill-inqas 4 sigħat wara li tehodha. Kellem lit-tabib tiegħek għal aktar parir dwar it-tehid ta' mediċini li jbaxxu l-aċidu (antaċidi) flimkien ma' pilloli ta' Vocabria.

### Jekk tiehu Vocabria aktar milli suppost

Jekk tiehu wisq pilloli ta' Vocabria, **ikkuntattja lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek għal parir**. Jekk possibbli, urihom il-flixkun tal-pilloli ta' Vocabria.

### Jekk tinsa tiehu Vocabria

Jekk tinnota fi żmien 12-il siegħa mill-hin li fih normalment tiehu Vocabria, hu l-pillola maqbuza malajr kemm jista' jkun. Jekk tinnota wara 12-il siegħa, aqbez dik id-doża u hu d-doża li jmiss bħas-soltu.

➔ **M'għandekx tiehu doża doppja** biex tpatti għal kull pillola li tkun insejt tiehu.

Jekk tirremetti inqas minn 4 sigħat wara li tkun ħadt Vocabria, hu pillola oħra. Jekk tirremetti iktar minn 4 sigħat wara li tkun ħadt Vocabria m'hemmx bżonn li tiehu pillola oħra sakemm jasal il-ħin għad-doża skedata li jmiss tiegħek.

#### **Tiqafx tiehu Vocabria mingħajr parir mingħand it-tabib tiegħek**

Hu Vocabria sakemm jgħidlek it-tabib tiegħek. Tiqafx sakemm it-tabib tiegħek ma jagħtikx parir biex tagħmel dan.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-medicina, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.

#### **4. Effetti sekondarji possibbli**

Bħal kull medicina oħra, din il-medicina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

**Ieqaf milli tuża Vocabria u fittex attenzjoni medika immedjatement** jekk tinnota xi wiehed mis-sintomi li ġejjin:

- irqajja hamranin mhux elevati, qishom mira jew ċirkolari fuq it-tronk, ħafna drabi b'folji ċentrali, tqaxxir tal-ġilda, ulċeri tal-ħalq, tal-gerżuma, tal-immieher, tal-ġenitali u tal-ġhajnejn. Dawn ir-raxxijiet serji tal-ġilda jistgħu jiġu preċeduti minn deni u sintomi li jixbhu l-influwenza (sindrome ta' Stevens-Johnson, nekrolizi epidermali tossika). Dawn ir-reazzjonijiet serji tal-ġilda huma rari ħafna (jistgħu jaffettwaw sa persuna **wahda minn kull 10,000**).

#### **Reazzjonijiet allergiċi**

Vocabria fih cabotegravir, li huwa inibitur tal-integrace. Inibituri tal-integrace inkluż cabotegravir jistgħu jikkawżaw reazzjoni allergika serja magħrufa bħala reazzjoni ta' sensittività eċċessiva.

Jekk ikollok xi wiehed mis-sintomi li ġejjin:

- reazzjoni fil-ġilda (*raxx, ħorriqija*)
- temperatura għolja (*deni*)
- nuqqas ta' enerġija (*għeja*)
- nefha, xi kultant tal-wiċċ jew tal-ħalq (*angjoedema*), li tikkawża diffikultà biex tiehu n-nifs
- uġiġħ fil-muskoli jew fil-ġogi.

➔ **Ara tabib minnufih.** It-tabib tiegħek jista' jiddeċiedi li jwettaq testijiet biex jiċċekkja l-fwied, il-kliewi jew id-demm tiegħek, u jista' jgħidlek biex tieqaf tiehu Vocabria.

#### **Effetti sekondarji komuni ħafna**

Dawn jistgħu jaffettwaw **aktar minn persuna 1 minn kull 10**:

- uġiġħ ta' ras
- thoss is-sħana (*deni*).

#### **Effetti sekondarji komuni**

Dawn jistgħu jaffettwaw **sa persuna 1 minn kull 10**:

- dipressjoni
- ansjetà
- ħolm anormali
- diffikultà biex torqod (*insomnija*)
- sturdament
- thossok ma tiflaħx (*dardir*)
- rimettar
- uġiġħ fl-istonku (*uġiġħ addominali*)
- gass (*flatulenza*)
- dijarea
- raxx
- uġiġħ fil-muskoli (*mijaġġija*)
- nuqqas ta' enerġija (*għeja*)
- thossok dgħajjef (*astenija*)
- thossok ma tiflaħx b'mod ġenerali (*telqa ġenerali*)
- zieda fil-piż.

## Effetti sekundarji mhux komuni

Dawn jistgħu jaffettwaw **sa persuna 1 minn kull 100**:

- tentattiv ta' suwiċidju u hsibijiet ta' suwiċidju (speċjalment f'pazjenti li diġà kellhom dipressjoni jew problemi ta' saħħa mentali qabel)
- reazzjoni allergika (*sensittività eċċessiva*)
- horriqija (*urtikarja*)
- nefħa, xi kultant tal-wieċ jew tal-ħalq (*angjoedima*), li tikkawża diffikultà biex tieħu n-nifs
- thossok imħeddel (*ngħas*)
- ħsara fil-fwied (is-sinjali jistgħu jinkludu sfurija tal-ġilda u tal-abjad tal-ġhajnejn, telf ta' aptit, ħakk, sensittività tal-istonku, ippurgar ċar jew awrina skura b'mod mhux tas-soltu)
- tibdil fit-testijiet tad-demem tal-fwied (żieda fit-*transaminases* jew żieda fil-*bilirubina*).

## Effetti sekundarji ohra li jistgħu jidhru fit-testijiet tad-demem

- żieda fil-lipaži (sustanza li tipproduċi l-frixa)

## Effetti sekundarji possibbli ohra

Persuni li qed jieħdu terapija ta' Vocabria u rilpivirine għall-HIV jista' jkollhom effetti sekundarji ohra.

## Pankreatite

Jekk ikollok uġiġħ sever fl-addome (fiż-żaqq), dan jista' jkun ikkawżat minn infjammazzjoni tal-frixa tiegħek (pankreatite).

➔ **Għid lit-tabib tiegħek**, speċjalment jekk l-uġiġħ jinfirex jew jiggrava.

## Sintomi ta' infezzjoni u infjammazzjoni

Persuni b'infezzjoni avanzata tal-HIV (AIDS) għandhom sistemi immuni dgħajfa u x'aktarx li jiżviluppaw infezzjonijiet serji (*infezzjonijiet opportunistiċi*). Meta jibdew it-trattament, is-sistema immuni ssir aktar b'saħħitha, għalhekk il-ġisem jibda jiġġieled l-infezzjonijiet.

Jistgħu jiżviluppaw sintomi ta' infezzjoni u infjammazzjoni, ikkawżati minn:

- infezzjonijiet qodma u moħbija li jerġgħu joħorġu hekk kif il-ġisem jiġġildilhom
- is-sistema immuni li tattakka tessut tal-ġisem b'saħħtu (*disturbi awtoimmuni*).

Is-sintomi ta' disturbi awtoimmuni jistgħu jiżviluppaw ħafna xhur wara li tibda tieħu mediċina biex tittratta l-infezzjoni tiegħek bl-HIV.

Is-sintomi jistgħu jinkludu:

- **dgħufija fil-muskoli** u/jew **uġiġħ fil-muskoli**
- **uġiġħ jew nefħa fil-ġogi**
- **dgħufija** li tibda fl-idejn u fis-saqajn u li timxi 'l fuq lejn it-tronk tal-ġisem
- **palpitazzjonijiet jew roghda**
- **iperattività** (irrekwitezza u moviment eċċessiv).

Jekk ikollok xi sintomu ta' infezzjoni u infjammazzjoni jew jekk tinnota xi wieħed mis-sintomi t'hawn fuq:

➔ **Għid lit-tabib tiegħek immedjatament**. Tihux mediċini ohra għall-infezzjoni mingħajr il-parir tat-tabib tiegħek.

## Rappurtar tal-effetti sekundarji

Jekk ikollok xi effett sekundarju kellem lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekundarji possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekundarji direttament permezz **tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali** mniżżla f' [Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekundarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-mediċina.

## 5. Kif taħzen Vocabria

Żomm din il-mediċina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-mediċina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-kartuna u l-flixkun wara JIS. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Din il-mediċina m'għandhiex bżonn l-ebda kundizzjoni ta' temperatura speċjali għall-ħażna.

Tarmix mediċini mal-ilma tad-drañaġġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar tiegħek dwar kif għandek tarmi mediċini li m'għadekx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

## 6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

### X'fih Vocabria

Is-sustanza attiva hi cabotegravir. Kull pillola fiha 30 mg cabotegravir.

Is-sustanzi mhux attivi l-oħra huma:

#### Qalba tal-pillola

Lactose Monohydrate

Microcrystalline Cellulose (E460)

Hypromellose (E464)

Sodium Starch Glycolate

Magnesium Stearate

#### Kisja tal-pillola

Hypromellose (E464)

Titanium Dioxide (E171)

Macrogol (E1521)

### Kif jidher Vocabria u l-kontenut tal-pakkett

Il-pilloli miksija b'rita ta' Vocabria huma bojod, ovali, miksija b'rita, imnaqqxa b'“SV CTV” fuq naħa waħda.

Il-pilloli miksija b'rita huma pprovduti fi fliexken magħluqin b'għeluq reżistenti għat-tfal.

Kull flixkun fih 30 pillola miksija b'rita.

### Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

ViiV Healthcare BV

Van Asch van Wijckstraat 55H,

3811 LP Amersfoort

In-Netherlands

### Manifattur

Glaxo Wellcome, S.A.

Avda. Extremadura, 3

Aranda De Duero

Burgos 09400

Spanja

Għal kull tagħrif dwar din il-mediċina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq:

#### **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

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

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

**Eesti**

ViiV Healthcare BV  
Tel: + 372 8002640

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

ViiV Healthcare BV  
Tel: + 385 800787089

**Ireland**

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

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

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

**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

**Suomi/Finland**

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

**Κύπρος**

ViiV Healthcare BV  
Τηλ: + 357 80070017

**Sverige**

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

**Latvija**

ViiV Healthcare BV  
Tel: + 371 80205045

**Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f' {XX/SSSS}**

**Sorsi ohra ta' informazzjoni**

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini:  
<https://www.ema.europa.eu>.