

PRÍLOHA I
SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie. Informácie o tom, ako hlásiť nežiaduce reakcie, nájdete v časti 4.8.

1. NÁZOV LIEKU

400 mg

Vocabria 400 mg injekčná suspenzia s predĺženým uvoľňovaním

600 mg

Vocabria 600 mg injekčná suspenzia s predĺženým uvoľňovaním

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

400 mg

Každá injekčná liekovka obsahuje 400 mg kabotegraviru v 2 ml.

600 mg

Každá injekčná liekovka obsahuje 600 mg kabotegraviru v 3 ml.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

Pomocná látka so známym účinkom

400 mg

Každá injekčná liekovka obsahuje 40 mg polysorbátu 20 (E432) v 2 ml.

600 mg

Každá injekčná liekovka obsahuje 60 mg polysorbátu 20 (E432) v 3 ml.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Injekčná suspenzia s predĺženým uvoľňovaním.
Biela až svetloružová suspenzia.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Vocabria v injekčnej forme je indikovaná v kombinácii s rilpivirínom v injekčnej forme na liečbu infekcie spôsobenej vírusom ľudskej imunitnej nedostatočnosti typu 1 (*Human Immunodeficiency Virus type 1*, HIV-1) dospelým a dospievajúcim (vo veku najmenej 12 rokov a vážiacim najmenej 35 kg), ktorí sú virologicky suprimovaní (HIV-1 RNA < 50 kópií/ml) stabilným antiretrovírusovým režimom, u ktorých sa v súčasnosti alebo v minulosti nepreukázala vírusová rezistencia na lieky patriace do skupiny nenukleozidových inhibítorov reverznej transkriptázy (*non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor*, NNRTI) a do skupiny inhibítorov integrázy (*integrase inhibitor*, INI)

a u ktorých doteraz nedošlo k virologickému zlyhaniu počas liečby NNRTI a INI (pozri časti 4.2, 4.4 a 5.1).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Vocabriu majú predpisovať lekári, ktorí majú skúsenosti s liečbou infekcie HIV.

Každú injekciu má podať zdravotnícky pracovník.

Vocabria v injekčnej forme je indikovaná na liečbu infekcie vírusom HIV-1 v kombinácii s rilpivirínom v injekčnej forme, preto je potrebné oboznámiť sa s odporúčaným dávkovaním uvedeným v preskripčných informáciách pre injekčnú formu rilpivirínu.

Pred začiatkom liečby injekčnou formou Vocabrie majú zdravotnícki pracovníci starostlivo vybrať pacientov, ktorí súhlasia s požadovanou schémou podávania injekcií, a poučiť ich o dôležitosti dodržiavania termínov návštev, na ktorých je plánované podanie injekcií, aby sa udržala vírusová supresia a aby sa znížilo riziko virologického „reboundu“ a možného vzniku rezistencie v dôsledku vynechania dávok.

Po ukončení liečby injekčnými formami Vocabrie a rilpivirínu je dôležité nasadiť alternatívny, plne supresívny antiretrovírusový režim najneskôr jeden mesiac po poslednej injekcii Vocabrie, keď bola podávaná raz za mesiac, a najneskôr dva mesiace po poslednej injekcii Vocabrie, keď bola podávaná raz za dva mesiace (pozri časť 4.4).

Zdravotnícky pracovník a pacient sa môžu rozhodnúť použiť tablety kabotegraviru ako úvodnú perorálnu liečbu pred začatím používania injekcií kabotegraviru, aby sa posúdila znášanlivosť kabotegraviru (pozri tabuľku 1) alebo môžu pristúpiť priamo k podávaniu injekčnej formy kabotegraviru (pozri odporúčané dávkovanie v tabuľke 2 pri podávaní raz za mesiac a tabuľku 3 pri podávaní raz za dva mesiace).

Dávkovanie

Dospelí a dospievajúci (vo veku najmenej 12 rokov a vážiaci najmenej 35 kg)

Úvodná perorálna liečba

V prípade podávania úvodnej perorálnej liečby sa pred začiatkom podávania injekčnej formy Vocabrie majú približne jeden mesiac (aspoň 28 dní) užívať perorálne formy kabotegraviru a rilpivirínu, aby sa posúdila znášanlivosť kabotegraviru a rilpivirínu (pozri časť 4.4). Jedna 30 mg tableta kabotegraviru sa má užívať s jednou 25 mg tabletou rilpivirínu jedenkrát denne. Keď sa tablety kabotegraviru podávajú s rilpivirínom, majú sa užívať s jedlom (pozri preskripčné informácie pre tablety kabotegraviru).

Tabuľka 1 Schéma podávania úvodnej perorálnej liečby

	ÚVODNÁ PERORÁLNA LIEČBA
Liek	Jeden mesiac (aspoň 28 dní), po ktorom nasleduje začiatková injekcia ^a
Kabotegravir	30 mg jedenkrát denne
Rilpivirín	25 mg jedenkrát denne

^a pozri tabuľku 2 pre schému podávania raz za mesiac a tabuľku 3 pre schému podávania raz za dva mesiace.

Injekcie podávané raz za mesiac

Začiatková injekcia (600 mg zodpovedajúcich 3 ml dávke)

Odporúčaná začiatková dávka injekčnej formy Vocabrie je jedna 600 mg intramuskulárna injekcia podaná v posledný deň súčasnej antiretrovírusovej liečby alebo úvodnej perorálnej liečby. Injekcia

Vocabrie a injekcia rilpivirínu sa majú podať do gluteálneho svalu do odlišných miest vpichu na tej istej návšteve.

Pokračovacia injekcia (400 mg zodpovedajúcich 2 ml dávke)

Po podaní začiatkovej injekcie je pokračovacia dávka injekčnej formy Vocabrie jedna 400 mg intramuskulárna injekcia podávaná raz za mesiac. Injekcia Vocabrie a injekcia rilpivirínu sa majú podať do gluteálneho svalu do odlišných miest vpichu na tej istej návšteve. Pacientom sa môžu injekcie podať najviac 7 dní pred alebo 7 dní po termíne plánovaného podania 400 mg injekcie raz za mesiac.

Tabuľka 2 Odporúčaná schéma s intramuskulárnymi injekciami podávanými raz za mesiac

	ZAČIATOČNÁ INJEKCIA	POKRAČOVACIA INJEKCIA
Liek	Začnite podávať injekcie v posledný deň buď súčasnej ART liečby, alebo úvodnej perorálnej liečby (ak sa podávala)	Jeden mesiac po začiatkovej injekcii a ďalej raz za mesiac
Vocabria	600 mg	400 mg
Rilpivirín	900 mg	600 mg

Injekcie podávané raz za dva mesiace

Začiatočné injekcie - podané s odstupom jedného mesiaca (600 mg)

Odporúčaná začiatková dávka injekčnej formy Vocabrie je jedna 600 mg intramuskulárna injekcia podaná v posledný deň súčasnej antiretrovírusovej liečby alebo úvodnej perorálnej liečby.

O jeden mesiac neskôr sa má podať druhá intramuskulárna 600 mg injekcia Vocabrie. Pacientom sa môže druhá 600 mg začiatková injekcia podať najviac 7 dní pred alebo 7 dní po termíne jej plánovaného podania.

Injekcia Vocabrie a injekcia rilpivirínu sa majú podať do gluteálneho svalu do odlišných miest vpichu na tej istej návšteve.

Pokračovacie injekcie - podávané s odstupom 2 mesiacov (600 mg)

Po podaní začiatkových injekcií je odporúčaná pokračovacia dávka injekčnej formy Vocabrie jedna 600 mg intramuskulárna injekcia podávaná raz za dva mesiace. Injekcia Vocabrie a injekcia rilpivirínu sa majú podať do gluteálneho svalu do odlišných miest vpichu na tej istej návšteve. Pacientom sa môžu injekcie podať najviac 7 dní pred alebo 7 dní po termíne plánovaného podania 600 mg injekcie raz za dva mesiace.

Tabuľka 3 Odporúčaná schéma s intramuskulárnymi injekciami podávanými raz za dva mesiace

	ZAČIATOČNÉ INJEKCIE	POKRAČOVACIE INJEKCIE
Liek	Začnite podávať injekcie v posledný deň buď súčasnej ART liečby, alebo úvodnej perorálnej liečby (ak sa podávala). Po uplynutí jedného mesiaca sa má podať druhá začiatočná injekcia.	Dva mesiace po poslednej začiatočnej injekcii a ďalej každé dva mesiace
Vocabria	600 mg	600 mg
Rilpivirín	900 mg	900 mg

Odporúčania na dávkovanie pri prechode z injekcií podávaných raz za mesiac na injekcie podávané raz za dva mesiace

Pacientom, ktorí prechádzajú zo schémy s pokračovacími injekciami podávanými raz za mesiac na schému s pokračovacími injekciami podávanými raz za dva mesiace, sa má podať jednorazová 600 mg intramuskulárna injekcia kabotegraviru po jednom mesiaci od podania poslednej 400 mg pokračovacej injekcie a potom sa im má podávať 600 mg raz za dva mesiace.

Odporúčania na dávkovanie pri prechode z injekcií podávaných raz za dva mesiace na injekcie podávané raz za mesiac

Pacientom, ktorí prechádzajú zo schémy s pokračovacími injekciami podávanými raz za dva mesiace na schému s pokračovacími injekciami podávanými raz za mesiac, sa má podať jednorazová 400 mg intramuskulárna injekcia kabotegraviru po 2 mesiacoch od podania poslednej 600 mg pokračovacej injekcie a potom sa im má podávať 400 mg raz za mesiac.

Vynechané dávky

U pacientov, ktorí vynechajú návštevu, na ktorej je plánované podanie injekcií, sa má znovu zhodnotiť klinický stav pre uistenie sa, že opätovné začatie liečby je aj naďalej vhodné. Odporúčania na dávkovanie po vynechanej injekcii, pozri tabuľky 4 a 5.

Vynechanie injekcie podávanej raz za mesiac

Ak má pacient v úmysle dostaviť sa na návštevu, na ktorej je plánované podanie injekcie Vocabrie, s viac ako 7-dňovým oneskorením, môže sa použiť perorálna liečba (jedna 30 mg tableta kabotegraviru a jedna 25 mg tableta rilpivirínu jedenkrát denne) na nahradenie najviac 2 po sebe nasledujúcich návštev, na ktorých je plánované podanie injekcie raz za mesiac. K dispozícii sú obmedzené údaje o perorálnom premostení inou plne supresívnou antiretrovírusovou liečbou (antiretroviral therapy, ART) (založenou najmä na INI), pozri časť 5.1. V prípade perorálnej liečby trvajúcej dlhšie ako dva mesiace sa odporúča alternatívny perorálny režim.

Prvá dávka perorálnej liečby sa má užiť po jednom mesiaci (+/- 7 dní) od podania poslednej injekcie Vocabrie a poslednej injekcie rilpivirínu. Injekcie sa majú znovu začať podávať v deň ukončenia perorálnej liečby, ako je odporúčané v tabuľke 4.

Tabuľka 4 Odporúčania na dávkovanie injekčnej formy Vocabrie po vynechaných injekciách alebo po perorálnej liečbe u pacientov, ktorým sa injekcia podáva raz za mesiac

Čas, ktorý uplynul od poslednej injekcie	Odporúčanie
≤ 2 mesiace:	Čo najskôr pokračujte v schéme so 400 mg injekciou podávanou raz za mesiac
> 2 mesiace:	Pacientovi znovu podajte 600 mg začiatočnú dávku a potom pokračujte v dodržiavaní schémy so 400 mg injekciou podávanou raz za mesiac.

Vynechanie injekcie podávanej raz za dva mesiace

Ak má pacient v úmysle dostaviť sa na návštevu, na ktorej je plánované podanie injekcie Vocabrie, s viac ako 7-dňovým oneskorením, môže sa použiť perorálna liečba (jedna 30 mg tableta kabotegraviru a jedna 25 mg tableta rilpivirínu jedenkrát denne) na nahradenie jednej návštevy, na ktorej je plánované podanie injekcie raz za dva mesiace. K dispozícii sú obmedzené údaje o perorálnom premostení inou plne supresívnou antiretrovírusovou liečbou (antiretroviral therapy, ART) (založenou najmä na INI), pozri časť 5.1. V prípade perorálnej liečby trvajúcej dlhšie ako dva mesiace sa odporúča alternatívny perorálny režim.

Prvá dávka perorálnej liečby sa má užiť po dvoch mesiacoch (+/- 7 dní) od podania poslednej injekcie kabotegraviru a poslednej injekcie rilpivirínu. Injekcie sa majú znovu začať podávať v deň ukončenia perorálnej liečby, ako je odporúčané v tabuľke 5.

Tabuľka 5 Odporúčania na dávkovanie injekčnej formy Vocabrie po vynechaných injekciách alebo po perorálnej liečbe u pacientov, ktorým sa injekcia podáva raz za dva mesiace

Vynechaná injekcia Návšteva	Čas, ktorý uplynul od poslednej injekcie	Odporúčanie (všetky injekcie majú objem 3 ml)
2. injekcia	≤ 2 mesiace	Čo najskôr podajte 600 mg injekciu a potom pokračujte v schéme s injekciou podávanou raz za dva mesiace.
	> 2 mesiace	Pacientovi znovu podajte 600 mg začiatočnú dávku a o mesiac neskôr mu podajte druhú 600 mg začiatočnú injekciu. Potom pokračujte v schéme s injekciou podávanou raz za dva mesiace.
3. injekcia alebo ďalšia injekcia	≤ 3 mesiace	Čo najskôr podajte 600 mg injekciu a potom pokračujte v schéme s injekciou podávanou raz za dva mesiace.
	> 3 mesiace	Pacientovi znovu podajte 600 mg začiatočnú dávku a o mesiac neskôr mu podajte druhú 600 mg začiatočnú injekciu. Potom pokračujte v schéme s injekciou podávanou raz za dva mesiace.

Starší pacienti

U starších pacientov nie je potrebná žiadna úprava dávkovania. K dispozícii sú obmedzené údaje o použití kabotegraviru u pacientov vo veku 65 rokov a starších (pozri časť 5.2).

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s miernou (klírens kreatinínu ≥ 60 až < 90 ml/min), stredne závažnou (klírens kreatinínu ≥ 30 až < 60 ml/min) alebo závažnou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu ≥ 15 až < 30 ml/min a bez potreby dialýzy [pozri časť 5.2]) nie je potrebná žiadna úprava dávkovania. Kabotegravir nebol skúmaný u pacientov v konečnom štádiu ochorenia obličiek, ktorí podstupovali liečbu nahrádzajúcu funkciu obličky. Keďže kabotegravir sa viaže na bielkoviny vo viac ako 99 %,

nepredpokladá sa, že dialýza zmení expozíciu kabotegraviru. Ak sa kabotegravir podáva pacientovi, ktorý podstupuje liečbu nahrádzajúcu funkciu obličiek, má sa používať s opatrnosťou.

Porucha funkcie pečene

U pacientov s miernou alebo stredne závažnou poruchou funkcie pečene (stupeň A alebo B podľa Childovej-Pughovej klasifikácie) nie je potrebná žiadna úprava dávkovania. Kabotegravir nebol skúmaný u pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene (stupeň C podľa Childovej-Pughovej klasifikácie [pozri časť 5.2]). Ak sa kabotegravir podáva pacientovi so závažnou poruchou funkcie pečene, má sa používať s opatrnosťou.

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť Vocabrie u detí vo veku menej ako 12 rokov a u dospievajúcich vážiacich menej ako 35 kg neboli stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Spôsob podávania

Na intramuskulárne použitie. Je potrebné dbať na to, aby nedošlo k neúmyselnému podaniu injekcie do krvnej cievy.

Pokyny na podanie, pozri „Pokyny na použitie“ v písomnej informácii pre používateľa. Tieto pokyny sa majú počas prípravy injekčnej suspenzie dôsledne dodržiavať, aby nedošlo k vytečeniu suspenzie.

Injekcia Vocabrie sa má vždy podávať súbežne s injekciou rilpivirínu. Poradie injekcií nie je dôležité.

Pri podávaní injekcie Vocabrie majú zdravotnícki pracovníci zohľadniť index telesnej hmotnosti (*Body Mass Index*, BMI) pacienta, aby sa zaistilo, že dĺžka injekčnej ihly postačuje na dosiahnutie gluteálneho svalu.

Injekčnú liekovku pevne uchopíte a silno ňou traste celých 10 sekúnd. Prevráťte injekčnú liekovku hore dnom a skontrolujte resuspendovaný liek. Má mať vzhľad homogénnej suspenzie. Ak suspenzia nie je homogénna, injekčnou liekovkou znovu traste. Prítomnosť malých vzduchových bubliniek je normálna.

Injekcie sa musia podať do ventrogluteálnej (odporúčaná) alebo dorzogluteálnej oblasti.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Súbežné použitie s rifampicínom, rifapentínom, karbamazepínom, oxkarbazepínom, fenytoínom alebo fenobarbitalom (pozri časť 4.5).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Riziko vzniku rezistencie po ukončení liečby

Aby sa minimalizovalo riziko vzniku vírusovej rezistencie, je dôležité nasadiť alternatívny, plne supresívny antiretrovírusový režim najneskôr jeden mesiac po poslednej injekcii Vocabrie, keď bola podávaná raz za mesiac, a najneskôr dva mesiace po poslednej injekcii Vocabrie, keď bola podávaná raz za dva mesiace.

V prípade podozrenia na virologické zlyhanie sa má alternatívny režim nasadiť čo najskôr.

Dlhodobá pôsobiaci vlastnosti injekčnej formy Vocabrie

Zvyšková koncentrácia kabotegraviru môže zostať v systémovej cirkulácii pacientov počas dlhodobiejšieho obdobia (až 12 mesiacov alebo ešte dlhšie), preto majú lekári po ukončení liečby

týmto liekom vziať do úvahy, že pre injekčnú formu Vocabrie je charakteristické predĺžené uvoľňovanie liečiva (pozri časti 4.5, 4.6, 4.7 a 4.9).

Východiskové faktory súvisiace s virologickým zlyhaním

Pred začiatkom liečby je potrebné vziať do úvahy, že analýzy viacerých premenných ukázali, že kombinácia najmenej 2 z nasledujúcich východiskových faktorov (t. j. faktorov prítomných pred začiatkom liečby) môže súvisieť so zvýšeným rizikom virologického zlyhania: mutácie súvisiace s rezistenciou na rilpivirín v anamnéze, podtyp A6/A1 vírusu HIV-1 alebo BMI ≥ 30 kg/m². Dostupné údaje naznačujú, že virologické zlyhanie sa vyskytuje častejšie, keď sa títo pacienti liečia podľa dávkovacej schémy raz za 2 mesiace v porovnaní s dávkovacou schémou raz za mesiac. U pacientov s neúplnými alebo neurčitými údajmi o predchádzajúcej liečbe, u ktorých sa pred liečbou netestovala rezistencia, je potrebná opatrnosť v prípade, že majú buď BMI ≥ 30 kg/m², alebo podtyp A6/A1 vírusu HIV-1 (pozri časť 5.1).

Závažné kožné nežiaduce reakcie (Severe cutaneous adverse reactions, SCAR)

V súvislosti s liečbou kabotegravirom boli hlásené závažné kožné nežiaduce reakcie Stevensov-Johnsonov syndróm (SJS) a toxická epidermálna nekrolýza (TEN), ktoré môžu byť život ohrozujúce alebo smrteľné.

V čase predpisovania lieku je potrebné pacientov upozorniť na prejavy a príznaky kožných reakcií a pozorne ich sledovať. Ak sa objavia prejavy a príznaky naznačujúce tieto reakcie, kabotegravir sa má okamžite vysadiť a má sa zvážiť alternatívna liečba (podľa potreby). Ak sa u pacienta po použití kabotegraviru vyvinie závažná reakcia, ako je SJS alebo TEN, liečba kabotegravirom sa u tohto pacienta už nikdy nesmie opakovať.

Reakcie z precitlivosti

Reakcie z precitlivosti boli hlásené v súvislosti s inhibítormi integrázy vrátane kabotegraviru. Tieto reakcie boli charakterizované vyrážkou, konštitučnými nálezmami a niekedy poruchou funkcie orgánov vrátane poškodenia pečene. Podávanie Vocabrie a iných podozrivých liekov sa má ihneď ukončiť, ak sa objavia prejavy alebo príznaky precitlivosti (ktoré zahŕňajú, ale nie výlučne, závažnú vyrážku alebo vyrážku sprevádzanú horúčkou, celkovou malátnosťou, únavou, bolesťou svalov alebo kĺbov, pľuzgiermi, orálnymi léziami, konjunktivitídou, opuchom tváre, hepatitídou, eozinofiliou alebo angioedémom). Má sa sledovať klinický stav vrátane hodnôt pečenej aminotransferáz a začať vhodná liečba. (Pozri časti 4.2, Dlhodobé pôsobiacie vlastnosti injekčnej formy Vocabrie, 4.8 a 5.1.)

Hepatotoxicita

U obmedzeného počtu pacientov, ktorí boli liečení Vocabriou a u ktorých bolo alebo nebolo prítomné už existujúce ochorenie pečene, bola hlásená hepatotoxicita (pozri časť 4.8). Podávanie úvodnej perorálnej liečby kabotegravirom sa používalo v klinických štúdiách na pomoc pri identifikácii pacientov, ktorí môžu byť vystavení riziku hepatotoxicity.

V prípade podozrenia na hepatotoxicitu sa odporúča sledovanie biochemických parametrov pečene a liečba Vocabriou sa má ukončiť (pozri Dlhodobé pôsobiacie vlastnosti injekčnej formy Vocabrie).

Súbežná infekcia HBV/HCV

Pacienti so súbežnou infekciou vírusom hepatitídy B boli zo štúdií s Vocabriou vylúčení. Neodporúča sa začať liečbu Vocabriou u pacientov so súbežnou infekciou vírusom hepatitídy B. Lekári sa majú riadiť aktuálnymi odporúčaniami pre liečbu infekcie HIV u pacientov súbežne infikovaných vírusom hepatitídy B.

K dispozícii sú obmedzené údaje týkajúce sa pacientov so súbežnou infekciou vírusom hepatitídy C. U pacientov so súbežnou infekciou vírusom hepatitídy C sa odporúča sledovanie funkcie pečene.

Interakcie s inými liekmi

Je potrebná opatrnosť pri predpisovaní injekčnej formy Vocabrie s liekmi, ktoré môžu znížiť jej expozíciu (pozri časť 4.5).

Súbežné použitie injekčnej formy Vocabrie s rifabutínom sa neodporúča (pozri časť 4.5).

Syndróm imunitnej reaktívácie

U HIV-infikovaných pacientov so závažnou imunodeficienciou môže v čase začatia kombinovanej antiretrovírusovej liečby (*combination antiretroviral therapy*, CART) vzniknúť zápalová reakcia na asymptomatické alebo reziduálne oportúnne patogény a spôsobiť závažné klinické stavy alebo zhoršenie príznakov. Takéto reakcie sa zvyčajne pozorovali počas niekoľkých prvých týždňov alebo mesiacov po začatí CART. Relevantnými príkladmi sú cytomegalovírusová retinitída, generalizované a/alebo fokálne mykobakteriálne infekcie a pneumónia spôsobená *Pneumocystis jirovecii*. Akékoľvek zápalové príznaky sa majú zhodnotiť a v prípade potreby sa má začať liečba. V súvislosti s imunitnou reaktáciou bol hlásený aj výskyt autoimunitných porúch (ako napríklad Gravesova choroba a autoimunitná hepatitída); hlásený čas ich vzniku je však premenlivejší a tieto nežiaduce udalosti sa môžu vyskytnúť mnoho mesiacov po začatí liečby.

Oportúnne infekcie

Pacientov treba upozorniť na to, že Vocabria alebo akákoľvek iná antiretrovírusová terapia nevylieči infekciu HIV a že sa u nich naďalej môžu objavovať oportúnne infekcie a iné komplikácie infekcie HIV. Pacienti preto musia zostať pod starostlivým klinickým dohľadom lekárov, ktorí majú skúsenosti s liečbou týchto ochorení súvisiacich s HIV.

Pomocné látky

Tento liek obsahuje polysorbát 20 (pozri časť 2), ktorý môže vyvolať alergické reakcie.

4.5 Liekové a iné interakcie

Vocabria v injekčnej forme je indikovaná na liečbu infekcie vírusom HIV-1 v kombinácii s rilpivirínom v injekčnej forme, preto je potrebné oboznámiť sa s interakciami uvedenými v preskripcných informáciách pre injekčnú formu rilpivirínu.

Vplyv iných liekov na farmakokinetiku kabotegraviru

Kabotegravir sa primárne metabolizuje prostredníctvom uridíndifosfát-glukuronozyltransferázy (UGT)1A1 a v menšom rozsahu prostredníctvom UGT1A9. Očakáva sa, že lieky, ktoré sú silnými induktormi UGT1A1 alebo UGT1A9, znižujú plazmatickú koncentráciu kabotegraviru, čo vedie k nedostatočnej účinnosti (pozri časť 4.3 a tabuľku 6 uvedenú nižšie). U pomalých metabolizátorov UGT1A1, reprezentujúcich maximálnu klinickú inhibíciu UGT1A1, sa priemerné hodnoty AUC, C_{max} a C_{tau} perorálne podávaného kabotegraviru zvýšili až 1,5-násobne. Vplyv inhibítora UGT1A1 môže byť mierne výraznejší, avšak vzhľadom na bezpečnostné rozmedzie kabotegraviru sa nepredpokladá, že toto zvýšenie bude klinicky významné. V prítomnosti inhibítorov UGT1A1 (napr. atazanavir, erlotinib, sorafenib) sa preto neodporúčajú žiadne úpravy dávkovania Vocabrie.

Kabotegravir je substrátom P-glykoproteínu (P-gp) a proteínu zodpovedného za rezistenciu pri rakovine prsníka (*breast cancer resistance protein*, BCRP), avšak vzhľadom na jeho vysokú permeabilitu sa neočakáva žiadna zmena v absorpcii, keď sa podáva súbežne buď s inhibítormi P-gp, alebo BCRP.

Vplyv kabotegraviru na farmakokinetiku iných liekov

V podmienkach *in vivo* kabotegravir nemal vplyv na midazolam, skúšobný substrát cytochrómu P450 (CYP) 3A4. V podmienkach *in vitro* kabotegravir neindukoval CYP1A2, CYP2B6 ani CYP3A4.

V podmienkach *in vitro* kabotegravir inhiboval transportéry organických aniónov (*organic anion transporters*, OAT)1 ($IC_{50} = 0,81 \mu\text{mol/l}$) a OAT3 ($IC_{50} = 0,41 \mu\text{mol/l}$). Preto sa odporúča opatrnosť, keď sa podáva súbežne s liekmi s úzkym terapeutickým indexom, ktoré sú substrátmi OAT1/3 (napr. s metotrexátom).

Injekčné formy Vocabrie a rilpivirínu sú určené na použitie ako kompletný režim liečby infekcie HIV-1 a nemajú sa podávať s inými antiretrovírusovými liekmi na liečbu infekcie HIV. Nasledujúce informácie týkajúce sa liekových interakcií s inými antiretrovírusovými liekmi sú poskytnuté pre prípad, že sa podávanie injekčných foriem Vocabrie a rilpivirínu ukončí a je potrebné nasadiť alternatívnu antivírusovú liečbu (pozri časť 4.4). Na základe profilu liekových interakcií v podmienkach *in vitro* a v klinických štúdiách sa nepredpokladá, že kabotegravir zmení koncentrácie iných antiretrovírusových liekov zahŕňajúcich inhibítory proteázy, nukleozidové inhibítory reverznej transkriptázy, nenukleozidové inhibítory reverznej transkriptázy, inhibítory integrázy, inhibítory vstupu (inhibítory vstupu HIV do bunky [*entry inhibitors*]) alebo ibalizumab.

Neuskutočnili sa žiadne interakčné štúdie s injekčnou formou kabotegraviru. Údaje o liekových interakciách uvedené v tabuľke 6 sú získané zo štúdií s perorálnou formou kabotegraviru (zvýšenie je označené ako „↑“, zníženie ako „↓“, bez zmeny ako „↔“, plocha pod časovou krivkou koncentrácie ako „AUC“, maximálna pozorovaná koncentrácia ako „ C_{max} “, koncentrácia na konci dávkovacieho intervalu ako „ C_{t} “).

Tabuľka 6 Liekové interakcie

Lieky podľa terapeutických oblastí	Interakcia Zmena geometrického priemeru (%)	Odporúčania týkajúce sa súbežného podávania
<i>Antivirotiká proti HIV-1</i>		
Nenukleozidový inhibítor reverznej transkriptázy: etravirín	Kabotegravir ↔ AUC ↑ 1 % C_{max} ↑ 4 % C_{t} ↔ 0 %	Etravirín významne nezmenil plazmatickú koncentráciu kabotegraviru. Nie je potrebná žiadna úprava dávkovania Vocabrie, keď sa injekčná forma nasadzuje po používaní etravirínu.
Nenukleozidový inhibítor reverznej transkriptázy: rilpivirín	Kabotegravir ↔ AUC ↑ 12 % C_{max} ↑ 5 % C_{t} ↑ 14 % Rilpivirín ↔ AUC ↓ 1 % C_{max} ↓ 4 % C_{t} ↓ 8 %	Rilpivirín významne nezmenil plazmatickú koncentráciu kabotegraviru. Nie je potrebná žiadna úprava dávkovania injekčnej formy Vocabrie, keď sa podáva súbežne s rilpivirínom.
<i>Antikonvulzíva</i>		
Karbamazepín Oxkarbazepín Fenytoín Fenobarbital	Kabotegravir ↓	Induktory metabolických enzýmov môžu významne znížiť plazmatickú koncentráciu kabotegraviru. Súbežné použitie je kontraindikované (pozri časť 4.3).
<i>Antimykobakteriálne lieky</i>		
Rifampicín	Kabotegravir ↓ AUC ↓ 59 % C_{max} ↓ 6 %	Rifampicín významne znížil plazmatickú koncentráciu kabotegraviru, čo pravdepodobne vedie k strate terapeutického účinku. Odporúčania na dávkovanie pri súbežnom podávaní Vocabrie s rifampicínom neboli stanovené a súbežné podávanie Vocabrie s rifampicínom je kontraindikované (pozri časť 4.3).
Rifapentín	Kabotegravir ↓	Rifapentín môže významne znížiť plazmatickú koncentráciu kabotegraviru. Súbežné použitie je kontraindikované (pozri časť 4.3).

Lieky podľa terapeutických oblastí	Interakcia Zmena geometrického priemeru (%)	Odporúčania týkajúce sa súbežného podávania
Rifabutín	Kabotegravir ↓ AUC ↓ 21 % C _{max} ↓ 17 % C _τ ↓ 26 %	Rifabutín môže znížiť plazmatickú koncentráciu kabotegraviru. Súbežnému použitiu sa má vyhnúť.
<i>Perorálne kontraceptíva</i>		
Etinylestradiol (EE) a levonorgestrel (LNG)	EE ↔ AUC ↑ 2 % C _{max} ↓ 8 % C _τ ↔ 0 % LNG ↔ AUC ↑ 12 % C _{max} ↑ 5 % C _τ ↑ 7 %	Kabotegravir nezmenil plazmatické koncentrácie etinylestradiolu a levonorgestrelu v klinicky významnej miere. Nie je potrebná žiadna úprava dávkovania perorálnych kontraceptív, keď sa podávajú súbežne s Vocabriou.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

K dispozícii je obmedzené množstvo údajov o použití kabotegraviru u gravidných žien. Vplyv Vocabrie na graviditu u ľudí nie je známy.

Kabotegravir nebol teratogénny, keď bol skúmaný u gravidných potkanov a králikov, ale pri expozíciách vyšších ako sú tie, ktoré sa dosahujú pri terapeutickej dávke, sa preukázala reprodukčná toxicita u zvierat (pozri časť 5.3). Význam tohto zistenia pre graviditu u ľudí nie je známy.

Injekčnú formu Vocabrie sa neodporúča používať počas gravidity, pokiaľ očakávaný prínos neprevyšuje možné riziko pre plod.

Kabotegravir bolo možné zistiť v systémovej cirkulácii počas až 12 mesiacov alebo ešte dlhšie po podaní injekcie (pozri časť 4.4).

Dojčenie

Na základe údajov získaných u zvierat sa predpokladá, že kabotegravir sa vylučuje do ľudského mlieka, hoci u ľudí to nebolo potvrdené. Kabotegravir môže byť prítomný v ľudskom mlieku počas až 12 mesiacov alebo ešte dlhšie po poslednej injekcii kabotegraviru.

Odporúča sa, aby ženy žijúce s HIV svoje deti nedojčili, aby sa zabránilo prenosu HIV.

Fertilita

K dispozícii nie sú žiadne údaje o vplyve kabotegraviru na fertilitu mužov alebo žien. Štúdie na zvieratách nepreukázali žiadny vplyv kabotegraviru na samčiu ani samičiu fertilitu (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Pacientov treba informovať, že počas liečby injekčnou formou Vocabrie boli hlásené závraty, únava a somnolencia. Pri posudzovaní schopnosti pacienta viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje treba mať na pamäti klinický stav pacienta a profil nežiaducich reakcií na injekčnú formu Vocabrie.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Najčastejšie hlásenými nežiaducimi reakciami (*adverse reactions*, AR) boli reakcie v mieste podania injekcie, bolesť hlavy a pyrexia⁵.

V súvislosti s liečbou kabotegravirom boli hlásené závažné kožné nežiaduce reakcie (SCAR) SJS a TEN (pozri časť 4.4).

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

AR zistené pri kabotegravire alebo rilpiviríne sú uvedené v tabuľke 7 podľa triedy orgánových systémov a frekvencie. Frekvencie sú definované ako veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$).

Tabuľka 7 Tabuľkový súhrn nežiaducich reakcií¹

Trieda orgánových systémov (System Organ Class, SOC) MedDRA	Kategória frekvencie	AR pri režime s Vocabriou + rilpivirínom
Poruchy imunitného systému	Menej časté	Precitlivenosť*
Psychické poruchy	Časté	Depresia Úzkosť Nezvyčajné sny Insomnia
	Menej časté	Pokus o samovraždu, samovražedné myšlienky (najmä u pacientov, ktorí už majú psychické ochorenie v anamnéze)
Poruchy nervového systému	Veľmi časté	Bolesť hlavy
	Časté	Závraty
	Menej časté	Somnolencia Vazovagálne reakcie (ako odpoveď na podanie injekcií)
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Časté	Nauzea Vracanie Bolesť brucha ² Flatulencia Hnačka
Poruchy pečene a žlčových ciest	Menej časté	Hepatotoxicita
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Časté	Vyrážka ³
	Menej časté	Urtikária* Angioedém*
	Veľmi zriedkavé	Stevensov-Johnsonov syndróm*, toxická epidermálna nekrolýza*
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Časté	Myalgia
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Veľmi časté	Reakcie v mieste podania injekcie (bolesť ⁴ a diskomfort, uzlík, indurácia) Pyrexia ⁵
	Časté	Reakcie v mieste podania injekcie (opuch, erytém, pruritus, krvná podliatina, pocit tepla, hematóm) Únava Asténia

Trieda orgánových systémov (System Organ Class, SOC) MedDRA	Kategória frekvencie	AR pri režime s Vocabriou + rilpivirínom
		Malátnosť
	Menej časté	Reakcie v mieste podania injekcie (celulitída, absces, necitlivosť, krvácanie, zmena sfarbenia kože)
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	Časté	Zvýšená telesná hmotnosť
	Menej časté	Zvýšené hladiny transamináz Zvýšená hladina bilirubínu v krvi

¹ Frekvencia identifikovaných AR je založená na všetkých hlásených prípadoch výskytu nežiaducich udalostí a neobmedzuje sa na nežiaduce reakcie, ktoré skúšajúci lekár považoval za prinajmenšom pravdepodobne súvisiace s liečbou.

² Bolesť brucha zahŕňa nasledujúce skupinové preferované výrazy MedDRA: bolesť brucha, bolesť v hornej časti brucha.

³ Vyrážka zahŕňa nasledujúce skupinové preferované výrazy MedDRA: vyrážka, erytematózna vyrážka, generalizovaná vyrážka, makulárna vyrážka, makulárno-papulózna vyrážka, morbiliformná vyrážka, papulózna vyrážka, pruritická vyrážka.

⁴ Zriedkavo môže viesť k dočasnej poruche chôdze.

⁵ Pyrexia zahŕňa nasledujúce skupinové preferované výrazy MedDRA: pocit horúčavy, zvýšená telesná teplota. Väčšina prípadov pyrexie bola hlásená do jedného týždňa po injekcii.

* Pozri časť 4.4.

Celkový bezpečnostný profil v 96. a 124. týždni v štúdiu FLAIR bol konzistentný s bezpečnostným profilom pozorovaným v 48. týždni, pričom neboli zistené žiadne nové bezpečnostné informácie. V predĺženej fáze štúdie FLAIR sa nezistili žiadne nové bezpečnostné problémy spojené s vynechaním úvodnej perorálnej liečby a pristúpením priamo k režimu podávania injekčnej formy Vocabrie a rilpivirínu (pozri časť 5.1).

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Lokálne reakcie v mieste podania injekcie (injection site reactions, ISR)

Až 1 % osôb predčasne ukončilo liečbu Vocabriou plus rilpivirínom z dôvodu ISR. Keď boli injekcie podávané raz za mesiac, až 84 % osôb hlásilo reakcie v mieste podania injekcie; hlásených bolo 6 815 ISR na 30 393 podaných injekcií. Keď boli injekcie podávané raz za dva mesiace, reakcie v mieste podania injekcie hlásilo 76 % pacientov; hlásených bolo 2 507 ISR na 8 470 podaných injekcií.

Z hľadiska závažnosti boli reakcie zvyčajne mierne (1. stupeň, 70 % - 75 % osôb) alebo stredne závažné (2. stupeň, 27 % - 36 % osôb). U 3 - 4 % osôb sa vyskytli závažné (3. stupeň) ISR. Medián trvania ISR všetkých stupňov bol 3 dni. Percento osôb, ktoré hlásili ISR, v priebehu času klesalo.

Zvýšená telesná hmotnosť

Pri hodnotení v 48. týždni bol u osôb v štúdiách FLAIR a ATLAS, ktoré boli liečené Vocabriou plus rilpivirínom, medián prírastku telesnej hmotnosti 1,5 kg; u osôb, ktoré pokračovali v ich vtedajšej antiretrovirusovej liečbe (*current antiretroviral therapy*, CAR), bol medián prírastku 1 kg (analýza súhrnných údajov). V štúdiách FLAIR a ATLAS hodnotených jednotlivo bol medián prírastku telesnej hmotnosti v liečebných skupinách s Vocabriou plus rilpivirínom 1,3 kg a 1,8 kg v uvedenom poradí, v porovnaní s 1,5 kg a 0,3 kg v liečebných skupinách s CAR.

Pri hodnotení v 48. týždni bol v štúdiu ATLAS-2M medián prírastku telesnej hmotnosti 1,0 kg v liečebnej skupine s Vocabriou plus rilpivirínom podávanými raz za mesiac aj v liečebnej skupine s Vocabriou plus rilpivirínom podávanými raz za dva mesiace.

Zmeny v laboratórnych biochemických parametroch

Počas liečby Vocabriou plus rilpivirínom boli pozorované malé, neprogredujúce zvýšenia hladiny celkového bilirubínu (bez klinických príznakov žltacky). Tieto zmeny sa nepovažujú za klinicky významné, pretože pravdepodobne odzrkadľujú kompetíciu medzi kabotegravirom a nekonjugovaným bilirubínom o spoločnú cestu vylučovania (sprostredkovanú UGT1A1).

U osôb, ktoré boli liečené Vocabriou plus rilpivirínom počas klinických štúdií, boli pozorované zvýšené hladiny transamináz (ALT/AST). Tieto vzostupy boli prisudzované hlavne akútnej vírusovej hepatitíde. U niekoľkých osôb, ktoré dostávali perorálnu liečbu, došlo k vzostupom hladín transamináz, ktoré boli prisudzované suspektnej hepatotoxicite súvisiacej s liekom; tieto zmeny boli reverzibilné po ukončení liečby (pozri časť 4.4).

Počas klinických skúšaní s Vocabriou plus rilpivirínom bola pozorovaná zvýšená hladina lipázy; vzostupy hladiny lipázy 3. a 4. stupňa sa vyskytovali častejšie počas liečby Vocabriou plus rilpivirínom v porovnaní s CAR. Tieto vzostupy boli zvyčajne asymptomatické a neviedli k predčasnému ukončeniu liečby Vocabriou plus rilpivirínom. V štúdií ATLAS-2M bol hlásený jeden prípad fatálnej pankreatitídy, ktorý bol spojený so vzostupom hladiny lipázy 4. stupňa a s faktormi sťažujúcimi posúdenie (vrátane pankreatitídy v anamnéze), pri ktorom sa nedala vylúčiť kauzálna súvislosť s režimom s injekciami Vocabrie a rilpivirínu.

Pediatrická populácia

Na základe analýzy údajov v 16. týždni (kohorta 1C, n = 30) a v 24. týždni (kohorta 2, n = 144) štúdie MOCHA (IMPAACT 2017) u dospievajúcich (vo veku najmenej 12 rokov a vážiach 35 kg alebo viac) neboli zistené žiadne nové bezpečnostné problémy v porovnaní s bezpečnostným profilom stanoveným u dospelých.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na [národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V](#).

4.9 Predávkovanie

K dispozícii nie je špecifická liečba predávkovania Vocabriou. Ak dôjde k predávkovaniu, pacient má podľa potreby dostať podpornú liečbu spojenú s náležitým sledovaním.

Je známe, že kabotegravir sa vo vysokej miere viaže na bielkoviny v plazme; preto nie je pravdepodobné, že dialýza bude užitočná pri odstraňovaní lieku z organizmu. Pri liečbe predávkovania Vocabriou sa má vziať do úvahy dlhodobější expozícia lieku po podaní injekcie.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antivirotiká na systémové použitie, inhibítory integrázy, ATC kód: J05AJ04.

Mechanizmus účinku

Kabotegravir inhibuje HIV integrázu naviazaním sa na aktívne miesto integrázy a blokovaním fázy transferu vlákien pri integrácii retrovirusovej kyseliny deoxyribonukleovej (DNA), ktorá je nevyhnutná pre replikačný cyklus HIV.

Farmakodynamické účinky

Antivírusová aktivita v bunkovej kultúre

Kabotegravir vykazoval antivírusovú aktivitu proti laboratórnym kmeňom divokého typu vírusu HIV-1, pričom hodnoty priemernej koncentrácie kabotegraviru potrebnej na zníženie replikácie vírusu o 50 % (EC_{50}) boli 0,22 nmol/l v mononukleárných bunkách periférnej krvi (*peripheral blood mononuclear cells*, PBMC), 0,74 nmol/l v 293T bunkách a 0,57 nmol/l v MT-4 bunkách. Kabotegravir vykazoval antivírusovú aktivitu v bunkovej kultúre proti skupine 24 HIV-1 klinických izolátov (tri v každej skupine M podtypov (*clades*) A, B, C, D, E, F a G a tri v skupine O), pričom hodnoty EC_{50} boli v rozmedzí od 0,02 nmol/l do 1,06 nmol/l pre HIV-1. Hodnoty EC_{50} kabotegraviru proti trom HIV-2 klinickým izolátom boli v rozmedzí od 0,10 nmol/l do 0,14 nmol/l. K dispozícii nie sú žiadne klinické údaje týkajúce sa pacientov s infekciou vírusom HIV-2.

Antivírusová aktivita v kombinácii s inými liekmi

Žiadne lieky s inherentnou aktivitou proti HIV nepôsobili antagonisticky proti antiretrovírusovej aktivite kabotegraviru (hodnotenia v podmienkach *in vitro* sa uskutočnili v kombinácii s rilpivirínom, lamivudínom, tenofovirom a emtricitabínom).

Rezistencia v podmienkach in vitro

Izolácia z divokého typu vírusu HIV-1 a aktivita proti rezistentným kmeňom: Počas 112-dňového pasážovania kmeňa IIIB neboli pozorované vírusy, u ktorých bola hodnota EC_{50} kabotegraviru zvýšená > 10-násobne. Nasledujúce mutácie v integráze (IN) sa objavili po pasážovaní divokého typu vírusu HIV-1 (s polymorfizmom T124A) v prítomnosti kabotegraviru: Q146L (násobná zmena hodnoty EC_{50} [*fold change*, FC] v rozmedzí 1,3 - 4,6), S153Y (FC v rozmedzí 2,8 - 8,4) a I162M (FC = 2,8). Ako je poznamenané vyššie, detekcia T124A predstavuje selekciu už existujúceho minoritného variantu, ktorý nemá odlišnú citlivosť na kabotegravir. Pri pasážovaní kmeňa NL-432 divokého typu vírusu HIV-1 v prítomnosti kabotegraviru v koncentrácii 6,4 nmol/l neboli až do 56. dňa vyselektované žiadne substitúcie aminokyselín v oblasti kódujúcej integrázu.

Spomedzi viacerých mutantov bola najvyššia FC pozorovaná u mutantov prechovávajúcich mutáciu Q148K alebo Q148R. Kombinácia mutácií E138K/Q148H viedla k 0,92-násobnému zníženiu citlivosti na kabotegravir, ale E138K/Q148R viedla k 12-násobnému zníženiu citlivosti a E138K/Q148K viedla k 81-násobnému zníženiu citlivosti na kabotegravir. G140C/Q148R viedla k 22-násobnému zníženiu citlivosti na kabotegravir a G140S/Q148R viedla k 12-násobnému zníženiu citlivosti na kabotegravir. Kým mutácia N155H nezmenila citlivosť na kabotegravir, kombinácia mutácií N155H/Q148R viedla k 61-násobnému zníženiu citlivosti na kabotegravir. Iné viaceré mutanty, ktoré viedli k FC medzi 5 a 10, prechovávali mutácie: T66K/L74M (FC = 6,3), G140S/Q148K (FC = 5,6), G140S/Q148H (FC = 6,1) a E92Q/N155H (FC = 5,3).

Rezistencia v podmienkach in vivo

Počet osôb, ktoré spĺňali kritériá pre potvrdené virologické zlyhanie (*Confirmed Virologic Failure*, CVF), bol nízky naprieč súhrnne hodnotenými klinickými skúšaniami FLAIR a ATLAS. Analýza súhrnných údajov zahŕňala 7 osôb s CVF pri liečbe kabotegravirom plus rilpivirínom (7/591, 1,2 %) a 7 osôb s CVF pri pokračovaní vo vtedajšom antiretrovírusovom režime (7/591, 1,2 %). Tri osoby s CVF, ktoré boli liečené kabotegravirom plus rilpivirínom v štúdií FLAIR a u ktorých boli dostupné údaje o rezistencii, mali podtyp (vírusu HIV-1) A1. Okrem toho sa u 2 z týchto 3 osôb s CVF zistila substitúcia Q148R súvisiaca s rezistenciou na inhibítory integrázy, objavujúca sa počas liečby, zatiaľ čo u jednej z týchto troch osôb sa zistila substitúcia G140R spojená so zníženou fenotypovou citlivosťou na kabotegravir. U všetkých 3 osôb s CVF bola prítomná jedna substitúcia súvisiaca s rezistenciou na rilpivirín: K101E, E138E/A/K/T alebo E138K, a u dvoch z týchto troch osôb sa preukázala znížená fenotypová citlivosť na rilpivirín. Tri osoby s CVF v štúdií ATLAS mali podtyp (vírusu HIV-1) A, A1 a AG. U jednej z týchto troch osôb s CVF bola v čase zlyhania prítomná substitúcia N155H súvisiaca s rezistenciou na INI a spojená so zníženou fenotypovou citlivosťou na kabotegravir. U všetkých troch osôb s CVF bola v čase zlyhania prítomná jedna substitúcia súvisiaca s rezistenciou na rilpivirín: E138A, E138E/K alebo E138K, a preukázala sa u nich znížená fenotypová citlivosť na rilpivirín. U dvoch z týchto troch osôb s CVF boli v čase zlyhania zistené substitúcie súvisiace s rezistenciou na rilpivirín, ktoré u nich boli zistené aj pred začiatkom skúšanej liečby (*baseline*) v HIV-1 DNA v PBMC. Siedma osoba s CVF (FLAIR) nedostala žiadnu injekciu.

Substitúcie súvisiace s rezistenciou na dlhodobu pôsobiacu injekčnú formu kabotegraviru, pozorované v súhrnne hodnotených klinických skúšaní ATLAS a FLAIR, boli G140R (n = 1), Q148R (n = 2) a N155H (n = 1).

V štúdií ATLAS-2M splnilo kritéria pre CVF do 48. týždňa 10 osôb: 8 osôb (1,5 %) v skupine s Q8W (t. j. s injekciami podávanými raz za 2 mesiace) a 2 osoby (0,4 %) v skupine s Q4W (t. j. s injekciami podávanými raz za mesiac). Osem osôb splnilo kritéria pre CVF pri hodnotení vykonanom v 24. týždni alebo pred 24. týždňom.

V skupine s Q8W sa pred začiatkom skúšanej liečby u 5 osôb zistili mutácie súvisiace s rezistenciou na rilpivirín, a to Y181Y/C + H221H/Y, Y188Y/F/H/L, Y188L, E138A alebo E138E/A, a u 1 osoby bola prítomná mutácia súvisiaca s rezistenciou na kabotegravir, a to G140G/R (navyššie k mutácii súvisiacej s rezistenciou na rilpivirín, Y188Y/F/H/L). V čase hodnotenia podozrenia na virologické zlyhanie (*suspected virologic failure*, SVF) sa v skupine s Q8W u 6 osôb zistili mutácie súvisiace s rezistenciou na rilpivirín, pričom u 2 osôb sa navyše zistila mutácia K101E a u 1 osoby sa navyše zistila mutácia E138E/K od hodnotenia pred začiatkom skúšanej liečby do času hodnotenia SVF. FC rilpivirínu bola vyššia ako biologická hraničná hodnota u 7 osôb a bola v rozmedzí od 2,4 do 15. U 5 zo 6 osôb, u ktorých sa zistila substitúcia súvisiaca s rezistenciou na rilpivirín, boli prítomné aj substitúcie súvisiace s rezistenciou na inhibítory integrázy (*integrase strand transfer inhibitor* [inhibitor schopnosti HIV-1 integrázy integrovať vlákna], INSTI), a to N155H (n = 2); Q148R; Q148Q/R+N155N/H (n = 2). Substitúcia L74I súvisiaca s rezistenciou na INSTI sa zistila u 4 zo 7 osôb. U jednej osoby nebola úspešná genotypizácia a fenotypizácia integrázy a u ďalšej osoby neboli dostupné údaje o fenotypovej rezistencii na kabotegravir. U týchto osôb v skupine s Q8W bola FC v rozmedzí od 0,6 do 9,1 pre kabotegravir, od 0,8 do 2,2 pre dolutegravir a od 0,8 do 1,7 pre biktegravir.

V skupine s Q4W sa pred začiatkom skúšanej liečby u žiadnej osoby nezistili substitúcie súvisiace s rezistenciou na rilpivirín alebo na INSTI. U jednej osoby sa zistila substitúcia G190Q súvisiaca s rezistenciou na NNRTI v kombinácii s polymorfizmom V189I súvisiacim s rezistenciou na NNRTI. V čase hodnotenia SVF sa u jednej osoby zistili mutácie súvisiace s rezistenciou na rilpivirín objavujúce sa počas liečby, a to K101E + M230L, a u ďalšej osoby sa navyše k opätovne potvrdeným substitúciám G190Q + V189I súvisiacim s rezistenciou na NNRTI zistila aj substitúcia V179V/I. U oboch osôb sa preukázala znížená fenotypová citlivosť na rilpivirín. U oboch osôb sa v čase hodnotenia SVF zistili mutácie súvisiace s rezistenciou na INSTI, a to buď Q148R + E138E/K, alebo N155N/H, a u 1 osoby sa preukázala znížená citlivosť na kabotegravir. Ani u jednej osoby sa nezistila substitúcia L74I súvisiaca s rezistenciou na INSTI. U týchto osôb v skupine s Q4W bola FC rovná 1,8 a 4,6 pre kabotegravir, 1,0 a 1,4 pre dolutegravir a 1,1 a 1,5 pre biktegravir.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Dospelí

Účinnosť kabotegraviru plus rilpivirínu sa hodnotila v dvoch randomizovaných, multicentrických, aktívnom komparátore kontrolovaných, otvorených štúdiách fázy III s paralelným usporiadaním skupín, zameraných na noninferioritu, FLAIR (štúdia 201584) a ATLAS (štúdia 201585). Primárna analýza sa uskutočnila, keď všetky osoby vykonali návštevu v 48. týždni alebo predčasne ukončili účasť na štúdií.

Pacienti, u ktorých sa dosiahla virologická supresia (na predchádzajúcom režime založenom na dolutegravire podávanom 20 týždňov)

V štúdií FLAIR bol 629 osobám infikovaným HIV-1, ktoré ešte nedostávali antiretrovirovú liečbu (*antiretroviral treatment*, ART), podávaný režim obsahujúci inhibitor integrázy (*integrase strand transfer inhibitor*, INSTI) dolutegravir počas 20 týždňov (buď dolutegravir/abakavir/lamivudín, alebo dolutegravir plus 2 iné nukleozidové inhibítory reverznej transkriptázy, ak mali osoby pozitívny výsledok vyšetrenia na prítomnosť alely HLA-B*5701). Osoby, ktoré boli virologicky suprimované (HIV-1 RNA < 50 kópií na ml, n = 566), boli následne randomizované (1:1) buď na podávanie režimu

s kabotegravirom plus rilpivirínom, alebo na pokračovanie v ich vtedajšom antiretrovírusovom režime (*current antiretroviral regimen*, CAR). Osoby randomizované na podávanie režimu s kabotegravirom plus rilpivirínom najprv dostali úvodnú perorálnu liečbu, v rámci ktorej užívali jednu 30 mg tabletu kabotegraviru plus jednu 25 mg tabletu rilpivirínu denne, počas aspoň 4 týždňov, po ktorej nasledovala liečba injekciou kabotegraviru (1. mesiac: 600 mg injekcia, od 2. mesiaca: 400 mg injekcia) plus injekciou rilpivirínu (1. mesiac: 900 mg injekcia, od 2. mesiaca: 600 mg injekcia), podávanými raz za mesiac počas ďalších 44 týždňov. Trvanie tejto štúdie bolo predĺžené na 96 týždňov.

Virologicky suprimovaní pacienti (stabilizovaní na predchádzajúcej antiretrovírusovej liečbe počas aspoň 6 mesiacov)

V štúdií ATLAS bolo 616 osôb infikovaných HIV-1, ktoré už dostávali ART a boli virologicky suprimované (počas aspoň 6 mesiacov) (HIV-1 RNA < 50 kópií na ml), randomizovaných (1:1) buď na podávanie režimu s kabotegravirom plus rilpivirínom, alebo na pokračovanie v ich vtedajšom antiretrovírusovom režime. Osoby randomizované na podávanie režimu s kabotegravirom plus rilpivirínom najprv dostali úvodnú perorálnu liečbu, v rámci ktorej užívali jednu 30 mg tabletu kabotegraviru plus jednu 25 mg tabletu rilpivirínu denne, počas aspoň 4 týždňov, po ktorej nasledovala liečba injekciou kabotegraviru (1. mesiac: 600 mg injekcia, od 2. mesiaca: 400 mg injekcia) plus injekciou rilpivirínu (1. mesiac: 900 mg injekcia, od 2. mesiaca: 600 mg injekcia), podávanými raz za mesiac počas ďalších 44 týždňov. V štúdií ATLAS dostávalo 50 %, 17 % a 33 % osôb NNRTI, PI alebo INI (v uvedenom poradí) ako liekovú skupinu tretieho lieku základného režimu pred randomizáciou a zastúpenie týchto liekových skupín bolo medzi liečebnými skupinami podobné.

Súhrnné údaje

Podľa analýzy súhrnných údajov bol na začiatku štúdie, v skupine s kabotegravirom plus rilpivirínom, medián veku osôb 38 rokov, 27 % bolo žien, 27 % bolo inej ako bielej rasy, 1 % bolo vo veku ≥ 65 rokov a 7 % malo počet CD4+ buniek nižší ako 350 buniek na mm³; tieto charakteristiky boli medzi liečebnými skupinami podobné.

Primárnym cieľovým ukazovateľom v obidvoch štúdiách bol percentuálny podiel osôb s plazmatickou HIV-1 RNA ≥ 50 kópií/ml v 48. týždni („Snapshot“ algoritmus pre ITT-E populáciu [t. j. intent-to-treat exposed = všetci randomizovaní pacienti, ktorí boli vystavení skúšanej liečbe]).

V analýze súhrnných údajov z týchto dvoch pivotných štúdií bol režim s kabotegravirom plus rilpivirínom noninferiorný v porovnaní CAR z hľadiska percentuálneho podielu osôb s plazmatickou HIV-1 RNA ≥ 50 kópií/ml (1,9 % v porovnaní s 1,7 %) v 48. týždni. Upravený rozdiel medzi liečbou kabotegravirom plus rilpivirínom a liečbou CAR (0,2; 95 % IS: -1,4; 1,7) v analýze súhrnných údajov spĺňal kritérium noninferiority (horná hranica 95 % IS pod 4 %).

Primárny cieľový ukazovateľ a ďalšie výsledky hodnotené v 48. týždni, vrátane výsledkov podľa kľúčových východiskových faktorov, v štúdiách FLAIR a ATLAS sú uvedené v tabuľke 8 a v tabuľke 9.

Tabuľka 8 Virologické výsledky randomizovanej liečby v štúdiách FLAIR a ATLAS v 48. týždni („Snapshot“ analýza)

	FLAIR		ATLAS		Súhrnné údaje	
	Kabotegravir + RPV N = 283	CAR N = 283	Kabotegravir + RPV N = 308	CAR N = 308	Kabotegravir + RPV N = 591	CAR N = 591
HIV-1 RNA ≥ 50 kópií/ml† (%)	6 (2,1)	7 (2,5)	5 (1,6)	3 (1,0)	11 (1,9)	10 (1,7)
Rozdiel medzi liečbami % (95 % IS)*	-0,4 (-2,8; 2,1)		0,7 (-1,2; 2,5)		0,2 (-1,4; 1,7)	
HIV-1 RNA < 50 kópií/ml (%)	265 (93,6)	264 (93,3)	285 (92,5)	294 (95,5)	550 (93,1)	558 (94,4)
Rozdiel medzi liečbami % (95 % IS)*	0,4 (-3,7; 4,5)		-3,0 (-6,7; 0,7)		-1,4 (-4,1; 1,4)	
Žiadne virologické údaje pre analýzu v 48. týždni (%)	12 (4,2)	12 (4,2)	18 (5,8)	11 (3,6)	30 (5,1)	23 (3,9)
Dôvody						
Ukončenie účasti na štúdiu/podávania skúšaného lieku z dôvodu nežiaducej udalosti alebo smrti (%)	8 (2,8)	2 (0,7)	11 (3,6)	5 (1,6)	19 (3,2)	7 (1,2)
Ukončenie účasti na štúdiu/podávania skúšaného lieku z iných dôvodov (%)	4 (1,4)	10 (3,5)	7 (2,3)	6 (1,9)	11 (1,9)	16 (2,7)
Chýbajúce údaje počas tohto obdobia, ale pokračujúca účasť na štúdiu (%)	0	0	0	0	0	0

* Upravené vzhľadom na východiskové stratifikačné faktory.

† Zahŕňa osoby, ktoré ukončili liečbu z dôvodu nedostatočnej účinnosti v čase, keď neboli suprimované.

N = Počet osôb v každej liečebnej skupine, IS = interval spoľahlivosti, CAR = vtedajší antiretrovírusový režim (*current antiviral regimen*).

Tabuľka 9 Percentuálny podiel osôb s plazmatickou HIV-1 RNA ≥ 50 kópií/ml v 48. týždni podľa kľúčových východiskových faktorov (výsledky „Snapshot“ analýzy)

Východiskové faktory		Súhrnné údaje zo štúdií FLAIR a ATLAS	
		Kabotegravir+RPV N = 591 n/N (%)	CAR N = 591 n/N (%)
Východiskový počet CD4+ (bunky/mm ³)	< 350	0/42	2/54 (3,7)
	≥ 350 až < 500	5/120 (4,2)	0/117
	≥ 500	6/429 (1,4)	8/420 (1,9)
Pohlavie	Mužské	6/429 (1,4)	9/423 (2,1)
	Ženské	5/162 (3,1)	1/168 (0,6)
Rasa	Biela	9/430 (2,1)	7/408 (1,7)
	Čierna/Afroamerický pôvod	2/109 (1,8)	3/133 (2,3)
	Ázijský pôvod/Iné	0/52	0/48
BMI	< 30 kg/m ²	6/491 (1,2)	8/488 (1,6)
	≥ 30 kg/m ²	5/100 (5,0)	2/103 (1,9)
Vek (roky)	< 50	9/492 (1,8)	8/466 (1,7)
	≥ 50	2/99 (2,0)	2/125 (1,6)
Základná antivírusová liečba v čase randomizácie	PI	1/51 (2,0)	0/54
	INI	6/385 (1,6)	9/382 (2,4)
	NNRTI	4/155 (2,6)	1/155 (0,6)

BMI = index telesnej hmotnosti (*body mass index*)

PI = inhibitor proteázy

INI = inhibitor integrázy

NNRTI = nenukleozidový inhibitor reverznej transkriptázy

V štúdiách FLAIR aj ATLAS bol rozdiel medzi liečbami porovnateľný naprieč východiskovými charakteristikami (počet CD4+ buniek, pohlavie, rasa, BMI, vek, lieková skupina tretieho lieku základného režimu).

96. týždeň štúdie FLAIR

V štúdiu FLAIR sa výsledky v 96. týždni zhodovali s výsledkami v 48. týždni. Percentuálny podiel osôb s plazmatickou HIV-1 RNA ≥ 50 kópií/ml bol 3,2 % v skupine s kabotegravirom plus rilpivirínom (n = 283) a 3,2 % v skupine s CAR (n = 283) (upravený rozdiel medzi liečbou kabotegravirom plus rilpivirínom a liečbou CAR [0,0; 95 % IS: -2,9; 2,9]). Percentuálny podiel osôb s plazmatickou HIV-1 RNA < 50 kópií/ml bol 87 % v skupine s kabotegravirom plus rilpivirínom a 89 % v skupine s CAR (upravený rozdiel medzi liečbou kabotegravirom plus rilpivirínom a liečbou CAR [-2,8; 95 % IS: -8,2; 2,5]).

124. týždeň štúdie FLAIR, podávanie priamo injekčnej formy vs. podávanie úvodnej perorálnej liečby

V štúdiu FLAIR sa hodnotenie bezpečnosti a účinnosti uskutočnilo v 124. týždni u pacientov, ktorí boli zvolení na prechod (v 100. týždni) z abakaviru/dolutegraviru/lamivudínu na kabotegravir plus rilpivirín v predĺženej fáze štúdie. Osoby dostali možnosť prejsť s fázou úvodnej perorálnej liečby alebo bez nej, čo viedlo k vytvoreniu skupiny s úvodnou perorálnou liečbou (oral lead-in, OLI) (n = 121) a skupiny s priamym podaním injekčnej formy (direct to injection, DTI) (n = 111).

V 124. týždni bol pomer osôb s HIV-1 RNA ≥ 50 kópií/ml 0,8 % v skupine s úvodnou perorálnou liečbou a 0,9 % v skupine s priamym podaním injekčnej formy. Miera virologickej supresie (HIV-1 RNA < 50 kópií/ml) bola podobná v oboch skupinách OLI (93,4 %) a DTI (99,1 %).

Injekcie podávané raz za 2 mesiace

Virologicky suprimovaní pacienti (stabilizovaní na predchádzajúcej antiretrovírusovej liečbe počas aspoň 6 mesiacov)

Účinnosť a bezpečnosť injekčnej formy kabotegraviru podávanej raz za dva mesiace sa hodnotila v jednej randomizovanej, multicentrickej, otvorenej štúdii fázy IIIb s paralelným usporiadaním skupín, zameranej na noninferioritu, ATLAS-2M (207966). Primárna analýza sa uskutočnila, keď všetky osoby vykonali návštevu v 48. týždni alebo predčasne ukončili účasť na štúdii.

V štúdii ATLAS-2M bolo 1 045 osôb infikovaných HIV-1, ktoré už dostávali ART a boli virologicky suprimované, randomizovaných (1:1) na režim s injekciami kabotegraviru plus rilpivirínu podávanými buď raz za dva mesiace, alebo raz za mesiac. Osoby, ktoré dovtedy dostávali inú liečbu než kabotegravir/rilpivirín, dostali úvodnú perorálnu liečbu, v rámci ktorej užívali jednu 30 mg tabletu kabotegraviru plus jednu 25 mg tabletu rilpivirínu denne, počas aspoň 4 týždňov. Osoby, ktoré boli randomizované na režim s injekciami kabotegraviru (1. mesiac: 600 mg injekcia, od 2. mesiaca: 400 mg injekcia) a rilpivirínu (1. mesiac: 900 mg injekcia, od 2. mesiaca: 600 mg injekcia) podávanými raz za mesiac, dostávali liečbu počas ďalších 44 týždňov. Osoby, ktoré boli randomizované na režim s injekciami kabotegraviru (600 mg injekcia podaná v 1., 2., 4. mesiaci a potom raz za dva mesiace) a rilpivirínu (900 mg injekcia podaná v 1., 2., 4. mesiaci a potom raz za dva mesiace) podávanými raz za dva mesiace, dostávali liečbu počas ďalších 44 týždňov. Pred randomizáciou dostávalo kabotegravir plus rilpivirín 63 %, 13 % a 24 % osôb počas 0 týždňov, 1 až 24 týždňov a > 24 týždňov, v uvedenom poradí.

Na začiatku štúdie bol medián veku osôb 42 rokov, 27 % bolo žien, 27 % bolo inej ako bielej rasy, 4 % boli vo veku ≥ 65 rokov a 6 % malo počet CD4⁺ buniek nižší ako 350 buniek na mm³; tieto charakteristiky boli medzi liečebnými skupinami podobné.

Primárnym cieľovým ukazovateľom v štúdii ATLAS-2M bol percentuálny podiel osôb s plazmatickou HIV-1 RNA ≥ 50 kópií/ml v 48. týždni („Snapshot“ algoritmus pre ITT-E populáciu).

V štúdii ATLAS-2M boli kabotegravir a rilpivirín podávané raz za dva mesiace noninferiórne v porovnaní s kabotegravirom a rilpivirínom podávanými raz za mesiac z hľadiska percentuálneho podielu osôb s plazmatickou HIV-1 RNA ≥ 50 kópií/ml (1,7 % v porovnaní s 1,0 %) v 48. týždni. Upravený rozdiel medzi liečbou kabotegravirom a rilpivirínom podávanými raz za dva mesiace a liečbou kabotegravirom a rilpivirínom podávanými raz za mesiac (0,8; 95 % IS: -0,6; 2,2) splňal kritérium noninferiority (horná hranica 95 % IS pod 4 %).

Tabuľka 10 Virologické výsledky randomizovanej liečby v štúdií ATLAS-2M v 48. týždni („Snapshot“ analýza)

	Injekcie podávané raz za dva mesiace (Q8W)	Injekcie podávané raz za mesiac (Q4W)
	N = 522 (%)	N = 523 (%)
HIV-1 RNA $\geq$ 50 kópií/ml[†] (%)	9 (1,7)	5 (1,0)
Rozdiel medzi liečbami % (95 % IS)*	0,8 (-0,6; 2,2)	
HIV-1 RNA < 50 kópií/ml (%)	492 (94,3)	489 (93,5)
Rozdiel medzi liečbami % (95 % IS)*	0,8 (-2,1; 3,7)	
Žiadne virologické údaje pre analýzu v 48. týždni	21 (4,0)	29 (5,5)
Dôvody:		
Ukončenie účasti na štúdií z dôvodu nežiaducej udalosti alebo smrti (%)	9 (1,7)	13 (2,5)
Ukončenie účasti na štúdií z iných dôvodov (%)	12 (2,3)	16 (3,1)
Chýbajúce údaje počas tohto obdobia, ale pokračujúca účasť na štúdií (%)	0	0

* Upravené vzhľadom na východiskové stratifikačné faktory.

[†] Zahŕňa osoby, ktoré ukončili liečbu z dôvodu nedostatočnej účinnosti v čase, keď neboli suprimované.

N = Počet osôb v každej liečebnej skupine, IS = interval spoľahlivosti, CAR = vtedajší antiretrovírusový režim (*current antiretroviral regimen*).

Tabuľka 11 Percentuálny podiel osôb s plazmatickou HIV-1 RNA ≥ 50 kópií/ml v 48. týždni podľa kľúčových východiskových faktorov (výsledky „Snapshot“ analýzy).

Východiskové faktory		Počet osôb s HIV-1 RNA ≥ 50 kópií/ml/ celkový počet hodnotených osôb (%)	
		Injekcie podávané raz za dva mesiace (Q8W)	Injekcie podávané raz za mesiac (Q4W)
Východiskový počet CD4+ (bunky/mm ³)	< 350	1/35 (2,9)	1/27 (3,7)
	350 až < 500	1/96 (1,0)	0/89
	≥ 500	7/391 (1,8)	4/407 (1,0)
Pohlavie	Mužské	4/385 (1,0)	5/380 (1,3)
	Ženské	5/137 (3,5)	0/143
Rasa	Biela	5/370 (1,4)	5/393 (1,3)
	Iná ako biela	4/152 (2,6)	0/130
	Čierna/Afroamerický pôvod	4/101 (4,0)	0/90
	Iná ako čierna/Afroamerický pôvod	5/421 (1,2)	5/421 (1,2)
BMI	< 30 kg/m ²	3/409 (0,7)	3/425 (0,7)
	≥ 30 kg/m ²	6/113 (5,3)	2/98 (2,0)
Vek (roky)	< 35	4/137 (2,9)	1/145 (0,7)
	35 až < 50	3/242 (1,2)	2/239 (0,8)
	≥ 50	2/143 (1,4)	2/139 (1,4)
Predchádzajúca expozícia CAB/RPV	Žiadna	5/327 (1,5)	5/327 (1,5)
	1 - 24 týždňov	3/69 (4,3)	0/68
	> 24 týždňov	1/126 (0,8)	0/128

BMI = index telesnej hmotnosti (*body mass index*)

V štúdií ATLAS-2M nebol rozdiel medzi liečbami z hľadiska primárneho cieľového ukazovateľa klinicky významný naprieč východiskovými charakteristikami (počet CD4+ lymfocytov, pohlavie, rasa, BMI, vek a predchádzajúca expozícia kabotegraviru/rilpivirínu).

Výsledky účinnosti v 96. týždni sú konzistentné s výsledkami primárneho cieľového ukazovateľa v 48. týždni. Injekcie kabotegraviru plus rilpivirínu podávané raz za 2 mesiace sú noninferiorne v porovnaní s kabotegravirom a rilpivirínom podávanými raz za mesiac. Percentuálny podiel osôb s plazmatickou HIV-1 RNA ≥ 50 kópií/ml v 96. týždni pri dávkovaní kabotegraviru plus rilpivirínu raz za 2 mesiace (n = 522) a kabotegraviru plus rilpivirínu raz za mesiac (n = 523) bol 2,1 % a 1,1 %, v uvedenom poradí (upravený rozdiel medzi liečbou kabotegravirom plus rilpivirínom pri dávkovaní raz za 2 mesiace a dávkovaní raz za mesiac [1,0; 95 % IS: -0,6; 2,5]). Percentuálny podiel osôb

s plazmatickou HIV-1 RNA < 50 kópií/ml v 96. týždni pri dávkovaní kabotegraviru plus rilpivirínu raz za 2 mesiace a kabotegraviru plus rilpivirínu raz za mesiac bol 91 % a 90,2 %, v uvedenom poradí (upravený rozdiel medzi liečbou kabotegravirom plus rilpivirínom pri dávkovaní raz za 2 mesiace a dávkovaní raz za mesiac [0,8; 95 % IS: -2,8; 4,3]).

Výsledky účinnosti v 152. týždni sú konzistentné s výsledkami primárneho cieľového ukazovateľa v 48. týždni a v 96. týždni. Injekcie kabotegraviru plus rilpivirínu podávané raz za 2 mesiace sú noninferiórne v porovnaní s kabotegravirom a rilpivirínom podávanými raz za mesiac. V ITT analýze bol percentuálny podiel osôb s plazmatickou HIV-1 RNA $\geq$ 50 kópií/ml v 152. týždni pri dávkovaní kabotegraviru plus rilpivirínu raz za 2 mesiace (n = 522) a kabotegraviru plus rilpivirínu pri dávkovaní raz za mesiac (n = 523) 2,7 % a 1,0 %, v uvedenom poradí (upravený rozdiel medzi liečbou kabotegravirom plus rilpivirínom pri dávkovaní raz za 2 mesiace a dávkovaní raz za mesiac [1,7; 95 % IS: 0,1; 3,3]). V ITT analýze bol percentuálny podiel osôb s plazmatickou HIV-1 RNA < 50 kópií/ml v 152. týždni pri dávkovaní kabotegraviru plus rilpivirínu raz za 2 mesiace a kabotegraviru plus rilpivirínu raz za mesiac 87 % a 86 %, v uvedenom poradí (upravený rozdiel medzi liečbou kabotegravirom plus rilpivirínom pri dávkovaní raz za 2 mesiace a dávkovaní raz za mesiac [1,5; 95 % IS: -2,6; 5,6]).

Post-hoc analýzy

Analýzy viacerých premenných zo súhrnných štúdií fázy 3 (ATLAS po 96 týždňoch, FLAIR po 124 týždňoch a ATLAS-2M po 152 týždňoch) skúmali vplyv rôznych faktorov na riziko CVF. Analýza východiskových faktorov (*baseline factors analysis*, BFA) skúmala východiskové charakteristiky vírusu a účastníkov a dávkovaciu schému a analýza viacerých premenných (*multivariable analysis*, MVA) zahŕňala východiskové faktory a obsahovala predpokladané plazmatické koncentrácie lieku počas skúšanej liečby (*post-baseline*) na CVF za použitia regresného modelu so selekciou premenných. Po celkovo 4 291 osoborokoch bola miera výskytu neupraveného CVF 0,54 na 100 osoborokov; hlásených bolo 23 CVF (1,4 % z 1 651 osôb v týchto štúdiách).

BFA preukázala mutácie rezistentné na rilpivirín (pomer miery výskytu (*incidence rate ratio*) IRR = 21,65; p < 0,0001), podtyp A6/A1 vírusu HIV-1 (IRR = 12,87; p < 0,0001) a index telesnej hmotnosti (IRR = 1,09 na 1 jednotku zvýšenia, p = 0,04; IRR = 3,97 na $\geq$ 30 kg/m²; p = 0,01) súviseli s CVF. Ďalšie premenné, ktoré zahŕňali injekcie podávané Q4W alebo injekcie podávané Q8W, ženské pohlavie alebo mutácie rezistentné na CAB/INSTI, významne nesúviseli s CVF. Kombinácia aspoň 2 z nasledujúcich kľúčových východiskových faktorov súvisela so zvýšeným rizikom CVF: mutácie súvisiace s rezistenciou na rilpivirín, podtyp A6/A1 vírusu HIV-1 alebo BMI $\geq$ 30 kg/m² (pozri tabuľku 12).

Tabuľka 12 Virologické výsledky podľa prítomnosti kľúčových východiskových faktorov, a to mutácií s rezistenciou na rilpivirín, podtyp A6/A1¹ a BMI ≥ 30 kg/m²

Východiskové faktory (počet)	Virologická úspešnosť (%) ²	Potvrdené virologické zlyhanie (%) ³
0	844/970 (87,0)	4/970 (0,4)
1	343/404 (84,9)	8/404 (2,0) ⁴
≥ 2	44/57 (77,2)	11/57 (19,3) ⁵
CELKOVO (95 % interval spoľahlivosti)	1 231/1 431 (86/0) (84,1 %; 87,8 %)	23/1 431 (1,6) ⁶ (1,0 %; 2,4 %)

¹ Klasifikácia podtypu A1 alebo A6 vírusu HIV-1 je založená na paneli z databázy sekvencií HIV vedenej Národným laboratóriom v Los Alamos (*Los Alamos National Library*) (jún 2020)

² Založená na „Snapshot“ algoritme FDA (*Food and Drug Agency*; americký Úrad pre kontrolu potravín a liekov) pre RNA < 50 kópií/ml v 48. týždni pre ATLAS, v 124. týždni pre FLAIR, v 152. týždni pre ATLAS-2M.

³ Definované ako HIV RNA ≥ 200 kópií/ml pri dvoch po sebe nasledujúcich vyšetreniach.

⁴ Pozitívna predikčná hodnota (*Positive Predictive Value*, PPV) < 2 %; Negatívna predikčná hodnota (*Negative Predictive Value*, NPV) 98,5 %; senzitivita 34,8 %; špecificita 71,9 %

⁵ PPV 19,3 %; NPV 99,1 %; senzitivita 47,8 %; špecificita 96,7 %

⁶ Analytický súbor údajov so všetkými nechýbajúcimi kovariantmi pre východiskové faktory (z celkového počtu 1 651 osôb)

U pacientov s najmenej dvoma z týchto rizikových faktorov bol percentuálny podiel osôb, ktoré mali CVF, vyšší, ako bol pozorovaný u pacientov so žiadnym alebo jedným rizikovým faktorom, pričom CVF bolo identifikované u 6/24 pacientov [25,0 %; 95 %IS (9,8 %; 46,7 %)] liečených podľa dávkovacej schémy raz za dva mesiace a u 5/33 pacientov [15,2 %; 95 % IS (5,1 %; 31,9 %)] liečených podľa dávkovacej schémy raz za mesiac.

Perorálne premostenie inou ART

V retrospektívnej analýze súhrnných údajov z 3 klinických štúdií (FLAIR, ATLAS-2M a LATTE-2/study 200056) bolo zahrnutých 29 osôb, ktoré počas liečby dlhodobo pôsobiacimi (long-acting, LA) intramuskulárnymi (IM) injekciami kabotegraviru plus rilpivirínu dostávali perorálne premostenie ART inou ako kabotegravir plus rilpivirín (alternatívne perorálne premostenie) s mediánom trvania 59 dní (25. a 75. percentil 53-135). Medián veku osôb bol 32 rokov, 14 % boli ženy, 31 % boli príslušníci inej ako bielej rasy, 97 % dostávalo režim založený na inhibítoroch integrázy (INI) ako alternatívne perorálne premostenie, 41 % dostávalo NNRTI ako súčasť ich režimu alternatívneho perorálneho premostenia (vrátane rilpivirínu v 11/12 prípadov) a 62 % dostávalo nukleozidové inhibítory reverznej transkriptázy (nucleoside reverse transcriptase inhibitor, NRTI). Tri osoby boli vyradené počas perorálneho premostenia alebo krátko po perorálnom premostení z dôvodov netýkajúcich sa bezpečnosti. U väčšiny (≥ 96 %) osôb sa udržala virologická supresia (plazmatická HIV-1 RNA < 50 kópií/ml). Počas premostenia alternatívnym perorálnym premostením a počas obdobia po alternatívnom perorálnom premostení (do 2 injekcií kabotegraviru plus rilpivirínu po perorálnom premostení) neboli zaznamenané žiadne prípady CVF (plazmatická HIV-1 RNA ≥ 200 kópií/ml).

Pediatrická populácia

Bezpečnosť, tolerabilita a farmakokinetika (FK) dlhodobo pôsobiacej injekčnej formy kabotegraviru, v kombinácii s dlhodobo pôsobiacou injekčnou formou rilpivirínu u dospievajúcich boli hodnotené v prebiehajúcej, multicentrickej, otvorenej, nekomparatívnej štúdii fázy I/II MOCHA (IMPAACT 2017).

V kohorte 2 tejto štúdie, 144 virologicky suprimovaných dospievajúcich ukončilo predbežný CART režim a dostávalo 30 mg tabletu kabotegraviru a 25 mg tabletu rilpivirínu jedenkrát denne počas najmenej 4 týždňov, nasledované každé 2 mesiace intramuskulárnymi injekciami kabotegraviru (1. a 2. mesiac: 600 mg a potom 600 mg každé 2 mesiace) a intramuskulárnymi injekciami rilpivirínu (1. a 2. mesiac: 900 mg a potom 900 mg každé 2 mesiace).

Na začiatku štúdie bol medián veku účastníkov 15,0 rokov, medián telesnej hmotnosti bol 48,5 kg (rozsah: 35,2; 100,9), medián BMI bol 19,5 kg/m² (rozsah: 16,0; 34,3), 51,4 % bolo žien, 98,6 % bolo inej ako bielej rasy a 4 účastníci mali počet CD4⁺ buniek nižší ako 350 buniek na mm³.

Antivírusová aktivita bola hodnotená ako sekundárny cieľ u 139 zo 144 účastníkov (96,5 %) („Snapshot“ algoritmus), ktorí ostali virologicky suprimovaní (hodnota plazmatickej HIV-1 RNA < 50 kópií/ml) v 24. týždni.

Európska agentúra pre lieky udelila odklad z povinnosti predložiť výsledky štúdií s filmom obalenými tabletami kabotegraviru a injekčnou suspenziou s predĺženým uvoľňovaním v jednej alebo vo viacerých podskupinách pediatrickej populácie pri liečbe infekcie HIV-1. Pre informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Dospelí

Farmakokinetika kabotegraviru je medzi zdravými osobami a HIV-infikovanými osobami podobná. Farmakokinetická (FK) variabilita kabotegraviru je stredná až vysoká. U HIV-infikovaných osôb, ktoré sa zúčastnili na štúdiách fázy III, bol interindividuálny CV_b% (percentuálny biologický koeficient variácie) pre C_{tau} v rozmedzí od 39 do 48 %. Vyššia interindividuálna variabilita v rozmedzí od 41 % do 89 % bola pozorovaná po jednorazovom podaní dlhodobu pôsobiacej injekčnej formy kabotegraviru.

Tabuľka 13 Farmakokinetické parametre po perorálnom podávaní kabotegraviru jedenkrát denne, po podaní začiatkovej intramuskulárnej injekcie a po podávaní pokračovacích intramuskulárnych injekcií raz za mesiac a raz za dva mesiace dospelým účastníkom

Fáza podávania	Dávkovacia schéma	Geometrický priemer (5., 95. percentil) ^a		
		AUC _(0-tau) ^b (µg•h/ml)	C _{max} (µg/ml)	C _{tau} (µg/ml)
Úvodná perorálna liečba ^c	30 mg jedenkrát denne	145 (93,5; 224)	8,0 (5,3; 11,9)	4,6 (2,8; 7,5)
Začiatková injekcia ^d	600 mg i.m. začiatková dávka	1 591 (714; 3 245)	8,0 (5,3; 11,9)	1,5 (0,65; 2,9)
Injekcia podávaná raz za mesiac ^e	400 mg i.m. raz za mesiac	2 415 (1 494; 3 645)	4,2 (2,5; 6,5)	2,8 (1,7; 4,6)
Injekcia podávaná raz za dva mesiace ^e	600 mg i.m. raz za dva mesiace	3 764 (2 431; 5 857)	4,0 (2,3; 6,8)	1,6 (0,8; 3,0)

^a Hodnoty farmakokinetických (FK) parametrov boli založené na jednotlivých *post-hoc* odhadoch z populačných FK modelov pre pacientov, ktorí v štúdiách FLAIR a ATLAS dostávali schému s injekciami podávanými raz za mesiac, a pacientov, ktorí v štúdiu ATLAS-2M dostávali schému s injekciami podávanými raz za dva mesiace.

^b tau je dávkovací interval: 24 hodín pre perorálne podávanie; 1 mesiac pre i.m. injekcie injekčnej suspenzie s predĺženým uvoľňovaním podávané raz za mesiac a 2 mesiace pre i.m. injekcie injekčnej suspenzie s predĺženým uvoľňovaním podávané raz za dva mesiace.

^c Hodnoty farmakokinetických parametrov pri úvodnej perorálnej liečbe predstavujú rovnovážny stav.

^d Hodnoty C_{max} začiatkovej injekcie primárne odzrkadľujú hodnoty po perorálnom podávaní, pretože začiatková injekcia bola podaná v ten istý deň ako posledná perorálna dávka; avšak hodnoty AUC_(0-tau) a C_{tau} odzrkadľujú začiatkovú injekciu. Pri podávaní bez OLI (DTI n = 110) bol pozorovaný geometrický priemer (5., 95. percentil) CAB C_{max} (1 týždeň po začiatkovej injekcii) 1,89 µg/ml (0,438; 5,69) a CAB C_{tau} bola 1,43 µg/ml (0,403; 3,90).

^e Hodnoty farmakokinetických parametrov pri injekcii podávanej raz za mesiac a injekcii podávanej raz za dva mesiace predstavujú údaje v 48. týždni.

Absorpcia

Injekčná forma kabotegraviru vykazuje kinetiku limitovanú rýchlosťou absorpcie (tzv. *flip-flop* kinetiku, t. j. keď je rýchlosť absorpcie liečiva pomalšia ako rýchlosť jeho eliminácie), ktorá vyplýva z pomalej absorpcie z gluteálneho svalu do systémovej cirkulácie, čo vedie k pretrvávajúcej koncentrácii v plazme. Po jednorazovej intramuskulárnej dávke je koncentrácia kabotegraviru v plazme detegovateľná v prvý deň a postupne sa zvyšuje až do dosiahnutia maximálnej plazmatickej koncentrácie, pričom mediánom t_{max} je 7 dní. Po podaní jednorazovej injekcie bolo kabotegravir možné zistiť v plazme počas až 52 týždňov alebo ešte dlhšie. Farmakokinetika v rovnovážnom stave sa dosiahne do 44 týždňov.

Expozícia kabotegraviru v plazme sa zvyšuje úmerne alebo menej než úmerne dávke po jednorazovom a opakovanom podaní i.m. injekcie v rozmedzí dávok od 100 do 800 mg.

Distribúcia

Na základe údajov získaných *in vitro* sa kabotegravir vo vysokej miere (vo > 99 %) viaže na ľudské plazmatické bielkoviny. Po perorálnom podaní kabotegraviru vo forme tabliet bol priemerný zdanlivý distribučný objem (V_z/F) v plazme 12,3 l. U ľudí bol odhadovaný distribučný objem kabotegraviru v centrálnom kompartmente (V_c/F) 5,27 l a v periférnom kompartmente (V_p/F) 2,43 l. Tieto odhady objemov, spolu s predpokladanou vysokou biologickou dostupnosťou, naznačujú, že kabotegravir sa v určitej miere distribuuje do extracelulárneho priestoru.

Kabotegravir je prítomný v ženskom a mužskom pohlavnom ústrojenstve. Medián pomerov koncentrácií kabotegraviru v cervikálnom a vaginálnom tkanive/plazme bol v rozmedzí od 0,16 do 0,28 a medián pomerov koncentrácií kabotegraviru v rektálnom tkanive/plazme bol $\leq 0,08$ po 4, 8 a 12 týždňoch po podaní jednorazovej 400 mg intramuskulárnej (i.m.) injekcie.

Kabotegravir je prítomný v cerebrospinálnej tekutine (*cerebrospinal fluid*, CSF). U HIV-infikovaných osôb, ktoré dostávali režim s injekčnou formou kabotegraviru plus injekčnou formou rilpivirínu, bol pomer koncentrácií kabotegraviru v CSF a v plazme [medián (rozmedzie)] ($n = 16$) 0,003 (rozmedzie: 0,002 až 0,004) jeden týždeň po podaní dlhodobu pôsobiacej injekčnej formy kabotegraviru (Q4W alebo Q8W) po dosiahnutí rovnovážneho stavu. V zhode s terapeutickými koncentráciami kabotegraviru v CSF bola hladina HIV-1 RNA v CSF ($n = 16$) < 50 kópií/ml u 100 % osôb a < 2 kópie/ml u 15/16 (94 %) osôb. V tom istom čase bola plazmatická HIV-1 RNA ($n = 18$) < 50 kópií/ml u 100 % osôb a < 2 kópie/ml u 12/18 (66,7 %) osôb.

V podmienkach *in vitro* kabotegravir nebol substrátom transportného polypeptidu organických aniónov (*organic anion transporting polypeptide*, OATP1B1, OATP2B1, OATP1B3 ani transportéra organických kationov (*organic cation transporter*, OCT1).

Biotransformácia

Kabotegravir sa primárne metabolizuje prostredníctvom UGT1A1 a v malej miere prostredníctvom UGT1A9. Kabotegravir je prevládajúcou cirkulujúcou zložkou v plazme, pričom predstavuje > 90 % celkovej rádioaktívnym uhlíkom značenej látky v plazme. U ľudí sa po perorálnom podávaní kabotegravir primárne eliminuje prostredníctvom metabolizmu, eliminácia nezmeneného kabotegraviru obličkami je nízka (< 1 % dávky). Štyridsaťsedem percent celkovej perorálnej dávky sa vylúči stolicou vo forme nezmeneného kabotegraviru. Nie je známe, či celé toto množstvo alebo jeho časť je dôsledkom neabsorbovaného liečiva alebo biliárnej exkrécie glukuronidovaného konjugátu, ktorý môže byť ďalej degradovaný na východiskovú zlúčeninu v lúмене čreva. Zistila sa prítomnosť kabotegraviru vo vzorkách dvanásnikovej žlče. Glukuronidovaný metabolit bol tiež prítomný v niektorých, ale nie vo všetkých, vzorkách dvanásnikovej žlče. Dvadsaťsedem percent celkovej perorálnej dávky sa vylúči močom, hlavne vo forme glukuronidového metabolitu (75 % izotopom značenej látky v moči, 20 % celkovej dávky).

Kabotegravir nie je klinicky významným inhibítorom nasledujúcich enzýmov a transportérov: CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4, UGT1A1, UGT1A3, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9, UGT2B4, UGT2B7, UGT2B15 a UGT2B17, P-gp, BCRP, exportná pumpa žľových solí (*bile salt export pump*, BSEP), OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3, proteín extrúzie viacerých liekov a toxínov (*multidrug and toxin extrusion protein*, MATE)1, MATE 2-K, proteín súvisiaci s mnohopočetnou liekovou rezistenciou (*multidrug resistance protein*, MRP)2 alebo MRP4.

Eliminácia

Priemerný zdanlivý koncový polčas kabotegraviru je limitovaný rýchlosťou absorpcie a je odhadovaný na 5,6 až 11,5 týždňa po jednorazovej i.m. injekcii. Významne dlhší zdanlivý polčas v porovnaní s perorálnym podaním reflektuje elimináciu liečiva z miesta podania injekcie do systémovej cirkulácie. Zdanlivý CL/F bol 0,151 l/h.

Linearita/nelinearita

Expozícia kabotegraviru v plazme sa zvyšuje úmerne alebo menej než úmerne dávke po jednorazovom a opakovanom podaní i.m. injekcie v rozmedzí dávok od 100 do 800 mg.

Polymorfizmus

Metaanalýza zdravých osôb a HIV-infikovaných osôb z klinických skúšaní ukázala, že u HIV-infikovaných osôb s genotypmi UGT1A1 spôsobujúcimi pomalý metabolizmus kabotegraviru v porovnaní s osobami s genotypmi súvisiacimi s normálnym metabolizmom sprostredkovaným UGT1A1 došlo k 1,2-násobnému priemernému zvýšeniu hodnôt AUC, C_{max} a C_{tau} kabotegraviru v rovnovážnom stave po podaní dlhodobu pôsobiacej injekčnej formy. Tieto rozdiely sa nepovažujú za klinicky významné. U osôb s polymorfizmami UGT1A1 nie je potrebná žiadna úprava dávkovania.

Osobitné skupiny pacientov

Pohlavie

Populačné farmakokinetické analýzy neodhalili žiadny klinicky významný vplyv pohlavia na expozíciu kabotegraviru, preto nie je potrebná žiadna úprava dávkovania na základe pohlavia.

Rasa

Populačné farmakokinetické analýzy neodhalili žiadny klinicky významný vplyv rasy na expozíciu kabotegraviru, preto nie je potrebná žiadna úprava dávkovania na základe rasy.

Index telesnej hmotnosti (BMI)

Populačné farmakokinetické analýzy neodhalili žiadny klinicky významný vplyv BMI na expozíciu kabotegraviru, preto nie je potrebná žiadna úprava dávkovania na základe BMI.

Starší pacienti

Populačná farmakokinetická analýza kabotegraviru neodhalila žiadny klinicky významný vplyv veku na expozíciu kabotegraviru. Farmakokinetické údaje o kabotegravire u osôb vo veku > 65 rokov sú obmedzené.

Porucha funkcie obličiek

Medzi osobami so závažnou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu ≥ 15 až < 30 ml/min a bez potreby dialýzy) a zodpovedajúcimi zdravými osobami sa nepozorovali žiadne klinicky významné rozdiely vo farmakokinetike. U pacientov s miernou, stredne závažnou alebo závažnou poruchou funkcie obličiek (nepodstupujúcich dialýzu) nie je potrebná žiadna úprava dávkovania. Kabotegravir nebol skúmaný u pacientov podstupujúcich dialýzu.

Porucha funkcie pečene

Medzi osobami so stredne závažnou poruchou funkcie pečene a zodpovedajúcimi zdravými osobami sa nepozorovali žiadne klinicky významné rozdiely vo farmakokinetike. U pacientov s miernou až stredne závažnou poruchou funkcie pečene (stupeň A alebo B podľa Childovej-Pughovej klasifikácie) nie je potrebná žiadna úprava dávkovania. Vplyv závažnej poruchy funkcie pečene (stupeň C podľa Childovej-Pughovej klasifikácie) na farmakokinetiku kabotegraviru sa neskúmal.

Pediatrická populácia

Populačné farmakokinetické simulácie neodhalili žiadne klinicky významné rozdiely v expozícii medzi dospievajúcimi (vo veku najmenej 12 rokov a vážiacimi 35 kg alebo viac) účastníkmi a HIV-1 infikovanými a neinfikovanými dospelými účastníkmi programu vývoja kabotegraviru, preto nie je potrebná žiadna úprava dávkovania pre dospievajúcich vážiacich ≥ 35 kg.

Tabuľka 14 Farmakokinetické parametre po perorálnom podávaní kabotegraviru jedenkrát denne, po podaní začiatocnej intramuskulárnej injekcie a po podávaní pokračovacích intramuskulárnych injekcií raz za mesiac a raz za 2 mesiace dospievajúcim účastníkom vo veku 12 rokov až menej ako 18 rokov (≥ 35 kg)

Fáza podávania	Dávkovacia schéma	Geometrický priemer (5., 95. percentil) ^a		
		AUC _(0-tau) ^b (µg·h/ml)	C _{max} (µg/ml)	C _{tau} (µg/ml)
Úvodná perorálna liečba ^c	30 mg jedenkrát denne	203 (136; 320)	11 (7,4; 16,6)	6,4 (4,2; 10,5)
Začiatocná injekcia ^d	600 mg i.m. začiatocná dávka	2 085 (1 056; 4 259)	11 (7,4; 16,6)	1,9 (0,80; 3,7)
Injekcia podávaná raz za mesiac ^e	400 mg i.m. raz za mesiac	3 416 (2 303; 5 109)	5,7 (3,8; 8,9)	4,2 (2,7; 6,5)
Injekcia podávaná raz za dva mesiace ^e	600 mg i.m. raz za dva mesiace	5 184 (3 511; 7 677)	5,1 (3,1; 8,2)	2,5 (1,3; 4,2)

^a Hodnoty farmakokinetických (FK) parametrov boli založené na jednotlivých *post-hoc* odhadoch z populačných FK modelov pre populáciu HIV-1 infikovaných dospievajúcich (n = 147) vážiacich 35,2 – 98,5 kg aj pre populáciu HIV-1 neinfikovaných dospievajúcich (n = 62) vážiacich 39,9 – 167 kg.

^b tau je dávkovací interval: 24 hodín pre perorálne podávanie; 1 mesiac pre začiatocnú i.m. injekciu injekčnej suspenzie s predĺženým uvoľňovaním a pokračovacie i.m. injekcie injekčnej suspenzie s predĺženým uvoľňovaním podávané raz za mesiac a 2 mesiace pre i.m. injekcie injekčnej suspenzie s predĺženým uvoľňovaním podávané raz za dva mesiace.

^c Hodnoty farmakokinetických parametrov pri úvodnej perorálnej liečbe predstavujú rovnovážny stav.

^d Hodnoty C_{max} začiatocnej injekcie primárne odzrkadľujú hodnoty po perorálnom podávaní, pretože začiatocná injekcia bola podaná v ten istý deň ako posledná perorálna dávka; avšak hodnoty AUC_(0-tau) a C_{tau} odzrkadľujú začiatocnú injekciu.

^e Hodnoty farmakokinetických parametrov predstavujú rovnovážny stav.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Karcinogenéza a mutagenéza

Kabotegravir nebol mutagénny ani klastogénny v *in vitro* testoch na baktériách a kultivovaných cicavčích bunkách a v *in vivo* mikronukleovom teste na hlodavcoch. Kabotegravir nebol karcinogénny v dlhodobých štúdiách na myšiach a potkanoch.

Štúdie reprodukčnej toxicity

U potkanov, ktoré boli liečené kabotegravirom v perorálnych dávkach až do 1 000 mg/kg/deň (> 20-násobok expozície dosiahnutej u ľudí po podávaní maximálnej odporúčanej dávky), nebol pozorovaný žiadny vplyv na samčiu ani samičiu fertilitu.

V štúdiu embryu-fetálneho vývoja sa nezistil žiadny nežiaduci vplyv na výsledky vývoja po perorálnom podávaní kabotegraviru gravidným králikom v dávkach až do 2 000 mg/kg/deň (0,66-násobok expozície dosiahnutej u ľudí po podávaní maximálnej odporúčanej dávky pre ľudí [*Maximum Recommended Human Dose*, MRHD]), čo je dávka toxická pre gravidné samice, alebo gravidným potkanom v dávkach až do 1 000 mg/kg/deň (> 30-násobok expozície dosiahnutej u ľudí po podávaní MRHD). U potkanov boli pozorované zmeny rastu plodu (znížená telesná hmotnosť) pri dávke 1 000 mg/kg/deň. Štúdie na gravidných potkanoch preukázali, že kabotegravir prechádza placentou a je ho možné zistiť v tkanive plodu.

V štúdiách prenatalného a postnatalného (PPN) vývoja na potkanoch kabotegravir reprodukovateľne spôsobil oneskorený pôrod a zvýšil počet mŕtvonarodených mláďat a úmrtnosť novorodených mláďat pri dávke 1 000 mg/kg/deň (> 30-násobok expozície dosiahnutej u ľudí po podávaní MRHD). Nižšia dávka kabotegraviru 5 mg/kg/deň (približne 10-násobok expozície dosiahnutej u ľudí po podávaní MRHD) sa nespájala s oneskoreným pôrodom ani úmrtnosťou novorodených mláďat. V štúdiách na králikoch a potkanoch sa nezistil žiadny vplyv na prežívanie, keď sa plody narodili cisárskym rezom. Vzhľadom na pomer expozícií nie je známy význam tohto zistenia pre ľudí.

Toxicita po opakovanom podávaní

Vplyv dlhotrvajúcej dennej liečby vysokými dávkami kabotegraviru sa hodnotil v štúdiách toxicity po opakovanom podávaní perorálnej dávky na potkanoch (26 týždňov) a na opiciach (39 týždňov). U potkanov alebo opíc, ktorým bol kabotegravir podávaný perorálne v dávkach až do 1 000 mg/kg/deň alebo 500 mg/kg/deň, v uvedenom poradí, neboli pozorované žiadne nežiaduce účinky súvisiace s liekom.

V 14-dňovej a 28-dňovej štúdiu toxicity na opiciach boli pozorované gastrointestinálne (GI) nežiaduce účinky (úbytok telesnej hmotnosti, eméza, riedka/vodnatá stolica a stredne závažná až závažná dehydratácia), ktoré boli dôsledkom lokálneho podávania lieku a nie systémovej toxicity.

V 3-mesačnej štúdiu na potkanoch, v ktorej bol kabotegravir podávaný subkutánnou (s.c.) injekciou raz za mesiac (až do 100 mg/kg/dávkou); i.m. injekciou raz za mesiac (až do 75 mg/kg/dávkou) alebo s.c. injekciou raz za týždeň (100 mg/kg/dávkou), neboli pozorované žiadne nežiaduce účinky a žiadne novovzniknuté prejavy toxicity pre cieľové orgány (pri expozíciách > 30-násobne vyšších ako expozícia dosiahnutá u ľudí po podávaní 400 mg i.m. dávky, čo je MHRD).

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

manitol (E421)
polysorbát 20 (E432)
makrogol (E1521)
voda na injekcie

6.2 Inkompatibility

Nevykonal sa žiadne štúdie kompatibility, preto sa tento liek nesmie miešať s inými liekmi.

6.3 Čas použiteľnosti

Neotvorená injekčná liekovka
3 roky

Čas použiteľnosti suspenzie v injekčnej striekačke

Chemická a fyzikálna stabilita lieku pripraveného na použitie je preukázaná na 2 hodiny pri teplote 25 °C.

Z mikrobiologického hľadiska sa po natinutí suspenzie do injekčnej striekačky má liek použiť ihneď. Ak sa nepoužije ihneď, za čas a podmienky uchovávania pripraveného lieku pred použitím je zodpovedný používateľ.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Neotvorená injekčná liekovka

Neuchovávajte v mrazničke.

Suspenzia v injekčnej striekačke

Podmienky na uchovávanie po prvom otvorení lieku, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

400 mg (injekčná liekovka s 2 ml injekčnej suspenzie)

Injekčná liekovka s objemom 2 ml, z hnedého skla typu I, s brómbutylkaučukovou zátkou a šedou hliníkovou obrubou s tmavošedým plastovým vyklápacím viečkom.

Každé balenie obsahuje: 1 injekčnú liekovku (400 mg), 1 kalibrovanú injekčnú striekačku (sterilnú injekčnú striekačku na jednorazové použitie, s odmernými dielikmi po 0,2 ml), 1 nástavec na injekčnú liekovku a 1 injekčnú ihlu (0,65 mm, 38 mm [veľkosť 23G, 1½ palca]).

600 mg (injekčná liekovka s 3 ml injekčnej suspenzie)

Injekčná liekovka s objemom 3 ml, z hnedého skla typu I, s brómbutylkaučukovou zátkou a šedou hliníkovou obrubou s oranžovým plastovým vyklápacím viečkom.

Každé balenie obsahuje: 1 injekčnú liekovku (600 mg), 1 kalibrovanú injekčnú striekačku (sterilnú injekčnú striekačku na jednorazové použitie, s odmernými dielikmi po 0,2 ml), 1 nástavec na injekčnú liekovku a 1 injekčnú ihlu (0,65 mm, 38 mm [veľkosť 23G, 1½ palca]).

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

Úplné pokyny na použitie injekčnej formy Vocabrie a na zaobchádzanie s ňou sú uvedené v písomnej informácii pre používateľa (pozri Pokyny na použitie).

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU/1/20/1481/002

EU/1/20/1481/003

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDLŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 17. decembra 2020

Dátum posledného predĺženia registrácie:

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<https://www.ema.europa.eu>.

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie. Informácie o tom, ako hlásiť nežiaduce reakcie, nájdete v časti 4.8.

1. NÁZOV LIEKU

Vocabria 30 mg filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá filmom obalená tableta obsahuje sodnú soľ kabotegraviru zodpovedajúcu 30 mg kabotegraviru.

Pomocná látka so známym účinkom

Každá filmom obalená tableta obsahuje 155 mg laktózy (vo forme monohydrátu).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta (tableta).

Biele, oválne, filmom obalené tablety (približne 8,0 mm x 14,3 mm), s označením „SV CTV“ na jednej strane.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Vocabria v tabletovej forme je indikovaná v kombinácii s rilpivirínom v tabletovej forme na krátkodobú liečbu infekcie spôsobenej vírusom ľudskej imunitnej nedostatočnosti typu 1 (*Human Immunodeficiency Virus type 1*, HIV-1) dospelým a dospievajúcim (vo veku najmenej 12 rokov a vážiacim najmenej 35 kg), ktorí sú virologicky suprimovaní (HIV-1 RNA < 50 kópií/ml) stabilným antiretrovírusovým režimom, u ktorých sa v súčasnosti alebo v minulosti nepreukázala vírusová rezistencia na lieky patriace do skupiny nenukleozidových inhibítorov reverznej transkriptázy (*non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor*, NNRTI) a do skupiny inhibítorov integrázy (*integrase inhibitor*, INI) a u ktorých doteraz nedošlo k virologickému zlyhaniu počas liečby NNRTI a INI (pozri časti 4.2, 4.4 a 5.1), pričom sa používa ako:

- úvodná perorálna liečba, aby sa posúdila znášanlivosť Vocabrie a rilpivirínu predtým, ako sa začne podávať kabotegravir v dlhodobu pôsobiacej injekčnej forme plus rilpivirín v dlhodobu pôsobiacej injekčnej forme.
- perorálna liečba u dospelých a dospievajúcich, ktorí vynechajú plánované podanie kabotegraviru v injekčnej forme plus rilpivirínu v injekčnej forme.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Vocabriu majú predpisovať lekári, ktorí majú skúsenosti s liečbou infekcie HIV.

Vocabria v tabletovej forme je indikovaná na krátkodobú liečbu infekcie HIV v kombinácii s rilpivirínom v tabletovej forme, preto je potrebné oboznámiť sa s odporúčaným dávkovaním uvedeným v preskripčných informáciách pre tablety rilpivirínu.

Pred začiatkom liečby Vocabriou majú zdravotnícki pracovníci starostlivo vybrať pacientov, ktorí súhlasia s požadovanými schémami mesačného alebo 2-mesačného podávania injekcií,

a poučiť ich o dôležitosti dodržiavania termínov návštev, na ktorých je plánované podanie injekcií, aby sa udržala vírusová supresia a aby sa znížilo riziko virologického „reboundu“ a možného vzniku rezistencie v dôsledku vynechania dávok (pozri časť 4.4).

Zdravotnícky pracovník a pacient sa môžu rozhodnúť použiť tablety kabotegraviru ako úvodnú liečbu pred začiatkom podávania injekčnej formy kabotegraviru, aby sa posúdila znášanlivosť kabotegraviru (pozri tabuľku 1) alebo môžu pristúpiť priamo k podávaniu injekčnej formy kabotegraviru (pozri SPC injekčného kabotegraviru).

Dávkovanie

Dospelí a dospievajúci (vo veku najmenej 12 rokov a vážiaci najmenej 35 kg)

Úvodná perorálna liečba

V prípade podávania ako úvodnej perorálnej liečby sa majú približne jeden mesiac (aspoň 28 dní) užívať tablety Vocabrie spolu s tabletami rilpivirínu, aby sa posúdila znášanlivosť kabotegraviru a rilpivirínu (pozri časť 4.4). Jedna 30 mg tableta Vocabrie sa má užívať s jednou 25 mg tabletou rilpivirínu jedenkrát denne.

Tabuľka 1 Odporúčaná dávkovacia schéma

	ÚVODNÁ PERORÁLNA LIEČBA
Liek	Počas 1. mesiaca
Vocabria	30 mg jedenkrát denne
Rilpivirín	25 mg jedenkrát denne

Perorálna liečba v prípade vynechaných injekcií kabotegraviru

Ak má pacient v úmysle dostaviť sa na návštevu, na ktorej je plánované podanie injekcie kabotegraviru, s viac ako 7-dňovým oneskorením, môže sa použiť perorálna liečba (jedna 30 mg tableta Vocabrie a jedna 25 mg tableta rilpivirínu jedenkrát denne) na nahradenie najviac 2 po sebe nasledujúcich návštev, na ktorých je plánované podanie injekcie raz za mesiac, alebo jednej návštevy, na ktorej je plánované podanie injekcie raz za dva mesiace. K dispozícii sú obmedzené údaje o perorálnom premostení inou plne supresívnou antiretrovírusovou liečbou (antiretroviral therapy, ART) (založenou najmä na INI), pozri časť 5.1. V prípade perorálnej liečby trvajúcej dlhšie ako dva mesiace sa odporúča alternatívny perorálny režim.

Prvá dávka perorálnej liečby sa má užiť po jednom mesiaci (+/- 7 dní) od podania poslednej injekcie kabotegraviru a poslednej injekcie rilpivirínu u pacientov, ktorým sa injekcie podávajú raz za mesiac. U pacientov, ktorým sa injekcie podávajú raz za dva mesiace, sa má prvá dávka perorálnej liečby užiť po dvoch mesiacoch (+/- 7 dní) od podania poslednej injekcie kabotegraviru a poslednej injekcie rilpivirínu. Injekcie sa majú znovu začať podávať v deň ukončenia perorálnej liečby.

Vynechané dávky

Ak pacient vynechá dávku Vocabrie v tabletovej forme, má užiť vynechanú dávku čo najskôr, za predpokladu, že ďalšia dávka nemá byť užitá do 12 hodín. Ak má byť ďalšia dávka užitá do 12 hodín, pacient nemá užiť vynechanú dávku a má pokračovať vo zvyčajnej dávkovacej schéme.

Ak pacient vracia do 4 hodín od užitia tablety Vocabrie, má užiť dodatočnú tabletu Vocabrie. Ak pacient vracia po viac ako 4 hodinách od užitia tablety Vocabrie, nie je potrebné, aby užil dodatočnú dávku Vocabrie, a má užiť až ďalšiu plánovanú dávku vo zvyčajnom čase.

Starší pacienti

U starších pacientov nie je potrebná žiadna úprava dávkovania. K dispozícii sú obmedzené údaje o použití kabotegraviru u pacientov vo veku 65 rokov a starších (pozri časť 5.2).

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s miernou (klírens kreatinínu ≥ 60 až < 90 ml/min), stredne závažnou (klírens kreatinínu ≥ 30 až < 60 ml/min) alebo závažnou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu ≥ 15 až < 30 ml/min a bez potreby dialýzy [pozri časť 5.2]) nie je potrebná žiadna úprava dávkovania. Kabotegravir nebol skúmaný u pacientov v konečnom štádiu ochorenia obličiek, ktorí podstupovali liečbu nahrádzajúcu funkciu obličky. Keďže kabotegravir sa viaže na bielkoviny vo viac ako 99 %, nepredpokladá sa, že dialýza zmení expozíciu kabotegraviru. Ak sa kabotegravir podáva pacientovi, ktorý podstupuje liečbu nahrádzajúcu funkciu obličiek, má sa používať s opatrnosťou.

Porucha funkcie pečene

U pacientov s miernou alebo stredne závažnou poruchou funkcie pečene (stupeň A alebo B podľa Childovej-Pughovej klasifikácie) nie je potrebná žiadna úprava dávkovania. Kabotegravir nebol skúmaný u pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene (stupeň C podľa Childovej-Pughovej klasifikácie [pozri časť 5.2]). Ak sa kabotegravir podáva pacientovi so závažnou poruchou funkcie pečene, má sa používať s opatrnosťou.

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť Vocabrie u detí vo veku menej ako 12 rokov a dospievajúcich vážiach menej ako 35 kg neboli stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Spôsob podávania

Na perorálne použitie.

Tablety Vocabrie sa môžu užívať s jedlom alebo bez jedla. Keď sa tablety Vocabrie užívajú v rovnakom čase ako tablety rilpivirínu, majú sa užívať s jedlom.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Súbežné použitie s rifampicínom, rifapentínom, karbamazepínom, oxkarbazepínom, fenytoínom alebo fenobarbitalom (pozri časť 4.5).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Východiskové faktory súvisiace s virologickým zlyhaním

Pred začiatkom liečby je potrebné vziať do úvahy, že analýzy viacerých premenných ukázali, že kombinácia najmenej 2 z nasledujúcich východiskových faktorov (t. j. faktorov prítomných pred začiatkom liečby) môže súvisieť so zvýšeným rizikom virologického zlyhania: mutácie súvisiace s rezistenciou na rilpivirín v anamnéze, podtyp A6/A1 vírusu HIV-1 alebo BMI ≥ 30 kg/m². Dostupné údaje naznačujú, že virologické zlyhanie sa vyskytuje častejšie, keď sa títo pacienti liečia podľa dávkovacej schémy raz za 2 mesiace v porovnaní s dávkovacou schémou raz za mesiac. U pacientov s neúplnými alebo neurčitými údajmi o predchádzajúcej liečbe, u ktorých sa pred liečbou netestovala rezistencia, je potrebná opatrnosť v prípade, že majú buď BMI ≥ 30 kg/m², alebo podtyp A6/A1 vírusu HIV-1 (pozri časť 5.1).

Závažné kožné nežiaduce reakcie (Severe cutaneous adverse reactions, SCAR)

V súvislosti s liečbou kabotegravirom boli hlásené závažné kožné nežiaduce reakcie Stevensov-Johnsonov syndróm (SJS) a toxická epidermálna nekrolýza (TEN), ktoré môžu byť život ohrozujúce alebo smrteľné.

V čase predpisovania lieku je potrebné pacientov upozorniť na prejavy a príznaky kožných reakcií a pozorne ich sledovať. Ak sa objavia prejavy a príznaky naznačujúce tieto reakcie, kabotegravir sa má okamžite vysadiť a má sa zvážiť alternatívna liečba (podľa potreby). Ak sa u pacienta po použití

kabotegraviru vyvinie závažná reakcia, ako je SJS alebo TEN, liečba kabotegravirom sa u tohto pacienta už nikdy nesmie opakovať.

Reakcie z precitlivenosti

Reakcie z precitlivenosti boli hlásené v súvislosti s inhibítormi integrázy vrátane kabotegraviru. Tieto reakcie boli charakterizované vyrážkou, konštitučnými nálezmi a niekedy poruchou funkcie orgánov vrátane poškodenia pečene. Podávanie Vocabrie a iných podozrivých liekov sa má ihneď ukončiť, ak sa objavia prejavy alebo príznaky precitlivenosti (ktoré zahŕňajú, ale nie výlučne, závažnú vyrážku alebo vyrážku sprevádzanú horúčkou, celkovou malátnosťou, únavou, bolesťou svalov alebo kĺbov, pľuzgiermi, orálnymi léziami, konjunktivitídou, opuchom tváre, hepatitídou, eozinofiliou alebo angioedémom). Má sa sledovať klinický stav vrátane hodnôt pečenej aminotransferáz a začať vhodná liečba. (Pozri časti 4.2, 4.8 a 5.1.)

Hepatotoxicita

U obmedzeného počtu pacientov, ktorí boli liečení Vocabriou a u ktorých bolo alebo nebolo prítomné už existujúce ochorenie pečene, bola hlásená hepatotoxicita (pozri časť 4.8). Podávanie úvodnej perorálnej liečby kabotegravirom sa používalo v klinických štúdiách na pomoc pri identifikácii pacientov, ktorí môžu byť vystavení riziku hepatotoxicity.

V prípade podozrenia na hepatotoxicitu sa odporúča sledovanie biochemických parametrov pečene a liečba Vocabriou sa má ukončiť.

Súbežná infekcia HBV/HCV

Pacienti so súbežnou infekciou vírusom hepatitídy B boli zo štúdií s Vocabriou vylúčení. Neodporúča sa začať liečbu Vocabriou u pacientov so súbežnou infekciou vírusom hepatitídy B. Lekári sa majú riadiť aktuálnymi odporúčaniami pre liečbu infekcie HIV u pacientov súbežne infikovaných vírusom hepatitídy B.

K dispozícii sú obmedzené údaje týkajúce sa pacientov so súbežnou infekciou vírusom hepatitídy C. U pacientov so súbežnou infekciou vírusom hepatitídy C sa odporúča sledovanie funkcie pečene.

Interakcie s inými liekmi

Je potrebná opatrnosť pri predpisovaní tabliet Vocabrie s liekmi, ktoré môžu znížiť jej expozíciu (pozri časť 4.5).

Antacidá obsahujúce polyvalentné kationy sa odporúča užívať aspoň 2 hodiny pred užitím tabliet Vocabrie alebo 4 hodiny po ich užití (pozri časť 4.5).

Syndróm imunitnej reaktívácie

U HIV-infikovaných pacientov so závažnou imunodeficienciou môže v čase začatia kombinovanej antiretrovirusovej liečby (*combination antiretroviral therapy*, CART) vzniknúť zápalová reakcia na asymptomatické alebo reziduálne oportúnne patogény a spôsobiť závažné klinické stavy alebo zhoršenie príznakov. Takéto reakcie sa zvyčajne pozorovali počas niekoľkých prvých týždňov alebo mesiacov po začatí CART. Relevantnými príkladmi sú cytomegalovírusová retinitída, generalizované a/alebo fokálne mykobakteriálne infekcie a pneumónia spôsobená *Pneumocystis jirovecii*. Akékoľvek zápalové príznaky sa majú zhodnotiť a v prípade potreby sa má začať liečba. V súvislosti s imunitnou reaktáciou bol hlásený aj výskyt autoimunitných porúch (ako napríklad Gravesova choroba a autoimunitná hepatitída); hlásený čas ich vzniku je však premenlivejší a tieto nežiaduce udalosti sa môžu vyskytnúť mnoho mesiacov po začatí liečby.

Oportúnne infekcie

Pacientov treba upozorniť na to, že Vocabria alebo akákoľvek iná antiretrovirusová terapia nevylieči infekciu HIV a že sa u nich naďalej môžu objavovať oportúnne infekcie a iné komplikácie

infekcie HIV. Pacienti preto musia zostať pod starostlivým klinickým dohľadom lekárov, ktorí majú skúsenosti s liečbou týchto ochorení súvisiacich s HIV.

Pomocné látky

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej tablete, to je v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkovým deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou nesmú užívať tento liek.

4.5 Liekové a iné interakcie

Vocabria v tabletovej forme je indikovaná na liečbu infekcie vírusom HIV-1 v kombinácii s rilpivirínom v tabletovej forme, preto je potrebné oboznámiť sa s interakciami uvedenými v preskripčných informáciách pre tablety rilpivirínu.

Vplyv iných liekov na farmakokinetiku kabotegraviru

Kabotegravir sa primárne metabolizuje prostredníctvom uridíndifosfát-glukuronozyltransferázy (UGT)1A1 a v menšom rozsahu prostredníctvom UGT1A9. Očakáva sa, že lieky, ktoré sú silnými induktormi UGT1A1 alebo UGT1A9, znižujú plazmatickú koncentráciu kabotegraviru, čo vedie k nedostatočnej účinnosti (pozri časť 4.3 a tabuľku 2 uvedenú nižšie). U pomalých metabolizátorov UGT1A1, reprezentujúcich maximálnu klinickú inhibíciu UGT1A1, sa priemerné hodnoty AUC, C_{max} a C_{tau} perorálne podávaného kabotegraviru zvýšili až 1,5-násobne. Vplyv inhibítora UGT1A1 môže byť mierne výraznejší, avšak vzhľadom na bezpečnostné rozmedzie kabotegraviru sa nepredpokladá, že toto zvýšenie bude klinicky významné. V prítomnosti inhibítorov UGT1A1 (napr. atazanavir, erlotinib, sorafenib) sa preto neodporúčajú žiadne úpravy dávkovania Vocabrie.

Kabotegravir je substrátom P-glykoproteínu (P-gp) a proteínu zodpovedného za rezistenciu pri rakovine prsníka (*breast cancer resistance protein*, BCRP), avšak vzhľadom na jeho vysokú permeabilitu sa neočakáva žiadna zmena v absorpcii, keď sa podáva súbežne buď s inhibítormi P-gp, alebo BCRP.

Vplyv kabotegraviru na farmakokinetiku iných liekov

V podmienkach *in vivo* kabotegravir nemal vplyv na midazolam, skúšobný substrát cytochrómu P450 (CYP) 3A4. V podmienkach *in vitro* kabotegravir neindukoval CYP1A2, CYP2B6 ani CYP3A4.

V podmienkach *in vitro* kabotegravir inhiboval transportéry organických aniónov (*organic anion transporters*, OAT)1 ($IC_{50} = 0,81 \mu\text{mol/l}$) a OAT3 ($IC_{50} = 0,41 \mu\text{mol/l}$). Preto sa odporúča opatrnosť, keď sa podáva súbežne s liekmi s úzkym terapeutickým indexom, ktoré sú substrátmi OAT1/3 (napr. s metotrexátom).

Na základe profilu liekových interakcií v podmienkach *in vitro* a v klinických štúdiách sa nepredpokladá, že kabotegravir zmení koncentrácie iných antiretrovirových liekov zahŕňajúcich inhibítory proteázy, nukleozidové inhibítory reverznej transkriptázy, nenukleozidové inhibítory reverznej transkriptázy, inhibítory integrázy, inhibítory vstupu (inhibítory vstupu HIV do bunky [*entry inhibitors*]) a ibalizumab.

Údaje o liekových interakciách uvedené v tabuľke 2 sú získané zo štúdií s perorálnou formou kabotegraviru (zvýšenie je označené ako „↑“, zníženie ako „↓“, bez zmeny ako „↔“, plocha pod časovou krivkou koncentrácie ako „AUC“, maximálna pozorovaná koncentrácia ako „ C_{max} “, koncentrácia na konci dávkovacieho intervalu ako „ C_{τ} “).

Tabuľka 2 Liekové interakcie

Lieky podľa terapeutických oblastí	Interakcia Zmena geometrického priemeru (%)	Odporúčania týkajúce sa súbežného podávania
<i>Antivirotiká proti HIV-1</i>		
Nukleozidový inhibitor reverznej transkriptázy: etravirín	Kabotegravir ↔ AUC ↑ 1 % C _{max} ↑ 4 % C _t ↔ 0 %	Etravirín významne nezmenil plazmatickú koncentráciu kabotegraviru. Nie je potrebná žiadna úprava dávkovania tabliet Vocabrie.
Nukleozidový inhibitor reverznej transkriptázy: rilpivirín	Kabotegravir ↔ AUC ↑ 12 % C _{max} ↑ 5 % C _t ↑ 14 % Rilpivirín ↔ AUC ↓ 1 % C _{max} ↓ 4 % C _t ↓ 8 %	Rilpivirín významne nezmenil plazmatickú koncentráciu kabotegraviru. Nie je potrebná žiadna úprava dávkovania tabliet Vocabrie, keď sa podáva súbežne s rilpivirínom.
<i>Antikonvulzíva</i>		
Karbamazepín Oxkarbazepín Fenytoín Fenobarbital	Kabotegravir ↓	Induktory metabolických enzýmov môžu významne znížiť plazmatickú koncentráciu kabotegraviru, súbežné použitie je kontraindikované (pozri časť 4.3).
<i>Antacidá</i>		
Antacidá (napr. s obsahom horčíka, hliníka alebo vápnika)	Kabotegravir ↓	Súbežné podávanie antacid môže znížiť absorpciu perorálnej formy kabotegraviru a nasledovalo sa. Antacidá obsahujúce polyvalentné kationy sa odporúča podávať aspoň 2 hodiny pred užitím perorálnej formy Vocabrie alebo 4 hodiny po jej užití (pozri časť 4.4).
<i>Antimykobakteriálne lieky</i>		
Rifampicín	Kabotegravir ↓ AUC ↓ 59 % C _{max} ↓ 6 %	Rifampicín významne znížil plazmatickú koncentráciu kabotegraviru, čo pravdepodobne vedie k strate terapeutického účinku. Odporúčania na dávkovanie pri súbežnom podávaní Vocabrie s rifampicínom neboli stanovené a súbežné podávanie Vocabrie s rifampicínom je kontraindikované (pozri časť 4.3).
Rifapentín	Kabotegravir ↓	Rifapentín môže významne znížiť plazmatickú koncentráciu kabotegraviru, súbežné použitie je kontraindikované (pozri časť 4.3).
Rifabutín	Kabotegravir ↓ AUC ↓ 21 % C _{max} ↓ 17 % C _t ↓ 26 %	Rifabutín významne nezmenil plazmatickú koncentráciu kabotegraviru. Nie je potrebná žiadna úprava dávkovania. Pred začiatkom liečby perorálnou formou kabotegraviru je potrebné oboznámiť sa s informáciou o súbežnom použití rifabutínu uvedenou v preskripčných informáciách pre injekčnú formu kabotegraviru.
<i>Perorálne kontraceptíva</i>		
Etinylestradiol (EE) a levonorgestrel (LNG)	EE ↔ AUC ↑ 2 % C _{max} ↓ 8 % C _t ↔ 0 % LNG ↔	Kabotegravir nezmenil plazmatické koncentrácie etinylestradiolu a levonorgestrelu v klinicky významnej miere. Nie je potrebná žiadna úprava dávkovania perorálnych kontraceptív, keď sa podávajú súbežne s tabletami Vocabrie.

Lieky podľa terapeutických oblastí	Interakcia Zmena geometrického priemeru (%)	Odporúčania týkajúce sa súbežného podávania
	AUC ↑ 12 % C _{max} ↑ 5 % C _τ ↑ 7 %	

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

K dispozícii je obmedzené množstvo údajov o použití kabotegraviru u gravidných žien. Vplyv Vocabrie na graviditu u ľudí nie je známy.

Kabotegravir nebol teratogénny, keď bol skúmaný u gravidných potkanov a králikov, ale pri expozíciách vyšších ako sú tie, ktoré sa dosahujú pri terapeutickej dávke, sa preukázala reprodukčná toxicita u zvierat (pozri časť 5.3). Význam tohto zistenia pre graviditu u ľudí nie je známy.

Tablety Vocabrie sa neodporúča používať počas gravidity, pokiaľ očakávaný prínos neprevyšuje možné riziko pre plod.

Dojčenie

Na základe údajov získaných u zvierat sa predpokladá, že kabotegravir sa vylučuje do ľudského mlieka, hoci u ľudí to nebolo potvrdené.

Odporúča sa, aby ženy žijúce s HIV svoje deti nedojčili, aby sa zabránilo prenosu HIV.

Fertilita

K dispozícii nie sú žiadne údaje o vplyve kabotegraviru na fertilitu mužov alebo žien. Štúdie na zvieratách nepreukázali žiadny vplyv kabotegraviru na samčiu ani samičiu fertilitu (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Pacientov treba informovať, že počas liečby Vocabriou boli hlásené závraty, únava a somnolencia. Pri posudzovaní schopnosti pacienta viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje treba mať na pamäti klinický stav pacienta a profil nežiaducich reakcií na Vocabriu.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Najčastejšie hlásenými nežiaducimi reakciami (*adverse reactions*, AR) boli bolesť hlavy a pyrexia⁴. V súvislosti s liečbou kabotegravirom boli hlásené závažné kožné nežiaduce reakcie (SCAR) SJS a TEN (pozri časť 4.4).

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

AR zistené pri kabotegravire alebo rilpiviríne sú uvedené v tabuľke 3 podľa triedy orgánových systémov a frekvencie. Frekvencie sú definované ako veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$).

Tabuľka 3 Tabuľkový súhrn nežiaducich reakcií¹

Trieda orgánových systémov (System Organ Class, SOC) MedDRA	Kategória frekvencie	AR pri režime s Vocabriou + rilpivirínom
Poruchy imunitného systému	Menej časté	Precitlivenosť*
Psychické poruchy	Časté	Depresia Úzkosť Nezvyčajné sny Insomnia
	Menej časté	Pokus o samovraždu, samovražedné myšlienky (najmä u pacientov, ktorí už majú psychické ochorenie v anamnéze)
Poruchy nervového systému	Veľmi časté	Bolesť hlavy
	Časté	Závraty
	Menej časté	Somnolencia
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Časté	Nauzea Vracanie Bolesť brucha ² Flatulencia Hnačka
Poruchy pečene a žlčových ciest	Menej časté	Hepatotoxicita
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Časté	Vyrážka ³
	Menej časté	Urtikária* Angioedém*
	Veľmi zriedkavé	Stevensov-Johnsonov syndróm*, toxická epidermálna nekrolýza*
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Časté	Myalgia
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Veľmi časté	Pyrexia ⁴
	Časté	Únava Asténia Malátnosť
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	Časté	Zvýšená telesná hmotnosť
	Menej časté	Zvýšené hladiny transamináz Zvýšená hladina bilirubínu v krvi

¹ Frekvencia identifikovaných AR je založená na všetkých hlásených prípadoch výskytu nežiaducich udalostí a neobmedzuje sa na nežiaduce reakcie, ktoré skúšajúci lekár považoval za prinajmenšom pravdepodobne súvisiace s liečbou.

² Bolesť brucha zahŕňa nasledujúci skupinový preferovaný výraz MedDRA: bolesť v hornej časti brucha.

³ Vyrážka zahŕňa nasledujúce skupinové preferované výrazy MedDRA: vyrážka, erytematózna vyrážka, generalizovaná vyrážka, makulárna vyrážka, makulárno-papulózna vyrážka, morbiliformná vyrážka, papulózna vyrážka, pruritická vyrážka.

⁴ Pyrexia zahŕňa nasledujúce skupinové preferované výrazy MedDRA: pocit horúčavy, zvýšená telesná teplota.

* Pozri časť 4.4.

Celkový bezpečnostný profil v 96. a 124. týždni v štúdiu FLAIR bol konzistentný s bezpečnostným profilom pozorovaným v 48. týždni, pričom neboli zistené žiadne nové bezpečnostné informácie. V predĺženej fáze štúdie FLAIR sa nezistili žiadne nové bezpečnostné problémy spojené s vynechaním úvodnej perorálnej liečby a pristúpením priamo k režimu podávania injekčnej formy CAB LA + RPV LA (pozri časť 5.1).

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Zvýšená telesná hmotnosť

Pri hodnotení v 48. týždni bol u osôb v štúdiách FLAIR a ATLAS, ktoré boli liečené Vocabriou plus rilpivirínom, medián prírastku telesnej hmotnosti 1,5 kg; u osôb, ktoré pokračovali v ich vtedajšej antiretrovírusovej liečbe (*current antiretroviral therapy*, CAR), bol medián prírastku 1 kg (analýza súhrnných údajov). V štúdiách FLAIR a ATLAS hodnotených jednotlivo bol medián prírastku telesnej hmotnosti v liečebných skupinách s Vocabriou plus rilpivirínom 1,3 kg a 1,8 kg v uvedenom poradí, v porovnaní s 1,5 kg a 0,3 kg v liečebných skupinách s CAR.

Pri hodnotení v 48. týždni bol v štúdii ATLAS-2M medián prírastku telesnej hmotnosti 1,0 kg v liečebnej skupine s Vocabriou plus rilpivirínom podávanými raz za mesiac aj v liečebnej skupine s Vocabriou plus rilpivirínom podávanými raz za dva mesiace.

Zmeny v laboratórnych biochemických parametroch

Počas liečby Vocabriou plus rilpivirínom boli pozorované malé, neprogredujúce zvýšenia hladiny celkového bilirubínu (bez klinických príznakov žltacky). Tieto zmeny sa nepovažujú za klinicky významné, pretože pravdepodobne odzrkadľujú kompetíciu medzi kabotegravirom a nekonjugovaným bilirubínom o spoločnú cestu vylučovania (sprostredkovanú UGT1A1).

U osôb, ktoré boli liečené Vocabriou plus rilpivirínom počas klinických štúdií, boli pozorované zvýšené hladiny transamináz (ALT/AST). Tieto vzostupy boli prisudzované hlavne akútnej vírusovej hepatitíde. U niekoľkých osôb, ktoré dostávali perorálnu liečbu, došlo k vzostupom hladín transamináz, ktoré boli prisudzované suspektnej hepatotoxicite súvisiacej s liekom; tieto zmeny boli reverzibilné po ukončení liečby (pozri časť 4.4).

Počas klinických skúšaní s Vocabriou plus rilpivirínom bola pozorovaná zvýšená hladina lipázy; vzostupy hladiny lipázy 3. a 4. stupňa sa vyskytovali častejšie počas liečby Vocabriou plus rilpivirínom v porovnaní s CAR. Tieto vzostupy boli zvyčajne asymptomatické a neviedli k predčasnemu ukončeniu liečby Vocabriou plus rilpivirínom. V štúdii ATLAS-2M bol hlásený jeden prípad fatálnej pankreatitídy, ktorý bol spojený so vzostupom hladiny lipázy 4. stupňa a s faktormi sťažujúcimi posúdenie (vrátane pankreatitídy v anamnéze), pri ktorom sa nedala vylúčiť kauzálna súvislosť s režimom s injekciami Vocabrie a rilpivirínu.

Pediatrická populácia

Na základe analýzy údajov v 16. týždni (kohorta 1C, n = 30) a v 24. týždni (kohorta 2, n = 144) štúdie MOCHA (IMPAACT 2017) u dospievajúcich (vo veku najmenej 12 rokov a vážiach 35 kg alebo viac) neboli zistené žiadne nové bezpečnostné problémy v porovnaní s bezpečnostným profilom stanoveným u dospelých.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v [Prílohe V](#).

4.9 Predávkovanie

K dispozícii nie je špecifická liečba predávkovania Vocabriou. Ak dôjde k predávkovaniu, pacient má podľa potreby dostať podpornú liečbu spojenú s náležitým sledovaním.

Je známe, že kabotegravir sa vo vysokej miere viaže na bielkoviny v plazme; preto nie je pravdepodobné, že dialýza bude užitočná pri odstraňovaní lieku z organizmu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antivirotiká na systémové použitie, inhibítory integrázy, ATC kód: J05AJ04.

Mechanizmus účinku

Kabotegravir inhibuje HIV integrázu naviazaním sa na aktívne miesto integrázy a blokovanie fázy transferu vlákien pri integrácii retrovírusovej kyseliny deoxyribonukleovej (DNA), ktorá je nevyhnutná pre replikačný cyklus HIV.

Farmakodynamické účinky

Antivírusová aktivita v bunkovej kultúre

Kabotegravir vykazoval antivírusovú aktivitu proti laboratórnym kmeňom divokého typu vírusu HIV-1, pričom hodnoty priemernej koncentrácie kabotegraviru potrebnej na zníženie replikácie vírusu o 50 % (EC_{50}) boli 0,22 nmol/l v mononukleárných bunkách periférnej krvi (*peripheral blood mononuclear cells*, PBMC), 0,74 nmol/l v 293T bunkách a 0,57 nmol/l v MT-4 bunkách. Kabotegravir vykazoval antivírusovú aktivitu v bunkovej kultúre proti skupine 24 HIV-1 klinických izolátov (tri v každej skupine M podtypov (*clades*) A, B, C, D, E, F a G a tri v skupine O), pričom hodnoty EC_{50} boli v rozmedzí od 0,02 nmol/l do 1,06 nmol/l pre HIV-1. Hodnoty EC_{50} kabotegraviru proti trom HIV-2 klinickým izolátom boli v rozmedzí od 0,10 nmol/l do 0,14 nmol/l. K dispozícii nie sú žiadne klinické údaje týkajúce sa pacientov s infekciou vírusom HIV-2.

Antivírusová aktivita v kombinácii s inými antivirotikami

Žiadne lieky s inherentnou aktivitou proti HIV nepôsobili antagonisticky proti antiretrovírusovej aktivite kabotegraviru (hodnotenia v podmienkach *in vitro* sa uskutočnili v kombinácii s rilpivirínom, lamivudínom, tenofovirom a emtricitabínom).

Rezistencia v podmienkach in vitro

Izolácia z divokého typu vírusu HIV-1 a aktivita proti rezistentným kmeňom: Počas 112-dňového pasážovania kmeňa IIIB neboli pozorované vírusy, u ktorých bola hodnota EC_{50} kabotegraviru zvýšená > 10-násobne. Nasledujúce mutácie v integráze (IN) sa objavili po pasážovaní divokého typu vírusu HIV-1 (s polymorfizmom T124A) v prítomnosti kabotegraviru: Q146L (násobná zmena hodnoty EC_{50} [*fold change*, FC] v rozmedzí 1,3 - 4,6), S153Y (FC v rozmedzí 2,8 - 8,4) a I162M (FC = 2,8). Ako je poznamenané vyššie, detekcia T124A predstavuje selekciu už existujúceho minoritného variantu, ktorý nemá odlišnú citlivosť na kabotegravir. Pri pasážovaní kmeňa NL-432 divokého typu vírusu HIV-1 v prítomnosti kabotegraviru v koncentrácii 6,4 nmol/l neboli až do 56. dňa vyselektované žiadne substitúcie aminokyselín v oblasti kódujúcej integrázu.

Spomedzi viacerých mutantov bola najvyššia FC pozorovaná u mutantov prechovávajúcich mutáciu Q148K alebo Q148R. Kombinácia mutácií E138K/Q148H viedla k 0,92-násobnému zníženiu citlivosti na kabotegravir, ale E138K/Q148R viedla k 12-násobnému zníženiu citlivosti a E138K/Q148K viedla k 81-násobnému zníženiu citlivosti na kabotegravir. G140C/Q148R viedla k 22-násobnému zníženiu citlivosti na kabotegravir a G140S/Q148R viedla k 12-násobnému zníženiu citlivosti na kabotegravir. Kým mutácia N155H nezmenila citlivosť na kabotegravir, kombinácia mutácií N155H/Q148R viedla k 61-násobnému zníženiu citlivosti na kabotegravir. Iné viaceré mutanty, ktoré viedli k FC medzi 5 a 10, prechovávali mutácie: T66K/L74M (FC = 6,3), G140S/Q148K (FC = 5,6), G140S/Q148H (FC = 6,1) a E92Q/N155H (FC = 5,3).

Rezistencia v podmienkach in vivo

Počet osôb, ktoré spĺňali kritériá pre potvrdené virologické zlyhanie (*Confirmed Virologic Failure*, CVF), bol nízky naprieč súhrnne hodnotenými klinickými skúšaniami FLAIR a ATLAS. Analýza súhrnných údajov zahŕňala 7 osôb s CVF pri liečbe kabotegravirom plus rilpivirínom (7/591, 1,2 %) a 7 osôb s CVF pri pokračovaní vo vtedajšom antiretrovírusovom režime (7/591, 1,2 %). Tri osoby

s CVF, ktoré boli liečené kabotegravirom plus rilpivirínom v štúdií FLAIR a u ktorých boli dostupné údaje o rezistencii, mali podtyp (vírusu HIV-1) A1. Okrem toho sa u 2 z týchto 3 osôb s CVF zistila substitúcia Q148R súvisiaca s rezistenciou na inhibítory integrázy, objavujúca sa počas liečby, zatiaľ čo u jednej z týchto troch osôb sa zistila substitúcia G140R spojená so zníženou fenotypovou citlivosťou na kabotegravir. U všetkých 3 osôb s CVF bola prítomná jedna substitúcia súvisiaca s rezistenciou na rilpivirín: K101E, E138E/A/K/T alebo E138K, a u dvoch z týchto troch osôb sa preukázala znížená fenotypová citlivosť na rilpivirín. Tri osoby s CVF v štúdií ATLAS mali podtyp (vírusu HIV-1) A, A1 a AG. U jednej z týchto troch osôb s CVF bola v čase zlyhania prítomná substitúcia N155H súvisiaca s rezistenciou na INI a spojená so zníženou fenotypovou citlivosťou na kabotegravir. U všetkých troch osôb s CVF bola v čase zlyhania prítomná jedna substitúcia súvisiaca s rezistenciou na rilpivirín: E138A, E138E/K alebo E138K, a preukázala sa u nich znížená fenotypová citlivosť na rilpivirín. U dvoch z týchto troch osôb s CVF boli v čase zlyhania zistené substitúcie súvisiace s rezistenciou na rilpivirín, ktoré u nich boli zistené aj pred začiatkom skúšanej liečby (*baseline*) v HIV-1 DNA v PBMC. Siedma osoba s CVF (FLAIR) nedostala žiadnu injekciu.

Substitúcie súvisiace s rezistenciou na dlhodobu pôsobiacu injekčnú formu kabotegraviru, pozorované v súhrnne hodnotených klinických skúšaní ATLAS a FLAIR, boli G140R (n = 1), Q148R (n = 2) a N155H (n = 1).

V štúdií ATLAS-2M splnilo kritéria pre CVF do 48. týždňa 10 osôb: 8 osôb (1,5 %) v skupine s Q8W (t. j. s injekciami podávanými raz za 2 mesiace) a 2 osoby (0,4 %) v skupine s Q4W (t. j. s injekciami podávanými raz za mesiac). Osem osôb splnilo kritéria pre CVF pri hodnotení vykonanom v 24. týždni alebo pred 24. týždňom.

V skupine s Q8W sa pred začiatkom skúšanej liečby u 5 osôb zistili mutácie súvisiace s rezistenciou na rilpivirín, a to Y181Y/C + H221H/Y, Y188Y/F/H/L, Y188L, E138A alebo E138E/A, a u 1 osoby bola prítomná mutácia súvisiaca s rezistenciou na kabotegravir, a to G140G/R (navyše k mutácii súvisiacej s rezistenciou na rilpivirín, Y188Y/F/H/L). V čase hodnotenia podozrenia na virologické zlyhanie (*suspected virologic failure*, SVF) sa v skupine s Q8W u 6 osôb zistili mutácie súvisiace s rezistenciou na rilpivirín, pričom u 2 osôb sa navyše zistila mutácia K101E a u 1 osoby sa navyše zistila mutácia E138E/K od hodnotenia pred začiatkom skúšanej liečby do času hodnotenia SVF. FC rilpivirínu bola vyššia ako biologická hraničná hodnota u 7 osôb a bola v rozmedzí od 2,4 do 15. U 5 zo 6 osôb, u ktorých sa zistila substitúcia súvisiaca s rezistenciou na rilpivirín, boli prítomné aj substitúcie súvisiace s rezistenciou na inhibítory integrázy (*integrase strand transfer inhibitor* [inhibitor schopnosti HIV-1 integrázy integrovať vlákna], INSTI), a to N155H (n = 2); Q148R; Q148Q/R+N155N/H (n = 2). Substitúcia L74I súvisiaca s rezistenciou na INSTI sa zistila u 4 zo 7 osôb. U jednej osoby nebola úspešná genotypizácia a fenotypizácia integrázy a u ďalšej osoby neboli dostupné údaje o fenotypovej rezistencii na kabotegravir. U týchto osôb v skupine s Q8W bola FC v rozmedzí od 0,6 do 9,1 pre kabotegravir, od 0,8 do 2,2 pre dolutegravir a od 0,8 do 1,7 pre biktegravir.

V skupine s Q4W sa pred začiatkom skúšanej liečby u žiadnej osoby nezistili substitúcie súvisiace s rezistenciou na rilpivirín alebo na INSTI. U jednej osoby sa zistila substitúcia G190Q súvisiaca s rezistenciou na NNRTI v kombinácii s polymorfizmom V189I súvisiacim s rezistenciou na NNRTI. V čase hodnotenia SVF sa u jednej osoby zistili mutácie súvisiace s rezistenciou na rilpivirín objavujúce sa počas liečby, a to K101E + M230L, a u ďalšej osoby sa navyše k opätovne potvrdeným substitúciám G190Q + V189I súvisiacim s rezistenciou na NNRTI zistila aj substitúcia V179V/I. U oboch osôb sa preukázala znížená fenotypová citlivosť na rilpivirín. U oboch osôb sa v čase hodnotenia SVF zistili mutácie súvisiace s rezistenciou na INSTI, a to buď Q148R + E138E/K, alebo N155N/H, a u 1 osoby sa preukázala znížená citlivosť na kabotegravir. Ani u jednej osoby sa nezistila substitúcia L74I súvisiaca s rezistenciou na INSTI. U týchto osôb v skupine s Q4W bola FC rovná 1,8 a 4,6 pre kabotegravir, 1,0 a 1,4 pre dolutegravir a 1,1 a 1,5 pre biktegravir.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Dospeli

Účinnosť kabotegraviru plus rilpivirínu sa hodnotila v dvoch randomizovaných, multicentrických, aktívnom komparátore kontrolovaných, otvorených štúdiách fázy III s paralelným usporiadaním skupín, zameraných na noninferioritu, FLAIR (štúdia 201584) a ATLAS (štúdia 201585). Primárna analýza sa uskutočnila, keď všetky osoby vykonali návštevu v 48. týždni alebo predčasne ukončili účasť na štúdiu.

Pacienti, u ktorých sa dosiahla virologická supresia (na predchádzajúcom režime založenom na dolutegravire podávanom 20 týždňov)

V štúdiu FLAIR bol 629 osobám infikovaným HIV-1, ktoré ešte nedostávali antiretrovirovú liečbu (antiretroviral treatment, ART), podávaný režim obsahujúci inhibítor integrázy (integrase strand transfer inhibitor, INSTI) dolutegravir počas 20 týždňov (buď dolutegravir/abakavir/lamivudín, alebo dolutegravir plus 2 iné nukleozidové inhibítory reverznej transkriptázy, ak mali osoby pozitívny výsledok vyšetrenia na prítomnosť alely HLA-B*5701). Osoby, ktoré boli virologicky suprimované (HIV-1 RNA < 50 kópií na ml, n = 566), boli následne randomizované (1:1) buď na podávanie režimu s kabotegravirom plus rilpivirínom, alebo na pokračovanie v ich vtedajšom antiretrovirovom režime (current antiretroviral regimen, CAR). Osoby randomizované na podávanie režimu s kabotegravirom plus rilpivirínom najprv dostali úvodnú perorálnu liečbu, v rámci ktorej užívali jednu 30 mg tabletu kabotegraviru plus jednu 25 mg tabletu rilpivirínu denne, počas aspoň 4 týždňov, po ktorej nasledovala liečba injekciou kabotegraviru (1. mesiac: 600 mg injekcia, od 2. mesiaca: 400 mg injekcia) plus injekciou rilpivirínu (1. mesiac: 900 mg injekcia, od 2. mesiaca: 600 mg injekcia), podávanými raz za mesiac počas ďalších 44 týždňov. Trvanie tejto štúdie bolo predĺžené na 96 týždňov.

Virologicky suprimovaní pacienti (stabilizovaní na predchádzajúcej antiretrovirovej liečbe počas aspoň 6 mesiacov)

V štúdiu ATLAS bolo 616 osôb infikovaných HIV-1, ktoré už dostávali ART a boli virologicky suprimované (počas aspoň 6 mesiacov) (HIV-1 RNA < 50 kópií na ml), randomizovaných (1:1) buď na podávanie režimu s kabotegravirom plus rilpivirínom, alebo na pokračovanie v ich vtedajšom antiretrovirovom režime. Osoby randomizované na podávanie režimu s kabotegravirom plus rilpivirínom najprv dostali úvodnú perorálnu liečbu, v rámci ktorej užívali jednu 30 mg tabletu kabotegraviru plus jednu 25 mg tabletu rilpivirínu denne, počas aspoň 4 týždňov, po ktorej nasledovala liečba injekciou kabotegraviru (1. mesiac: 600 mg injekcia, od 2. mesiaca: 400 mg injekcia) plus injekciou rilpivirínu (1. mesiac: 900 mg injekcia, od 2. mesiaca: 600 mg injekcia), podávanými raz za mesiac počas ďalších 44 týždňov. V štúdiu ATLAS dostávalo 50 %, 17 % a 33 % osôb NNRTI, PI alebo INI (v uvedenom poradí) ako liekovú skupinu tretieho lieku základného režimu pred randomizáciou a zastúpenie týchto liekových skupín bolo medzi liečebnými skupinami podobné.

Súhrnné údaje

Podľa analýzy súhrnných údajov bol na začiatku štúdie, v skupine s kabotegravirom plus rilpivirínom, medián veku osôb 38 rokov, 27 % bolo žien, 27 % bolo inej ako bielej rasy, 1 % bolo vo veku ≥ 65 rokov a 7 % malo počet CD4+ buniek nižší ako 350 buniek na mm³; tieto charakteristiky boli medzi liečebnými skupinami podobné.

Primárnym cieľovým ukazovateľom v obidvoch štúdiách bol percentuálny podiel osôb s plazmatickou HIV-1 RNA ≥ 50 kópií/ml v 48. týždni („Snapshot“ algoritmus pre ITT-E populáciu [t. j. intent-to-treat exposed = všetci randomizovaní pacienti, ktorí boli vystavení skúšanej liečbe]).

V analýze súhrnných údajov z týchto dvoch pivotných štúdií bol režim s kabotegravirom plus rilpivirínom noninferiorný v porovnaní CAR z hľadiska percentuálneho podielu osôb s plazmatickou HIV-1 RNA ≥ 50 kópií/ml (1,9 % v porovnaní s 1,7 %) v 48. týždni. Upravený rozdiel medzi liečbou kabotegravirom plus rilpivirínom a liečbou CAR (0,2; 95 % IS: -1,4; 1,7) v analýze súhrnných údajov splnil kritérium noninferiority (horná hranica 95 % IS pod 4 %).

Primárny cieľový ukazovateľ a ďalšie výsledky hodnotené v 48. týždni, vrátane výsledkov podľa kľúčových východiskových faktorov, v štúdiách FLAIR a ATLAS sú uvedené v tabuľke 4 a v tabuľke 5.

Tabuľka 4 Virologické výsledky randomizovanej liečby v štúdiách FLAIR a ATLAS v 48. týždni („Snapshot“ analýza)

	FLAIR		ATLAS		Súhrnné údaje	
	Kabotegravir + RPV N = 283	CAR N = 283	Kabotegravir + RPV N = 308	CAR N = 308	Kabotegravir +RPV N = 591	CAR N = 591
HIV-1 RNA ≥ 50 kópií/ml † (%)	6 (2,1)	7 (2,5)	5 (1,6)	3 (1,0)	11 (1,9)	10 (1,7)
Rozdiel medzi liečbami % (95 % IS)*	-0,4 (-2,8; 2,1)		0,7 (-1,2; 2,5)		0,2 (-1,4; 1,7)	
HIV-1 RNA < 50 kópií/ml (%)	265 (93,6)	264 (93,3)	285 (92,5)	294 (95,5)	550 (93,1)	558 (94,4)
Rozdiel medzi liečbami % (95 % IS)*	0,4 (-3,7; 4,5)		-3,0 (-6,7; 0,7)		-1,4 (-4,1; 1,4)	
Žiadne virologické údaje pre analýzu v 48. týždni (%)	12 (4,2)	12 (4,2)	18 (5,8)	11 (3,6)	30 (5,1)	23 (3,9)
Dôvody						
Ukončenie účasti na štúdiu/podávan ia skúšaného lieku z dôvodu nežiaducej udalosti alebo smrti (%)	8 (2,8)	2 (0,7)	11 (3,6)	5 (1,6)	19 (3,2)	7 (1,2)
Ukončenie účasti na štúdiu/podávan ia skúšaného lieku z iných dôvodov (%)	4 (1,4)	10 (3,5)	7 (2,3)	6 (1,9)	11 (1,9)	16 (2,7)
Chýbajúce údaje počas tohto obdobia, ale pokračujúca účasť na štúdiu (%)	0	0	0	0	0	0

* Upravené vzhľadom na východiskové stratifikačné faktory.

† Zahŕňa osoby, ktoré ukončili liečbu z dôvodu nedostatočnej účinnosti v čase, keď neboli suprimované.

N = Počet osôb v každej liečebnej skupine, IS = interval spoľahlivosti, CAR = vtedajší antiretrovírusový režim (*current antiviral regimen*).

Tabuľka 5 Percentuálny podiel osôb s plazmatickou HIV-1 RNA ≥ 50 kópií/ml v 48. týždni podľa kľúčových východiskových faktorov (výsledky „Snapshot“ analýzy)

Východiskové faktory		Súhrnné údaje zo štúdií FLAIR a ATLAS	
		Kabotegravir+RPV N = 591 n/N (%)	CAR N = 591 n/N (%)
Východiskový počet CD4+ (bunky/mm ³)	< 350	0/42	2/54 (3,7)
	≥ 350 až < 500	5/120 (4,2)	0/117
	≥ 500	6/429 (1,4)	8/420 (1,9)
Pohlavie	Mužské	6/429 (1,4)	9/423 (2,1)
	Ženské	5/162 (3,1)	1/168 (0,6)
Rasa	Biela	9/430 (2,1)	7/408 (1,7)
	Čierna/Afroamerický pôvod	2/109 (1,8)	3/133 (2,3)
	Ázijský pôvod/Iné	0/52	0/48
BMI	< 30 kg/m ²	6/491 (1,2)	8/488 (1,6)
	≥ 30 kg/m ²	5/100 (5,0)	2/103 (1,9)
Vek (roky)	< 50	9/492 (1,8)	8/466 (1,7)
	≥ 50	2/99 (2,0)	2/125 (1,6)
Základná antivírusová liečba v čase randomizácie	PI	1/51 (2,0)	0/54
	INI	6/385 (1,6)	9/382 (2,4)
	NNRTI	4/155 (2,6)	1/155 (0,6)

BMI = index telesnej hmotnosti (*body mass index*)

PI = inhibitor proteázy

INI = inhibitor integrázy

NNRTI = nenukleozidový inhibitor reverznej transkriptázy

V štúdiách FLAIR aj ATLAS bol rozdiel medzi liečbami porovnateľný naprieč východiskovými charakteristikami (počet CD4+ buniek, pohlavie, rasa, BMI, vek, lieková skupina tretieho lieku základného režimu).

96. týždeň štúdie FLAIR

V štúdiu FLAIR sa výsledky v 96. týždni zhodovali s výsledkami v 48. týždni. Percentuálny podiel osôb s plazmatickou HIV-1 RNA ≥ 50 kópií/ml bol 3,2 % v skupine s kabotegravirom plus rilpivirínom (n = 283) a 3,2 % v skupine s CAR (n = 283) (upravený rozdiel medzi liečbou kabotegravirom plus rilpivirínom a liečbou CAR [0,0; 95 % IS: -2,9; 2,9]). Percentuálny podiel osôb s plazmatickou HIV-1 RNA < 50 kópií/ml bol 87 % v skupine s kabotegravirom plus rilpivirínom a 89 % v skupine s CAR (upravený rozdiel medzi liečbou kabotegravirom plus rilpivirínom a liečbou CAR [-2,8; 95 % IS: -8,2; 2,5]).

124. týždeň štúdie FLAIR, podávanie priamo injekčnej formy vs. podávanie úvodnej perorálnej liečby

V štúdiu FLAIR sa hodnotenie bezpečnosti a účinnosti uskutočnilo v 124. týždni u pacientov, ktorí boli zvolení na prechod (v 100. týždni) z abakaviru/dolutegraviru/lamivudínu na kabotegravir plus rilpivirín v predĺženej fáze štúdie. Osoby dostali možnosť prejsť s fázou úvodnej perorálnej liečby alebo bez nej, čo viedlo k vytvoreniu skupiny s úvodnou perorálnou liečbou (oral lead-in, OLI) (n = 121) a skupiny s priamym podaním injekčnej formy (direct to injection, DTI) (n = 111).

V 124. týždni bol pomer osôb s HIV-1 RNA ≥ 50 kópií/ml 0,8 % v skupine s úvodnou perorálnou liečbou a 0,9 % v skupine s priamym podaním injekčnej formy. Miera virologickej supresie (HIV-1 RNA < 50 kópií/ml) bola podobná v oboch skupinách OLI (93,4%) a DTI (99,1 %).

Injekcie podávané raz za 2 mesiace

Virologicky suprimovaní pacienti (stabilizovaní na predchádzajúcej antiretrovírusovej liečbe počas aspoň 6 mesiacov)

Účinnosť a bezpečnosť injekčnej formy kabotegraviru podávanej raz za dva mesiace sa hodnotila v jednej randomizovanej, multicentrickej, otvorenej štúdii fázy IIIb s paralelným usporiadaním skupín, zameranej na noninferioritu, ATLAS-2M (207966). Primárna analýza sa uskutočnila, keď všetky osoby vykonali návštevu v 48. týždni alebo predčasne ukončili účasť na štúdii.

V štúdii ATLAS-2M bolo 1 045 osôb infikovaných HIV-1, ktoré už dostávali ART a boli virologicky suprimované, randomizovaných (1:1) na režim s injekciami kabotegraviru plus rilpivirínu podávanými buď raz za dva mesiace, alebo raz za mesiac. Osoby, ktoré dovtedy dostávali inú liečbu než kabotegravir/rilpivirín, dostali úvodnú perorálnu liečbu, v rámci ktorej užívali jednu 30 mg tabletu kabotegraviru plus jednu 25 mg tabletu rilpivirínu denne, počas aspoň 4 týždňov. Osoby, ktoré boli randomizované na režim s injekciami kabotegraviru (1. mesiac: 600 mg injekcia, od 2. mesiaca: 400 mg injekcia) a rilpivirínu (1. mesiac: 900 mg injekcia, od 2. mesiaca: 600 mg injekcia) podávanými raz za mesiac, dostávali liečbu počas ďalších 44 týždňov. Osoby, ktoré boli randomizované na režim s injekciami kabotegraviru (600 mg injekcia podaná v 1., 2., 4. mesiaci a potom raz za dva mesiace) a rilpivirínu (900 mg injekcia podaná v 1., 2., 4. mesiaci a potom raz za dva mesiace) podávanými raz za dva mesiace, dostávali liečbu počas ďalších 44 týždňov. Pred randomizáciou dostávalo kabotegravir plus rilpivirín 63 %, 13 % a 24 % osôb počas 0 týždňov, 1 až 24 týždňov a > 24 týždňov, v uvedenom poradí.

Na začiatku štúdie bol medián veku osôb 42 rokov, 27 % bolo žien, 27 % bolo inej ako bielej rasy, 4 % boli vo veku ≥ 65 rokov a 6 % malo počet CD4⁺ buniek nižší ako 350 buniek na mm³; tieto charakteristiky boli medzi liečebnými skupinami podobné.

Primárnym cieľovým ukazovateľom v štúdii ATLAS-2M bol percentuálny podiel osôb s plazmatickou HIV-1 RNA ≥ 50 kópií/ml v 48. týždni („Snapshot“ algoritmus pre ITT-E populáciu).

V štúdii ATLAS-2M boli kabotegravir a rilpivirín podávané raz za dva mesiace noninferiórne v porovnaní s kabotegravirom a rilpivirínom podávanými raz za mesiac z hľadiska percentuálneho podielu osôb s plazmatickou HIV-1 RNA ≥ 50 kópií/ml (1,7 % v porovnaní s 1,0 %) v 48. týždni. Upravený rozdiel medzi liečbou kabotegravirom a rilpivirínom podávanými raz za dva mesiace a liečbou kabotegravirom a rilpivirínom podávanými raz za mesiac (0,8; 95 % IS: -0,6; 2,2) splňal kritérium noninferiority (horná hranica 95 % IS pod 4 %).

Tabuľka 6 Virologické výsledky randomizovanej liečby v štúdií ATLAS-2M v 48. týždni („Snapshot“ analýza)

	Injekcie podávané raz za dva mesiace (Q8W)	Injekcie podávané raz za mesiac (Q4W)
	N = 522 (%)	N = 523 (%)
HIV-1 RNA $\geq$ 50 kópií/ml[†] (%)	9 (1,7)	5 (1,0)
Rozdiel medzi liečbami % (95 % IS)*	0,8 (-0,6; 2,2)	
HIV-1 RNA < 50 kópií/ml (%)	492 (94,3)	489 (93,5)
Rozdiel medzi liečbami % (95 % IS)*	0,8 (-2,1; 3,7)	
Žiadne virologické údaje pre analýzu v 48. týždni	21 (4,0)	29 (5,5)
Dôvody:		
Ukončenie účasti na štúdií z dôvodu nežiaducej udalosti alebo smrti (%)	9 (1,7)	13 (2,5)
Ukončenie účasti na štúdií z iných dôvodov (%)	12 (2,3)	16 (3,1)
Chýbajúce údaje počas tohto obdobia, ale pokračujúca účasť na štúdií (%)	0	0

* Upravené vzhľadom na východiskové stratifikačné faktory.

[†] Zahŕňa osoby, ktoré ukončili liečbu z dôvodu nedostatočnej účinnosti v čase, keď neboli suprimované.

N = Počet osôb v každej liečebnej skupine, IS = interval spoľahlivosti, CAR = vtedajší antiretrovírusový režim (*current antiviral regimen*).

Tabuľka 7 Percentuálny podiel osôb s plazmatickou HIV-1 RNA ≥ 50 kópií/ml v 48. týždni podľa kľúčových východiskových faktorov (výsledky „Snapshot“ analýzy).

Východiskové faktory		Počet osôb s HIV-1 RNA ≥ 50 kópií/ml/ celkový počet hodnotených osôb (%)	
			Injekcie podávané raz za mesiac (Q4W)
Východiskový počet CD4+ (bunky/mm ³)	< 350	1/35 (2,9)	1/27 (3,7)
	350 až < 500	1/96 (1,0)	0/89
	≥ 500	7/391 (1,8)	4/407 (1,0)
Pohlavie	Mužské	4/385 (1,0)	5/380 (1,3)
	Ženské	5/137 (3,5)	0/143
Rasa	Biela	5/370 (1,4)	5/393 (1,3)
	Iná ako biela	4/152 (2,6)	0/130
	Čierna/Afroamerický pôvod	4/101 (4,0)	0/90
	Iná ako čierna/Afroamerický pôvod	5/421 (1,2)	5/421 (1,2)
BMI	< 30 kg/m ²	3/409 (0,7)	3/425 (0,7)
	≥ 30 kg/m ²	6/113 (5,3)	2/98 (2,0)
Vek (roky)	< 35	4/137 (2,9)	1/145 (0,7)
	35 až < 50	3/242 (1,2)	2/239 (0,8)
	≥ 50	2/143 (1,4)	2/139 (1,4)
Predchádzajúca expozičia CAB/RPV	Žiadna	5/327 (1,5)	5/327 (1,5)
	1 - 24 týždňov	3/69 (4,3)	0/68
	> 24 týždňov	1/126 (0,8)	0/128

BMI = index telesnej hmotnosti (*body mass index*)

V štúdiu ATLAS-2M nebol rozdiel medzi liečbami z hľadiska primárneho cieľového ukazovateľa klinicky významný naprieč východiskovými charakteristikami (počet CD4+ lymfocytov, pohlavie, rasa, BMI, vek a predchádzajúca expozičia kabotegraviru/rilpivirínu).

Výsledky účinnosti v 96. týždni sú konzistentné s výsledkami primárneho cieľového ukazovateľa v 48. týždni. Injekcie kabotegraviru plus rilpivirínu podávané raz za 2 mesiace sú noninferiorne v porovnaní s kabotegravirom a rilpivirínom podávanými raz za mesiac. Percentuálny podiel osôb s plazmatickou HIV-1 RNA ≥ 50 kópií/ml v 96. týždni pri dávkovaní kabotegraviru plus rilpivirínu raz za 2 mesiace (n = 522) a kabotegraviru plus rilpivirínu raz za mesiac (n = 523) bol 2,1 % a 1,1 %, v uvedenom poradí (upravený rozdiel medzi liečbou kabotegravirom plus rilpivirínom pri dávkovaní raz za 2 mesiace a dávkovaní raz za mesiac [1,0; 95 % IS: -0,6; 2,5]). Percentuálny podiel osôb s plazmatickou HIV-1 RNA < 50 kópií/ml v 96. týždni pri dávkovaní kabotegraviru plus rilpivirínu raz

za 2 mesiace a kabotegraviru plus rilpivirínu raz za mesiac bol 91 % a 90,2 %, v uvedenom poradí (upravený rozdiel medzi liečbou kabotegravirom plus rilpivirínom pri dávkovaní raz za 2 mesiace a dávkovaní raz za mesiac [0,8; 95 % IS: -2,8; 4,3]).

Výsledky účinnosti v 152. týždni sú konzistentné s výsledkami primárneho cieľového ukazovateľa v 48. týždni a v 96. týždni. Injekcie kabotegraviru plus rilpivirínu podávané raz za 2 mesiace sú noninferiorne v porovnaní s kabotegravirom a rilpivirínom podávanými raz za mesiac. V ITT analýze bol percentuálny podiel osôb s plazmatickou HIV-1 RNA ≥ 50 kópií/ml v 152. týždni pri dávkovaní kabotegraviru plus rilpivirínu raz za 2 mesiace ($n = 522$) a kabotegraviru plus rilpivirínu pri dávkovaní raz za mesiac ($n = 523$) 2,7 % a 1,0 %, v uvedenom poradí (upravený rozdiel medzi liečbou kabotegravirom plus rilpivirínom pri dávkovaní raz za 2 mesiace a dávkovaní raz za mesiac [1,7; 95 % IS: 0,1; 3,3]). V ITT analýze bol percentuálny podiel osôb s plazmatickou HIV-1 RNA < 50 kópií/ml v 152. týždni pri dávkovaní kabotegraviru plus rilpivirínu raz za 2 mesiace a kabotegraviru plus rilpivirínu raz za mesiac 87 % a 86 %, v uvedenom poradí (upravený rozdiel medzi liečbou kabotegravirom plus rilpivirínom pri dávkovaní raz za 2 mesiace a dávkovaní raz za mesiac [1,5; 95 % IS: -2,6; 5,6]).

Post-hoc analýzy

Analýzy viacerých premenných zo súhrnných štúdií fázy 3 (ATLAS po 96 týždňoch, FLAIR po 124 týždňoch a ATLAS-2M po 152 týždňoch) skúmali vplyv rôznych faktorov na riziko CVF. Analýza východiskových faktorov (*baseline factors analysis*, BFA) skúmala východiskové charakteristiky vírusu a účastníkov a dávkovaciu schému a analýza viacerých premenných (*multivariable analysis*, MVA) zahŕňala východiskové faktory a obsahovala predpokladané plazmatické koncentrácie lieku počas skúšanej liečby (*post-baseline*) na CVF za použitia regresného modelu so selekciou premenných. Po celkovo 4 291 osoborokoch bola miera výskytu neupraveného CVF 0,54 na 100 osoborokov; hlásených bolo 23 CVF (1,4 % z 1 651 osôb v týchto štúdiách).

BFA preukázala mutácie rezistentné na rilpivirín (pomer miery výskytu (*incidence rate ratio*) IRR = 21,65; $p < 0,0001$), podtyp A6/A1 vírusu HIV-1 (IRR = 12,87; $p < 0,0001$) a index telesnej hmotnosti (IRR = 1,09 na 1 jednotku zvýšenia, $p = 0,04$; IRR = 3,97 na ≥ 30 kg/m²; $p = 0,01$) súviseli s CVF. Ďalšie premenné, ktoré zahŕňali injekcie podávané Q4W alebo injekcie podávané Q8W, ženské pohlavie alebo mutácie rezistentné na CAB/INSTI, významne nesúviseli s CVF. Kombinácia aspoň 2 z nasledujúcich kľúčových východiskových faktorov súvisela so zvýšeným rizikom CVF: mutácie súvisiace s rezistenciou na rilpivirín, podtyp A6/A1 vírusu HIV-1 alebo BMI ≥ 30 kg/m² (pozri tabuľku 8).

Tabuľka 8 Virologické výsledky podľa prítomnosti kľúčových východiskových faktorov, a to mutácií s rezistenciou na rilpivirín, podtyp A6/A1¹ a BMI ≥ 30 kg/m²

Východiskové faktory (počet)	Virologická úspešnosť (%) ²	Potvrdené virologické zlyhanie (%) ³
0	844/970 (87,0)	4/970 (0,4)
1	343/404 (84,9)	8/404 (2,0) ⁴
≥ 2	44/57 (77,2)	11/57 (19,3) ⁵
CELKOVO (95 % interval spoľahlivosti)	1 231/1 431 (86,0) (84,1 %; 87,8 %)	23/1 431 (1,6) ⁶ (1,0 %; 2,4 %)

¹ Klasifikácia podtypu A1 alebo A6 vírusu HIV-1 je založená na paneli z databázy sekvencií HIV vedenej Národným laboratóriom v Los Alamos (*Los Alamos National Library*) (jún 2020)

² Založená na „Snapshot“ algoritme FDA (*Food and Drug Agency*; americký Úrad pre kontrolu potravín a liekov) pre RNA < 50 kópií/ml v 48. týždni pre ATLAS, v 124. týždni pre FLAIR, v 152. týždni pre ATLAS-2M.

³ Definované ako HIV RNA ≥ 200 kópií/ml pri dvoch po sebe nasledujúcich vyšetreniach.

⁴ Pozitívna predikčná hodnota (*Positive Predictive Value*, PPV) < 2 %; Negatívna predikčná hodnota (*Negative Predictive Value*, NPV) 98,5 %; senzitivita 34,8 %; špecifická 71,9 %

⁵ PPV 19,3 %; NPV 99,1 %; senzitivita 47,8 %; špecifická 96,7 %

⁶ Analytický súbor údajov so všetkými nechýbajúcimi kovariantmi pre východiskové faktory (z celkového počtu 1 651 osôb)

U pacientov s najmenej dvoma z týchto rizikových faktorov bol percentuálny podiel osôb, ktoré mali CVF, vyšší, ako bol pozorovaný u pacientov so žiadnym alebo jedným rizikovým faktorom, pričom CVF bolo identifikované u 6/24 pacientov [25,0 %; 95 %IS (9,8 %; 46,7 %)] liečených podľa dávkovacej schémy raz za dva mesiace a u 5/33 pacientov [15,2 %; 95 % IS (5,1 %; 31,9 %)] liečených podľa dávkovacej schémy raz za mesiac.

Perorálne premostenie inou ART

V retrospektívnej analýze súhrnných údajov z 3 klinických štúdií (FLAIR, ATLAS-2M a LATTE-2/study 200056) bolo zahrnutých 29 osôb, ktoré počas liečby dlhodobo pôsobiacimi (long-acting, LA) intramuskulárnymi (IM) injekciami kabotegraviru plus rilpivirínu dostávali perorálne premostenie ART inou ako kabotegravir plus rilpivirín (alternatívne perorálne premostenie) s mediánom trvania 59 dní (25. a 75. percentil 53-135). Medián veku osôb bol 32 rokov, 14 % boli ženy, 31 % boli príslušníci inej ako bielej rasy, 97 % dostávalo režim založený na inhibítoroch integrázy (INI) ako alternatívne perorálne premostenie, 41 % dostávalo NNRTI ako súčasť ich režimu alternatívneho perorálneho premostenia (vrátane rilpivirínu v 11/12 prípadov) a 62 % dostávalo nukleozidové inhibítory reverznej transkriptázy (nucleoside reverse transcriptase inhibitor, NRTI). Tri osoby boli vyradené počas perorálneho premostenia alebo krátko po perorálnom premostení z dôvodov netýkajúcich sa bezpečnosti. U väčšiny (≥ 96 %) osôb sa udržala virologická supresia (plazmatická HIV-1 RNA < 50 kópií/ml). Počas premostenia alternatívnym perorálnym premostením a počas obdobia po alternatívnom perorálnom premostení (do 2 injekcií kabotegraviru plus rilpivirínu po perorálnom premostení) neboli zaznamenané žiadne prípady CVF (plazmatická HIV-1 RNA ≥ 200 kópií/ml).

Pediatrická populácia

Bezpečnosť, tolerabilita a farmakokinetika (FK) dlhodobo pôsobiacej injekčnej formy kabotegraviru, v kombinácii s dlhodobo pôsobiacou injekčnou formou rilpivirínu u dospievajúcich boli hodnotené v prebiehajúcej, multicentrickej, otvorenej, nekomparatívnej štúdii fázy I/II MOCHA (IMPAACT 2017).

V kohorte 2 tejto štúdie, 144 virologicky suprimovaných dospievajúcich ukončilo predbežný CART režim a dostávalo 30 mg tabletu kabotegraviru a 25 mg tabletu rilpivirínu jedenkrát denne počas najmenej 4 týždňov, nasledované každé 2 mesiace intramuskulárnymi injekciami kabotegraviru (1. a 2. mesiac: 600 mg a potom 600 mg každé 2 mesiace) a intramuskulárnymi injekciami rilpivirínu (1. a 2. mesiac: 900 mg a potom 900 mg každé 2 mesiace).

Na začiatku štúdie bol medián veku účastníkov 15,0 rokov, medián telesnej hmotnosti bol 48,5 kg (rozsah: 35,2; 100,9), medián BMI bol 19,5 kg/m² (rozsah: 16,0; 34,3), 51,4 % bolo žien, 98,6 % bolo inej ako bielej rasy a 4 účastníci mali počet CD4⁺ buniek nižší ako 350 buniek na mm³.

Antivírusová aktivita bola hodnotená ako sekundárny cieľ u 139 zo 144 účastníkov (96,5 %) („Snapshot“ algoritmus), ktorí ostali virologicky suprimovaní (hodnota plazmatickej HIV-1 RNA < 50 kópií/ml) v 24. týždni.

Európska agentúra pre lieky udelila odklad z povinnosti predložiť výsledky štúdií s filmom obalenými tabletami kabotegraviru a injekčnou suspenziou s predĺženým uvoľňovaním v jednej alebo vo viacerých podskupinách pediatrickej populácie pri liečbe infekcie HIV-1. Pre informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Dospelí

Farmakokinetika kabotegraviru je medzi zdravými osobami a HIV-infikovanými osobami podobná. Farmakokinetická (FK) variabilita kabotegraviru je stredná. V štúdiách fázy I u zdravých osôb bol interindividuálny CVb% (percentuálny biologický koeficient variácie) pre AUC, C_{max} a C_{tau} v rozmedzí od 26 do 34 % naprieč štúdiami u zdravých osôb a od 28 do 56 % naprieč štúdiami u osôb infikovaných HIV-1. Intranidividuálna variabilita (CVw%) je nižšia ako interindividuálna variabilita.

Tabuľka 9 Farmakokinetické parametre po perorálnom podávaní kabotegraviru jedenkrát denne dospelým účastníkom

Fáza podávania	Dávkovacia schéma	Geometrický priemer (5., 95. percentil) ^a		
		AUC _(0-tau) ^b (µg·h/ml)	C _{max} (µg/ml)	C _{tau} (µg/ml)
Úvodná perorálna liečba ^c	30 mg jedenkrát denne	145 (93,5; 224)	8,0 (5,3; 11,9)	4,6 (2,8; 7,5)

^a Hodnoty farmakokinetických parametrov boli založené na jednotlivých *post-hoc* odhadoch z populačného farmakokinetického modelu s kabotegravirom pre súhrnne hodnotené štúdie FLAIR a ATLAS (n = 581)

^b tau je dávkovací interval: 24 hodín pre perorálne podávanie.

^c Hodnoty farmakokinetických parametrov pri úvodnej perorálnej liečbe predstavujú rovnovážny stav.

Absorpcia

Kabotegravir sa po perorálnom podaní rýchlo absorbuje, pričom medián t_{max} je 3 hodiny po podaní dávky vo forme tablety. Pri podávaní dávky jedenkrát denne sa farmakokinetika v rovnovážnom stave dosiahne do 7 dní.

Kabotegravir sa môže podávať s jedlom alebo bez jedla. Jedlo zvyšuje rozsah absorpcie kabotegraviru. Biologická dostupnosť kabotegraviru je nezávislá od obsahu jedla: podanie s jedlom s vysokým obsahom tuku viedlo k zvýšeniu hodnoty AUC_(0-∞) kabotegraviru o 14 % a k zvýšeniu jeho C_{max} o 14 % v porovnaní s podaním nalačno. Tieto zvýšenia nie sú klinicky významné.

Absolútna biologická dostupnosť kabotegraviru nebola stanovená.

Distribúcia

Na základe údajov získaných *in vitro* sa kabotegravir vo vysokej miere (vo > 99 %) viaže na ľudské plazmatické bielkoviny. Po perorálnom podaní kabotegraviru vo forme tabliet bol priemerný zdanlivý distribučný objem (V_z/F) v plazme 12,3 l. U ľudí bol odhadovaný distribučný objem kabotegraviru v centrálnom kompartmente (V_c/F) 5,27 l a v periférnom kompartmente (V_p/F) 2,43 l. Tieto odhady objemov, spolu s predpokladanou vysokou biologickou dostupnosťou, naznačujú, že kabotegravir sa v určitej miere distribuuje do extracelulárneho priestoru.

Kabotegravir je prítomný v ženskom a mužskom pohlavnom ústrojenstve. Medián pomerov koncentrácií kabotegraviru v cervikálnom a vaginálnom tkanive/plazme bol v rozmedzí od 0,16 do 0,28 a medián pomerov koncentrácií kabotegraviru v rektálnom tkanive/plazme bol ≤ 0,08 po 4, 8 a 12 týždňoch po podaní jednorazovej 400 mg intramuskulárnej (i.m.) injekcie.

Kabotegravir je prítomný v cerebrospinálnej tekutine (*cerebrospinal fluid*, CSF). U HIV-infikovaných osôb, ktoré dostávali režim s injekčnou formou kabotegraviru plus injekčnou formou rilpivirínu, bol pomer koncentrácií kabotegraviru v CSF a v plazme [medián (rozmedzie)] (n = 16) 0,003 (rozmedzie: 0,002 až 0,004) jeden týždeň po podaní dlhodobu pôsobiacej injekčnej formy kabotegraviru (Q4W alebo Q8W) po dosiahnutí rovnovážneho stavu. V zhode s terapeutickými koncentraciami kabotegraviru v CSF bola hladina HIV-1 RNA v CSF (n = 16) < 50 kópií/ml u 100 % osôb a < 2 kópie/ml u 15/16 (94 %) osôb. V tom istom čase bola plazmatická HIV-1 RNA (n = 18) < 50 kópií/ml u 100 % osôb a < 2 kópie/ml u 12/18 (66,7 %) osôb.

V podmienkach *in vitro* kabotegravir nebol substrátom transportného polypeptidu organických aniónov (*organic anion transporting polypeptide*, OATP)1B1, OATP2B1, OATP1B3 ani transportéra organických kationov (*organic cation transporter*, OCT1).

Biotransformácia

Kabotegravir sa primárne metabolizuje prostredníctvom UGT1A1 a v malej miere prostredníctvom UGT1A9. Kabotegravir je prevládajúcou cirkulujúcou zložkou v plazme, pričom predstavuje > 90 % celkovej rádioaktívnym uhlíkom značenej látky v plazme. U ľudí sa

po perorálnom podávaní kabotegravir primárne eliminuje prostredníctvom metabolizmu, eliminácia nezmeneného kabotegraviru obličkami je nízka (< 1 % dávky). Štyridsaťsedem percent celkovej perorálnej dávky sa vylúči stolicou vo forme nezmeneného kabotegraviru. Nie je známe, či celé toto množstvo alebo jeho časť je dôsledkom neabsorbovaného liečiva alebo biliárnej exkrécie glukuronidovaného konjugátu, ktorý môže byť ďalej degradovaný na východiskovú zlúčeninu v lúmene čreva. Zistila sa prítomnosť kabotegraviru vo vzorkách dvanásnikovej žlče. Glukuronidovaný metabolit bol tiež prítomný v niektorých, ale nie vo všetkých, vzorkách dvanásnikovej žlče. Dvadsaťsedem percent celkovej perorálnej dávky sa vylúči močom, hlavne vo forme glukuronidového metabolitu (75 % izotopom značenej látky v moči, 20 % celkovej dávky).

Kabotegravir nie je klinicky významným inhibítorom nasledujúcich enzýmov a transportérov: CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4, UGT1A1, UGT1A3, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9, UGT2B4, UGT2B7, UGT2B15 a UGT2B17, P-gp, BCRP, exportná pumpa žľových solí (*bile salt export pump*, BSEP), OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3, proteín extrúzie viacerých liekov a toxínov (*multidrug and toxin extrusion protein*, MATE)1, MATE 2-K, proteín súvisiaci s mnohopočetnou liekovou rezistenciou (*multidrug resistance protein*, MRP)2 alebo MRP4.

Eliminácia

Kabotegravir má priemerný koncový polčas 41 hodín a zdanlivý klírens (CL/F) 0,21 l za hodinu.

Polymorfizmus

Metaanalýza zdravých osôb a HIV-infikovaných osôb z klinických skúšaní ukázala, že osoby s genotypmi UGT1A1 spôsobujúcimi pomalý metabolizmus kabotegraviru v porovnaní s osobami s genotypmi súvisiacimi s normálnym metabolizmom sprostredkovaným UGT1A1 došlo k 1,3- až 1,5-násobnému priemernému zvýšeniu hodnôt AUC, C_{max} a C_{tau} kabotegraviru v rovnovážnom stave. Tieto rozdiely sa nepovažujú za klinicky významné. U osôb s polymorfizmami UGT1A1 nie je potrebná žiadna úprava dávkovania.

Osobitné skupiny pacientov

Pohlavie

Populačné farmakokinetické analýzy neodhalili žiadny klinicky významný vplyv pohlavia na expozíciu kabotegraviru, preto nie je potrebná žiadna úprava dávkovania na základe pohlavia.

Rasa

Populačné farmakokinetické analýzy neodhalili žiadny klinicky významný vplyv rasy na expozíciu kabotegraviru, preto nie je potrebná žiadna úprava dávkovania na základe rasy.

Index telesnej hmotnosti (BMI)

Populačné farmakokinetické analýzy neodhalili žiadny klinicky významný vplyv BMI na expozíciu kabotegraviru, preto nie je potrebná žiadna úprava dávkovania na základe BMI.

Starší pacienti

Populačná farmakokinetická analýza kabotegraviru neodhalila žiadny klinicky významný vplyv veku na expozíciu kabotegraviru. Farmakokinetické údaje o kabotegravire u osôb vo veku > 65 rokov sú obmedzené.

Porucha funkcie obličiek

Medzi osobami so závažnou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu ≥ 15 až < 30 ml/min a bez potreby dialýzy) a zodpovedajúcimi zdravými osobami sa nepozorovali žiadne klinicky významné rozdiely vo farmakokinetike. U pacientov s miernou, stredne závažnou alebo závažnou poruchou funkcie obličiek (nepodstupujúcich dialýzu) nie je potrebná žiadna úprava dávkovania. Kabotegravir nebol skúmaný u pacientov podstupujúcich dialýzu.

Porucha funkcie pečene

Medzi osobami so stredne závažnou poruchou funkcie pečene a zodpovedajúcimi zdravými osobami sa nepozorovali žiadne klinicky významné rozdiely vo farmakokinetike. U pacientov s miernou až stredne závažnou poruchou funkcie pečene (stupeň A alebo B podľa Childovej-Pughovej klasifikácie) nie je potrebná žiadna úprava dávkovania. Vplyv závažnej poruchy funkcie pečene (stupeň C podľa Childovej-Pughovej klasifikácie) na farmakokinetiku kabotegraviru sa neskúmal.

Pediatrická populácia

Populačné farmakokinetické simulácie neodhalili žiadne klinicky významné rozdiely v expozícii medzi dospievajúcimi (vo veku najmenej 12 rokov a vážiacimi 35 kg alebo viac) účastníkmi a HIV-1 infikovanými a neinfikovanými dospelými účastníkmi programu vývoja kabotegraviru, preto nie je potrebná žiadna úprava dávkovania pre dospievajúcich vážiacich ≥ 35 kg.

Tabuľka 10 Farmakokinetické parametre po perorálnom podávaní kabotegraviru jedenkrát denne u dospievajúcich účastníkov vo veku 12 rokov až menej ako 18 rokov (≥ 35 kg)

Fáza podávania	Dávkovacia schéma	Geometrický priemer (5., 95. percentil) ^a		
		AUC _(0-tau) ^b (µg·h/ml)	C _{max} (µg/ml)	C _{tau} (µg/ml)
Úvodná perorálna liečba ^c	30 mg jedenkrát denne	203 (136; 320)	11 (7,4; 16,6)	6,4 (4,2; 10,5)

^a Hodnoty farmakokinetických (FK) parametrov boli založené na jednotlivých *post-hoc* odhadoch z populačných FK modelov pre populáciu HIV-1 infikovaných dospievajúcich (n = 147) vážiacich 35,2 – 98,5 kg aj pre populáciu HIV-1 neinfikovaných dospievajúcich (n = 62) vážiacich 39,9 – 167 kg.

^b tau je dávkovací interval: 24 hodín pre perorálne podávanie.

^c Hodnoty farmakokinetických parametrov pri úvodnej perorálnej liečbe predstavujú rovnovážny stav.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Karcinogenéza a mutagenéza

Kabotegravir nebol mutagénny ani klastogénny v *in vitro* testoch na baktériách a kultivovaných cicavčích bunkách a v *in vivo* mikronukleovom teste na hlodavcoch. Kabotegravir nebol karcinogénny v dlhodobých štúdiách na myšiach a potkanoch.

Štúdie reprodukčnej toxicity

U potkanov, ktoré boli liečené kabotegravirom v perorálnych dávkach až do 1 000 mg/kg/deň (> 20-násobok expozície dosiahnutej u ľudí po podávaní maximálnej odporúčanej dávky), nebol pozorovaný žiadny vplyv na samčiu ani samčiu fertilitu.

V štúdiu embryu-fetálneho vývoja sa nezistil žiadny nežiaduci vplyv na výsledky vývoja po perorálnom podávaní kabotegraviru gravidným králikom v dávkach až do 2 000 mg/kg/deň (0,66-násobok expozície dosiahnutej u ľudí po podávaní maximálnej odporúčanej dávky pre ľudí [Maximum Recommended Human Dose, MRHD]), čo je dávka toxická pre gravidné samice, alebo gravidným potkanom v dávkach až do 1 000 mg/kg/deň (> 30-násobok expozície dosiahnutej u ľudí po podávaní MRHD). U potkanov boli pozorované zmeny rastu plodu (znížená telesná hmotnosť) pri dávke 1 000 mg/kg/deň. Štúdie na gravidných potkanoch preukázali, že kabotegravir prechádza placentou a je ho možné zistiť v tkanive plodu.

V štúdiách prenatalného a postnatalného (PPN) vývoja na potkanoch kabotegravir reprodukovateľne spôsobil oneskorený pôrod a zvýšil počet mŕtvonarodených mláďat a úmrtnosť novorodených mláďat pri dávke 1 000 mg/kg/deň (> 30-násobok expozície dosiahnutej u ľudí po podávaní MRHD). Nižšia dávka kabotegraviru 5 mg/kg/deň (približne 10-násobok expozície dosiahnutej u ľudí po podávaní MRHD) sa nespájala s oneskoreným pôrodom ani úmrtnosťou novorodených mláďat. V štúdiách

na králikoch a potkanoch sa nezistil žiadny vplyv na prežívanie, keď sa plody narodili cisárskym rezom. Vzhľadom na pomer expozícií nie je známy význam tohto zistenia pre ľudí.

Toxicita po opakovanom podávaní

Vplyv dlhotrvajúcej dennej liečby vysokými dávkami kabotegraviru sa hodnotil v štúdiách toxicity po opakovanom podávaní perorálnej dávky na potkanoch (26 týždňov) a na opiciach (39 týždňov). U potkanov alebo opíc, ktorým bol kabotegravir podávaný perorálne v dávkach až do 1 000 mg/kg/deň alebo 500 mg/kg/deň, v uvedenom poradí, neboli pozorované žiadne nežiaduce účinky súvisiace s liekom.

V 14-dňovej a 28-dňovej štúdii toxicity na opiciach boli pozorované gastrointestinálne (GI) nežiaduce účinky (úbytok telesnej hmotnosti, eméza, riedka/vodnatá stolica a stredne závažná až závažná dehydratácia), ktoré boli dôsledkom lokálneho podávania lieku a nie systémovej toxicity.

V 3-mesačnej štúdii na potkanoch, v ktorej bol kabotegravir podávaný subkutánnou (s.c.) injekciou raz za mesiac (až do 100 mg/kg/dávku); i.m. injekciou raz za mesiac (až do 75 mg/kg/dávku) alebo s.c. injekciou raz za týždeň (100 mg/kg/dávku), neboli pozorované žiadne nežiaduce účinky a žiadne novovzniknuté prejavy toxicity pre cieľové orgány (pri expozíciách > 30-násobne vyšších ako expozícia dosiahnutá u ľudí po podávaní 400 mg i.m. dávky, čo je MHRD).

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety

monohydrát laktózy
mikrokryštalická celulóza (E460)
hypromelóza (E464)
sodná soľ karboxymetylškrobu
stearát horečnatý

Obal tablety

hypromelóza (E464)
oxid titaničitý (E171)
makrogol (E1521)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

5 rokov

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Biele fľašky z HDPE (polyetylénu s vysokou hustotou) uzavreté polypropylénovými detskými bezpečnostnými uzávermi, s polyetylénovou krycou membránou zatavenou indukčným teplom. Každá fľaška obsahuje 30 filmom obalených tabliet.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/20/1481/001

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 17. decembra 2020

Dátum posledného predĺženia registrácie:

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<https://www.ema.europa.eu>.

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCOVIA ZODPOVEDNÍ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCOVIA ZODPOVEDNÍ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcov zodpovedných za uvoľnenie šarže

Injekčná suspenzia s predĺženým uvoľňovaním

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

Filmom obalené tablety

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

Tlačená písomná informácia pre používateľa lieku musí obsahovať názov a adresu výrobcu zodpovedného za uvoľnenie príslušnej šarže.

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)**

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).
- **Nadstavbové opatrenia na minimalizáciu rizika**
- **Povinnosť vykonať postregistračné opatrenia**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii do určeného termínu vykoná tieto opatrenia:

Popis	Termín vykonania
Držiteľ rozhodnutia o registrácii uskutoční prospektívnu kohortovú štúdiu (štúdiu COMBINE-2), aby zozbieral údaje od pacientov s cieľom zhodnotiť klinickú efektívnosť, adhérenciu k liečbe, dĺžku trvania liečby a predčasné ukončenie liečby po nasadení režimu dlhodobu pôsobiacimi formami kabotegraviru a rilpivirínu. Štúdia bude tiež sledovať rezistenciu a odpoveď na následne nasadené antiretrovirové režimy u pacientov, ktorí prejdú z režimu s dlhodobu pôsobiacimi formami kabotegraviru a rilpivirínu na iný režim. Držiteľ rozhodnutia o registrácii bude každoročne predkladať priebežné výsledky štúdie a záverečné výsledky štúdie predloží do septembra 2026.	September 2026
Držiteľ rozhodnutia o registrácii uskutoční päťročnú štúdiu využitia liekov (<i>Drug Utilisation Study</i>, DUS) v podmienkach reálnej klinickej praxe. Cieľom tejto observačnej kohortovej štúdie bude lepšie sa oboznámiť s populáciou pacientov, ktorá bude v bežnej klinickej praxi dostávať režimy obsahujúce dlhodobu pôsobiacu injekčnú formu kabotegraviru a/alebo dlhodobu pôsobiacu injekčnú formu rilpivirínu. Štúdia bude hodnotiť vzorce používania týchto režimov, adhérenciu k liečbe a klinickú efektívnosť týchto režimov v období po uvedení liekov na trh a bude sledovať rezistenciu u pacientov, u ktorých dôjde k virologickému zlyhaniu a u ktorých budú dostupné údaje z testovania rezistencie. Držiteľ rozhodnutia o registrácii bude každoročne predkladať priebežné výsledky štúdie a záverečné výsledky DUS predloží do septembra 2026.	September 2027

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**ŠKATULEKA - 400 mg INJEKCIA****1. NÁZOV LIEKU**

Vocabria 400 mg injekčná suspenzia s predĺženým uvoľňovaním
kabotegravir

2. LIEČIVO

Každá injekčná liekovka obsahuje 400 mg kabotegraviru.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTKO

Obsahuje aj: manitol, polysorbát 20, makrogol a vodu na injekcie.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Injekčná suspenzia s predĺženým uvoľňovaním

Obsah: 1 injekčná liekovka

1 nástavec na injekčnú liekovku

1 injekčná striekačka

1 injekčná ihla

2 ml

5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Tu otvorte

Na intramuskulárne použitie

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Neuchovávajte v mrazničke

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/20/1481/002

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje.

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA PROSTREDNOM OBALE

SPRIEVODNÁ KARTIČKA - 400 mg INJEKCIA

1. NÁZOV LIEKU

Vocabria 400 mg injekčná suspenzia s predĺženým uvoľňovaním
kabotegravir

2. LIEČIVO

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

2 ml

5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA

Pred prípravou Vocabrie si prečítajte pokyny na použitie
Na intramuskulárne použitie.

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLADU
A DOSAHU DETÍ**

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO
ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATELNÉ ĽUDSKÝM OKOM

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE
OZNAČENIE INJEKČNEJ LIEKOVKY - 400 mg INJEKCIA

1. NÁZOV LIEKU A CESTA PODÁVANIA

Vocabria 400 mg injekčná suspenzia s predĺženým uvoľňovaním
kabotegravir
i.m.

2. SPÔSOB PODÁVANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

2 ml

6. INÉ

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

ŠKATULEKA - 600 mg INJEKCIA

1. NÁZOV LIEKU

Vocabria 600 mg injekčná suspenzia s predĺženým uvoľňovaním
kabotegravir

2. LIEČIVO

Každá injekčná liekovka obsahuje 600 mg kabotegraviru.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje aj: manitol, polysorbát 20, makrogol a vodu na injekcie.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Injekčná suspenzia s predĺženým uvoľňovaním

Obsah: 1 injekčná liekovka

1 nástavec na injekčnú liekovku

1 injekčná striekačka

1 injekčná ihla

3 ml

5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Tu otvorte

Na intramuskulárne použitie

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU
A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Neuchovávajúte v mrazničke

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/20/1481/003

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje.

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA PROSTREDNOM OBALE

SPRIEVODNÁ KARTIČKA - 600 mg INJEKCIA

1. NÁZOV LIEKU

Vocabria 600 mg injekčná suspenzia s predĺženým uvoľňovaním
kabotegravir

2. LIEČIVO

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

3 ml

5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA

Pred prípravou Vocabrie si prečítajte pokyny na použitie
Na intramuskulárne použitie.

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLADU
A DOSAHU DETÍ**

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO
ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATELNÉ ĽUDSKÝM OKOM

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE
OZNAČENIE INJEKČNEJ LIEKOVKY – 600 mg INJEKCIA

1. NÁZOV LIEKU A CESTA PODÁVANIA

Vocabria 600 mg injekčná suspenzia s predĺženým uvoľňovaním
kabotegravir
i.m.

2. SPÔSOB PODÁVANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

3 ml

6. INÉ

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

ŠKATULEKA - TABLETY

1. NÁZOV LIEKU

Vocabria 30 mg filmom obalené tablety
kabotegravir

2. LIEČIVO

Každá filmom obalená tableta obsahuje 30 mg kabotegraviru (vo forme sodnej soli).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTKO

Obsahuje monohydrát laktózy (pozri písomnú informáciu pre používateľa)

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

30 tabliet

5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Na perorálne použitie

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/20/1481/001

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

vocabria

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VNÚTORNOM OBALE**OZNAČENIE FIAŠKY - TABLETY****1. NÁZOV LIEKU**

Vocabria 30 mg filmom obalené tablety
kabotegravir

2. LIEČIVO

Každá filmom obalená tableta obsahuje 30 mg kabotegraviru (vo forme sodnej soli).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTKO**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

30 tabliet

5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Na perorálne použitie

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII
--

ViiV Healthcare BV

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/20/1481/001

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME
--

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD
--

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM
--

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

Vocabria 400 mg injekčná suspenzia s predĺženým uvoľňovaním kabotegravir

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Môžete prispieť tým, že nahlásite akékoľvek vedľajšie účinky, ak sa u vás vyskytnú. Informácie o tom ako hlásiť vedľajšie účinky, nájdete na konci časti 4.

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete používať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo zdravotnú sestru.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Vocabria a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako vám podajú Vocabriu
3. Ako sa injekcie Vocabrie podávajú
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Vocabriu
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Vocabria a na čo sa používa

Vocabria v injekčnej forme (ďalej len „injekcie Vocabrie“) obsahuje účinnú látku kabotegravir. Kabotegravir patrí do skupiny antiretrovírusových liekov nazývaných *inhibitory integrázy (INI)*.

Injekcie Vocabrie sa používajú na liečbu infekcie spôsobenej vírusom HIV (vírusom ľudskej imunitnej nedostatočnosti) u dospelých a dospievajúcich (vo veku najmenej 12 rokov a vážiacich najmenej 35 kg), ktorým sa podáva aj ďalší antiretrovírusový liek nazývaný rilpivirín a ktorých infekcia vírusom HIV-1 je pod kontrolou.

Injekcie Vocabrie infekciu HIV nevyliečia; udržiavajú množstvo vírusu v tele na nízkej úrovni. To pomáha zachovávať počet CD4 buniek v krvi. CD4 bunky sú typom bielych krviniek, ktoré sú pre telo dôležité tým, že mu pomáhajú bojovať proti infekcii.

Injekcie Vocabrie sa vždy podávajú v kombinácii s injekciami ďalšieho antiretrovírusového lieku nazývaného *rilpivirín*. Informácie o tomto ďalšom lieku nájdete v písomnej informácii pre používateľa pre rilpivirín.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako vám podajú Vocabriu

Injekcie Vocabrie nesmiete dostať:

- ak sa u vás niekedy objavila závažná kožná vyrážka, odlupovanie kože, pľuzgiere a/alebo vredy (bolestivé miesta) v ústach.
- ak ste **alergický (precitlivený)** na kabotegravir alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).
- ak užívate ktorýkoľvek z týchto liekov, pretože môžu ovplyvniť spôsob, akým Vocabria účinkuje:
 - **karbamazepín, oxkarbazepín, fenytoín, fenobarbital** (lieky na liečbu epilepsie a na prevenciu (zabránenie vzniku) záchvatov).

- **rifampicín** alebo **rifapentín** (lieky na liečbu niektorých bakteriálnych infekcií, napríklad tuberkulózy).

➔ Ak si myslíte, že sa vás to týka, **povedzte to svojmu lekárovi**.

Upozornenia a opatrenia

Závažná kožná reakcia:

V súvislosti s Vocabriou boli veľmi zriedkavo hlásené závažné kožné reakcie Stevensov-Johnsonov syndróm a toxická epidermálna nekrolýza. Ak spozorujete akýkoľvek z príznakov súvisiacich s týmito závažnými kožnými reakciami, prestaňte Vocabriu používať a okamžite vyhľadajte lekársku pomoc.

➔ **Prečítajte si informácie** v časti 4 tejto písomnej informácie („Možné vedľajšie účinky“).

Alergická reakcia

Vocabria obsahuje kabotegravir, čo je inhibítor integrázy. Inhibítory integrázy vrátane kabotegraviru môžu spôsobiť závažnú alergickú reakciu známu ako *reakcia z precitlivenosti*. Potrebujete poznať dôležité prejavy a príznaky, aby ste si na ne mohli dávať pozor počas liečby Vocabriou.

➔ **Prečítajte si informácie** uvedené v časti 4 tejto písomnej informácie.

Problémy s pečeňou vrátane hepatitídy B a/alebo C

Ak máte alebo ste mali problémy s pečeňou vrátane hepatitídy B a/alebo C, povedzte to svojmu lekárovi. Váš lekár môže zhodnotiť závažnosť vášho ochorenia pečene predtým, ako rozhodne, či môžete dostávať Vocabriu.

Dávajte si pozor na dôležité príznaky

U niektorých ľudí, ktorí užívajú lieky proti infekcii HIV, vzniknú ďalšie stavy, ktoré môžu byť závažné. Potrebujete poznať dôležité prejavy a príznaky, aby ste si na ne mohli dávať pozor počas liečby Vocabriou. Medzi ne patria:

- príznaky infekcie
- príznaky poškodenia pečene.

➔ **Prečítajte si informácie** v časti 4 tejto písomnej informácie („Možné vedľajšie účinky“).

Ak sa u vás vyskytnú príznaky infekcie alebo poškodenia pečene:

➔ **ihneď to povedzte svojmu lekárovi**. Neužívajte iné lieky proti infekcii, pokiaľ vám to váš lekár neodporučí.

Pravidelné návštevy lekára sú dôležité

Je dôležité, aby ste sa **dostavili na plánované návštevy**, na ktorých vám má byť podaná injekcia Vocabrie, aby vaša infekcia HIV zostala pod kontrolou a aby sa zabránilo zhoršeniu vášho ochorenia. Ak uvažujete o ukončení liečby, porozprávajte sa o tom so svojím lekárom. Ak zmeškáte termín podania vašej injekcie Vocabrie, alebo ak ukončíte liečbu Vocabriou, bude potrebné, aby ste užívali iné lieky, aby bola vaša infekcia HIV liečená a aby sa znížilo riziko vzniku rezistencie vírusu (t. j. odolnosti vírusu voči liečbe).

Vocabria v injekčnej forme je dlhodobý pôsobiaci liek. Ak ukončíte liečbu, nízka hladina kabotegraviru (účinná látka Vocabrie) môže zostať vo vašom organizme počas až 12 mesiacov alebo ešte dlhšie po podaní vašej poslednej injekcie. Táto nízka hladina kabotegraviru vás neochráni pred vírusom a vírus sa môže stať rezistentným (odolným voči liečbe). Musí sa u vás začať iná liečba infekcie HIV do jedného mesiaca od vašej poslednej injekcie Vocabrie, ak dostávate injekcie raz za mesiac, alebo do dvoch mesiacov od vašej poslednej injekcie Vocabrie, ak dostávate injekcie raz za dva mesiace.

Deti a dospelávajúci

Tento liek nie je určený na použitie u detí mladších ako 12 rokov alebo u dospelých vážiacich menej ako 35 kg, pretože u týchto pacientov nebol skúmaný.

Iné lieky a injekcie Vocabrie

Ak teraz užívate alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky vrátane liekov, ktoré ste si kúpili bez lekárskeho predpisu, povedzte to svojmu lekárovi.

Vocabria sa nesmie podávať s niektorými ďalšími liekmi (pozri „Injekcie Vocabrie nesmiete dostať“ na začiatku časti 2).

Niektoré lieky môžu ovplyvniť spôsob, akým Vocabria účinkuje, alebo môžu zvýšiť pravdepodobnosť vzniku **vedľajších účinkov**. Vocabria môže taktiež ovplyvniť spôsob, akým účinkujú niektoré ďalšie lieky.

Povedzte svojmu lekárovi, ak užívate:

- **rifabutín** (na liečbu niektorých bakteriálnych infekcií, napríklad tuberkulózy).
- ➔ Ak užívate tento liek, **povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi**. Váš lekár môže rozhodnúť, že potrebujete dodatočné vyšetrenia.

Tehotenstvo a dojčenie

Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť:

➔ **poradte sa so svojim lekárom** predtým, ako vám bude podaná injekcia Vocabrie.

Tehotenstvo

- **Vocabria sa neodporúča počas tehotenstva.** V prípade potreby váš lekár zváži, aký prínos má liečba injekciami Vocabrie počas tehotenstva pre vás oproti riziku pre vaše dieťa. Ak plánujete otehotnieť, **vopred sa o tom porozprávajte so svojim lekárom**.
- Ak otehotniete, neprestaňte chodiť na návštevy, na ktorých vám má byť podaná injekcia Vocabrie, bez toho, že by ste sa o tom poradili so svojim lekárom.

Dojčenie

Dojčenie **sa neodporúča** u žien žijúcich s HIV, pretože infekcia HIV sa môže materským mliekom preniesť na dieťa.

Nie je známe, či zložky obsiahnuté v injekcii Vocabrie môžu prejsť do materského mlieka. Teoreticky je však možné, že kabotegravir by mohol prechádzať do materského mlieka počas 12 mesiacov po poslednej injekcii Vocabrie.

Ak dojčíte alebo uvažujete o dojčení, **čo najskôr sa o tom porozprávajte so svojim lekárom**.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Vocabria u vás môže vyvolať závraty a môže mať ďalšie vedľajšie účinky, ktoré znižujú pozornosť.

➔ **Nevedzte vozidlá ani neobsluhujte stroje**, pokiaľ si nie ste istý, že na vás takto nepôsobí.

Dôležité informácie o niektorých zložkách Vocabrie

Injekcia Vocabria obsahuje polysorbát. Tento liek obsahuje 40 mg polysorbátu v 2 ml dávke. Povedzte vášmu lekárovi, ak máte nejaké známe alergie.

3. Ako sa injekcie Vocabrie podávajú

Vocabria vám bude podávaná **vo forme injekcie** buď raz za mesiac, alebo raz za dva mesiace, spolu s injekciou ďalšieho lieku nazývaného rilpivirín. Váš lekár vás oboznámi s vašou dávkovacou schémou.

Zdravotná sestra alebo lekár vám podajú Vocabriu injekciou do sedacieho svalu (*intramuskulárnou (vnútro svalovou) alebo skráteno i.m. injekciou*).

- **Ked' po prvýkrát začnete liečbu** Vocabriou, vy a váš lekár sa môžete rozhodnúť, či začnete liečbu tabletami kabotegraviru alebo začnete liečbu priamo injekciami Vocabrie: Ak sa rozhodnete začať liečbu tabletami, váš lekár vám povie:
 - aby ste užívali jednu 30 mg tabletu Vocabrie a jednu 25 mg tabletu rilpivirínu jedenkrát denne približne **jeden mesiac**.
 - potom vám budú podávané injekcie **raz za mesiac alebo raz za dva mesiace**.

Prvý mesiac liečby tabletami Vocabrie a rilpivirínu sa nazýva **fáza úvodnej perorálnej liečby**. Umožňuje lekárovi posúdiť, či je vhodné pristúpiť k podávaniu injekcií.

Schéma s injekciami podávanými raz za mesiac

Aký liek	Kedy	
	Prvá injekcia	Druhá injekcia a ďalšie, každý mesiac
Vocabria	600 mg injekcia	400 mg injekcia raz za mesiac
Rilpivirín	900 mg injekcia	600 mg injekcia raz za mesiac

Schéma s injekciami podávanými raz za dva mesiace

Aký liek	Kedy	
	Prvá a druhá injekcia, s mesačným odstupom	Tretia injekcia a ďalšie, každé dva mesiace
Vocabria	600 mg injekcia	600 mg injekcia raz za dva mesiace
Rilpivirín	900 mg injekcia	900 mg injekcia raz za dva mesiace

Ak vynecháte injekciu Vocabrie

➔ **Ihneď kontaktujte svojho lekára**, aby ste si dohodli nový termín návštevy.

Je dôležité, aby ste chodievali na pravidelné plánované návštevy, na ktorých vám má byť podaná injekcia, aby vaša infekcia HIV zostala pod kontrolou a aby sa zabránilo zhoršeniu vášho ochorenia. Ak uvažujete o ukončení liečby, porozprávajte sa o tom so svojím lekárom.

Ak si myslíte, že sa nebudete môcť dostať na podanie injekcie Vocabrie vo zvyčajnom čase, **obráťte sa na svojho lekára**. Váš lekár vám môže odporučiť, aby ste namiesto vynechanej injekcie užívali tablety Vocabrie alebo iný liek na liečbu HIV, až pokiaľ vám znovu nebude môcť byť podaná injekcia Vocabrie.

Ak vám podajú priveľké množstvo Vocabrie

Tento liek vám bude podávať lekár alebo zdravotná sestra, a tak nie je pravdepodobné, že vám bude podané priveľké množstvo. Ak však máte akékoľvek obavy, povedzte to lekárovi alebo zdravotnej sestre.

Neukončíte liečbu injekciami Vocabrie bez odporúčania vášho lekára

Pokračujte v liečbe injekciami Vocabrie tak dlho, ako vám to odporúča váš lekár. Neukončíte liečbu, pokiaľ vám to váš lekár neodporučí. Ak ju ukončíte, váš lekár u vás musí začať inú liečbu infekcie HIV do jedného mesiaca od vašej poslednej injekcie Vocabrie, ak dostávate injekcie raz za mesiac, alebo do dvoch mesiacov od vašej poslednej injekcie Vocabrie, ak dostávate injekcie raz za dva mesiace, aby sa znížilo riziko vzniku rezistencie vírusu.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Ak spozorujete akýkoľvek z nasledujúcich príznakov, **prestaňte Vocabriu používať a okamžite vyhľadajte lekársku pomoc**:

- červenkasté nevystupujúce terčovité alebo okrúhle fláky na trupe, často s pľuzgiermi v strede, odlupujúca sa koža, vredy v ústach, hrdle, nose, na pohlavných orgánoch a očiach. Týmto závažným kožným vyrážkam môže prechádzať horúčka a príznaky podobné chrípke (Stevensov-Johnsonov syndróm, toxická epidermálna nekrolýza). Tieto závažné kožné reakcie sú veľmi zriedkavé (môžu postihovať **menej ako 1 z 10 000** osôb).

Alergické reakcie

Vocabria obsahuje kabotegravir, čo je inhibítor integrázy. Inhibítory integrázy vrátane kabotegraviru môžu spôsobiť závažnú alergickú reakciu známu ako reakcia z precitlivenosti. Tieto reakcie z precitlivenosti sú menej časté (môžu postihovať **menej ako 1 zo 100** osôb).

Ak sa u vás vyskytne ktorýkoľvek z nasledujúcich príznakov:

- kožná reakcia (*vyrážka, žihľavka*)
- vysoká teplota (*horúčka*)
- nedostatok energie (*únava*)
- opuch, ktorý niekedy postihuje tvár alebo ústa (*angioedém*), čo spôsobuje ťažkosti s dýchaním
- bolesť svalov alebo kĺbov.

➔ **okamžite vyhľadajte lekára.** Váš lekár môže rozhodnúť, že vám urobí vyšetrenia pečene, obličiek alebo krvi a môže vám povedať, aby ste ukončili liečbu Vocabriou.

Veľmi časté vedľajšie účinky

Môžu postihovať **viac ako 1 z 10** osôb:

- bolesť hlavy
- reakcie v mieste podania injekcie. V klinických štúdiách bola väčšina reakcií v mieste podania injekcie mierna až stredne závažná a v priebehu času sa ich výskyt znižoval. Príznaky môžu zahŕňať:
 - bolesť (ktorá môže zriedkavo zahŕňať dočasné ťažkosti pri chôdzi) a nepríjemný pocit, stvrdnutie alebo zdurenina
- pocit horúčavy (*pyrexia*), ktorý sa môže objaviť do jedného týždňa po injekcii.

Časté vedľajšie účinky

Môžu postihovať **menej ako 1 z 10** osôb:

- depresia
- úzkosť
- nezvyčajné sny
- ťažkosti so zaspávaním (*insomnia*)
- závraty
- pocit na vracanie (*nauzea*)
- vracanie
- bolesť brucha (*abdominálna bolesť*)
- vetry (*flatulencia*)
- hnačka
- vyrážka
- bolesť svalov (*myalgia*)
- nedostatok energie (*únava*)
- slabosť (*asténia*)
- celkový pocit choroby (*malátnosť*)
- prírastok telesnej hmotnosti
- reakcie v mieste podania injekcie. V klinických štúdiách bola väčšina z nich všeobecne mierna až stredne závažná a v priebehu času sa ich výskyt znižoval. Príznaky môžu zahŕňať: začervenanie, svrbenie, opuch, teplo, modriny (ktoré môžu zahŕňať zmenu sfarbenia kože alebo nahromadenie krvi pod kožou).

Menej časté vedľajšie účinky

Môžu postihovať **menej ako 1 zo 100** osôb:

- pokus o samovraždu a samovražedné myšlienky (najmä u pacientov, ktorí už v minulosti mali depresiu alebo psychické zdravotné problémy)
- alergická reakcia (*precitlivenosť*)
- žihľavka (*urtikária*)
- opuch, ktorý niekedy postihuje tvár alebo ústa (*angioedém*), čo spôsobuje ťažkosti s dýchaním
- pocit ospalosti (*somnolencia*)
- pocit točenia hlavy počas podávania injekcie alebo po jej podaní. To môže viesť k mdlobám.
- poškodenie pečene (prejavy môžu zahŕňať zožltnutie kože a očných bielok, stratu chuti do jedla, svrbenie, citlivosť brucha na dotyk, svetlo sfarbenú stolicu alebo nezvyčajne tmavý moč)
- zmeny výsledkov krvných vyšetrení pečene (zvýšenie hladiny *transamináz* alebo zvýšenie hladiny *bilirubínu*)
- reakcie v mieste podania injekcie. V klinických štúdiách bola väčšina z nich všeobecne mierna až stredne závažná a v priebehu času sa ich výskyt znižoval. Príznaky môžu zahŕňať: znečistlivie, mierne krvácanie, absces (nahromadenie hnisu) alebo celulitídu (teplo, opuch alebo začervenanie).

Ďalšie vedľajšie účinky, ktoré sa môžu zistiť krvnými vyšetreniami

- zvýšenie hladiny lipázy (látka tvorená podžalúdkovou žľazou).

Ďalšie možné vedľajšie účinky

U ľudí, u ktorých je infekcia HIV liečená Vocabriou a rilpivirínom, sa môžu vyskytnúť ďalšie vedľajšie účinky.

Pankreatitída

Ak sa u vás objaví silná bolesť brucha, môže byť spôsobená zápalom podžalúdkovej žľazy (pankreatitídou).

➔ **Povedzte to svojmu lekárovi**, najmä ak sa bolesť rozširuje alebo zhoršuje.

Príznaky infekcie a zápalu

Ľudia s pokročilou infekciou HIV (AIDS) majú oslabený imunitný systém a sú náchylnejší na vznik závažných infekcií (*oportúnnych infekcií*). Po začatí liečby imunitný systém zosilnie, a tak telo začne bojovať proti infekciám.

Môžu sa objaviť príznaky infekcie a zápalu, ktoré sú spôsobené:

- buď znovuvzplanutím predchádzajúcich, skrytých infekcií, proti ktorým telo bojuje,
- alebo tým, že imunitný systém napáda zdravé telesné tkanivá (*autoimunitné poruchy*).

Príznaky autoimunitných porúch sa môžu objaviť mnoho mesiacov po tom, ako začnete užívať liek na liečbu infekcie HIV.

Príznaky môžu zahŕňať:

- **svalovú slabosť** a/alebo **bolesť svalov**
- **bolesť kĺbov** alebo **opuch kĺbov**
- **slabosť** začínajúcu sa v rukách a nohách a postupujúcu smerom k trupu tela
- **palpitácie** (rýchly alebo nepravidelný tlkot srdca) alebo **tras**
- **hyperaktivitu** (nadmerný nepokoj a nadmernú pohyblivosť).

Ak sa u vás vyskytnú akékoľvek príznaky infekcie:

➔ **ihneď to povedzte svojmu lekárovi.** Neužívajte iné lieky proti infekcii, pokiaľ vám to váš lekár neodporučí.

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo zdravotnú sestru.

To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii.

Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Vocabriu

Tento liek uchováajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na označení obalu a škatuľke po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Neuchováajte v mrazničke.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Vocabria obsahuje

- Liečivo je kabotegravir.

Každá injekčná liekovka obsahuje 400 mg kabotegraviru v 2 ml.

Ďalšie zložky sú:

manitol (E421)

polysorbát 20 (E432)

makrogol (E1521)

voda na injekcie

Ako vyzerá Vocabria a obsah balenia

Injekčná suspenzia s predĺženým uvoľňovaním kabotegraviru sa dodáva v hnej sklenenej injekčnej liekovke s gumovou zátkou. Balenie obsahuje aj 1 injekčnú striekačku, 1 nástavec na injekčnú liekovku a 1 injekčnú ihlu.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

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

Výrobca

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

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

ViiV Healthcare BV
Tel: + 370 80000334

България

ViiV Healthcare BV
Тел.: + 359 80018205

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

ViiV Healthcare BV
Tel.: + 36 80088309

Danmark

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

Malta

ViiV Healthcare BV
Tel: + 356 80065004

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

ViiV Healthcare BV
Tel: + 372 8002640

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

es-ci@viivhealthcare.com

France

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

Hrvatska

ViiV Healthcare BV
Tel: + 385 800787089

Ireland

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

Ísland

Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

ViiV Healthcare BV
Τηλ: + 357 80070017

Latvija

ViiV Healthcare BV
Tel: + 371 80205045

Portugal

VIIIVHIV 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

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v {MM/RRRR}

Ďalšie zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<https://www.ema.europa.eu>.

Nasledujúca informácia je určená len pre zdravotníckych pracovníkov:

Vocabria 2 ml injekcia - Pokyny na použitie:

Prehľad

Kompletná dávka vyžaduje dve injekcie: **VOCABRIE a rilpivirínu**

2 ml kabotegraviru a 2 ml rilpivirínu.

Kabotegravir a rilpivirín sú suspenzie, ktoré nevyžadujú ďalšie riedenie ani rekonštitúciu. Kroky na prípravu oboch liekov sú rovnaké. Počas prípravy injekčnej suspenzie dôsledne dodržiavajte tieto pokyny, aby nedošlo k vytečeniu suspenzie.

Kabotegravir a rilpivirín sú určené iba na intramuskulárne použitie. Obidve injekcie sa musia podať do gluteálnej oblasti.

Poznámka: Odporúča sa ventrogluteálna oblasť. **Poradie ich podania nie je dôležité.**



Informácie týkajúce sa uchovávania

Neuchovávajú sa v mrazničke.

Vaše balenie obsahuje

- 1 injekčnú liekovku s kabotegravirom
- 1 nástavec na injekčnú liekovku
- 1 injekčnú striekačku
- 1 injekčnú ihlu (0,65 mm, 38 mm [veľkosť 23G, 1,5 palca])

Zohľadnite telesnú konštitúciu pacienta a vyberte dĺžku injekčnej ihly, ktorá je z medicínskeho hľadiska vhodná.

**Injekčná liekovka
s kabotegravirom**

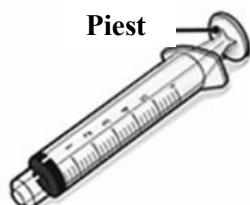


**Viečko
injekčnej
liekovky**
(gumová zátka
pod viečkom)

**Nástavec na injekčnú
liekovku**



Injekčná striekačka



Piest

Injekčná ihla

Ochranný kryt ihly



Vrchnák ihly

Budete tiež potrebovať

- Nesterilné rukavice
 - 2 tampóny napustené alkoholom
 - 2 gázové štvorce
 - Vhodnú nádobu na ostré predmety
- Predtým ako začnete, uistite sa, že máte na dosah balenie s rilpivirínom.

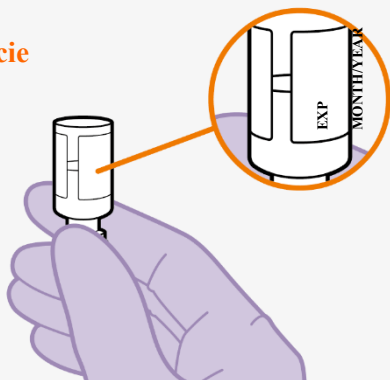
+ 1 balenie s 2 ml rilpivirínu



Príprava

1. Skontrolujte injekčnú liekovku

Skontrolujte
dátum expirácie
a liek



- Skontrolujte, či neuplynul dátum expirácie.
- Ihneď skontrolujte injekčnú liekovku. Ak v suspenzii vidíte cudzorodé častice, nepoužite ju.

Poznámka: Injekčná liekovka s kabotegravirom je vyrobená zo skla s nádychom do hnedá. Ak uplynul dátum expirácie, liek **nepoužite**.

2. Počkejte 15 minút

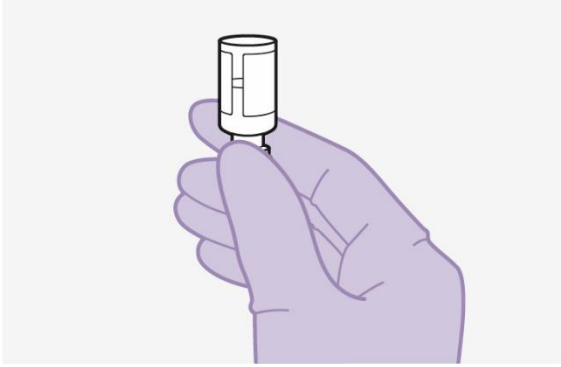
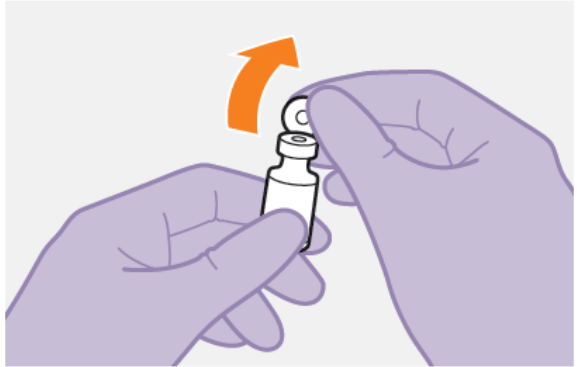
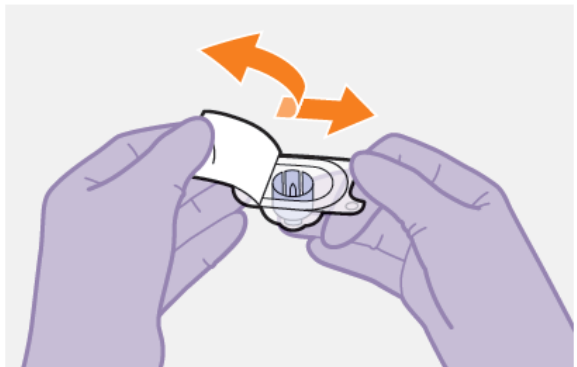


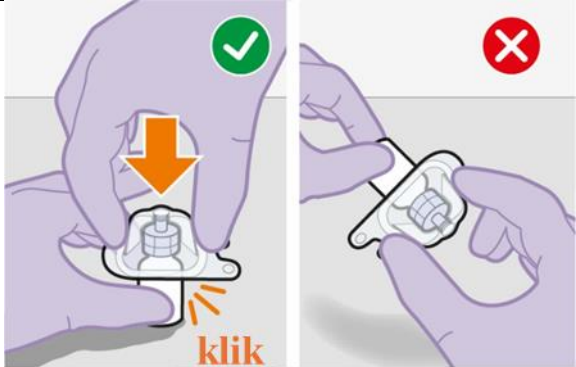
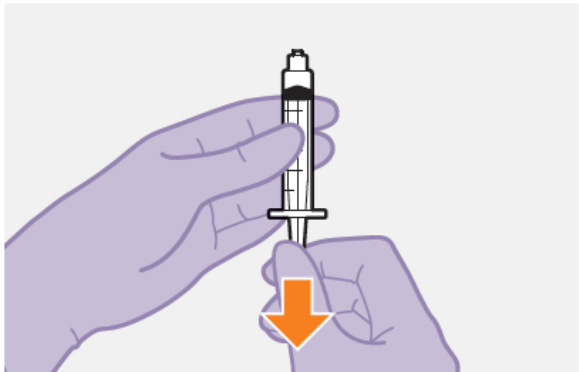
Počkejte 15 minút

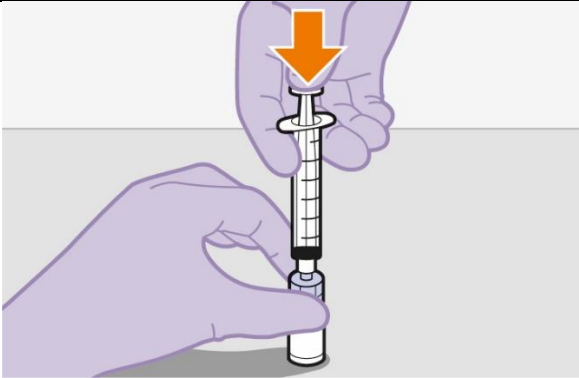
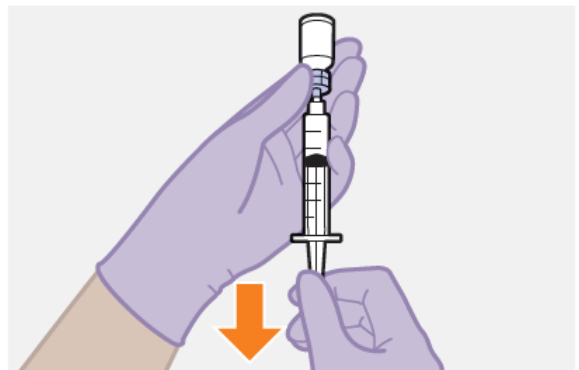
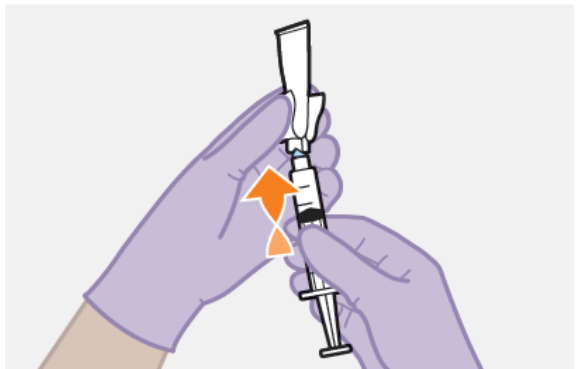


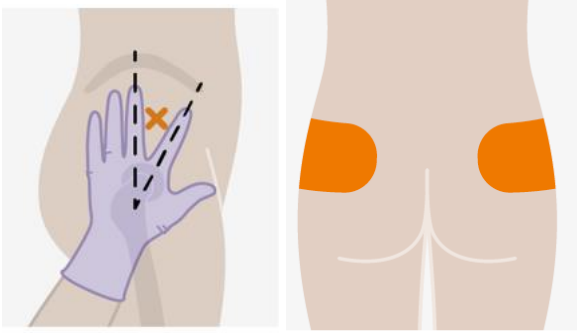
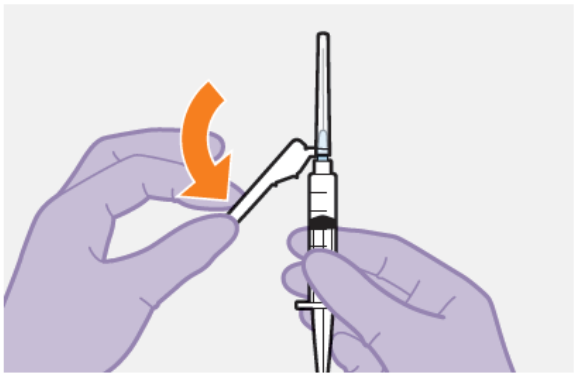
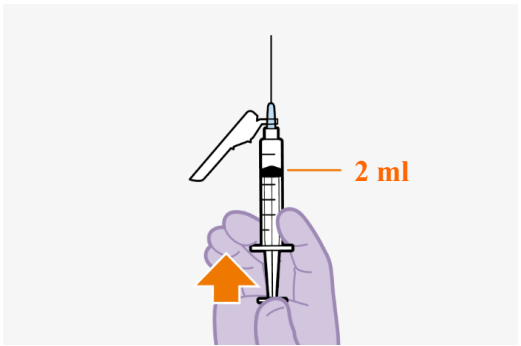
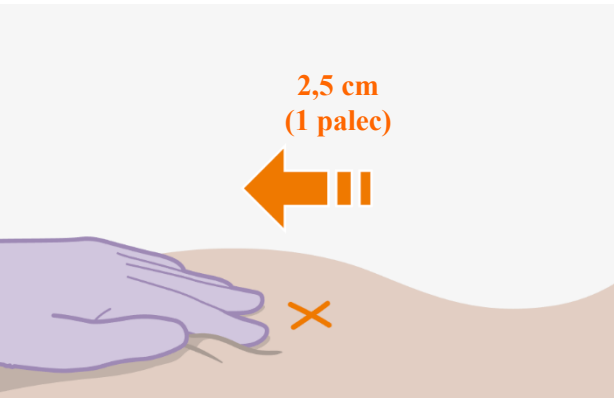
- Ak je balenie uchovávané v chladničke, vyberte ho z nej a počkejte aspoň 15 minút predtým, ako budete pripravený podať injekciu, aby liek mohol dosiahnuť izbovú teplotu.

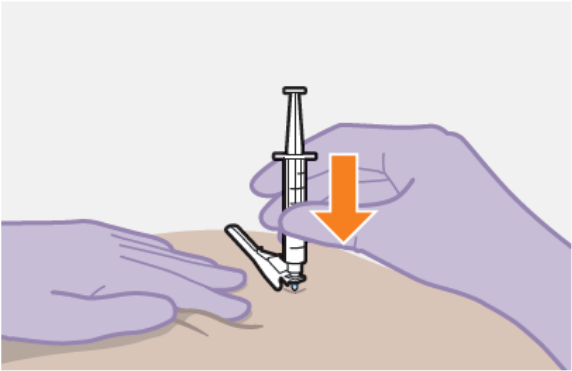
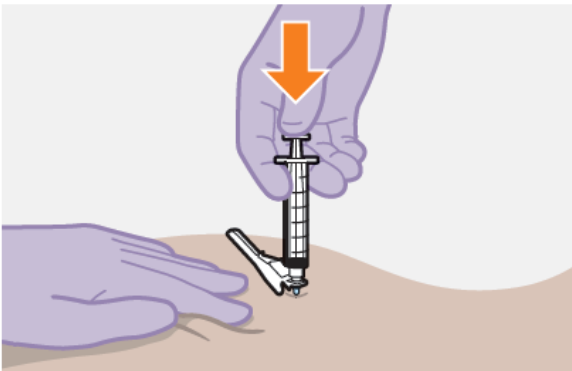
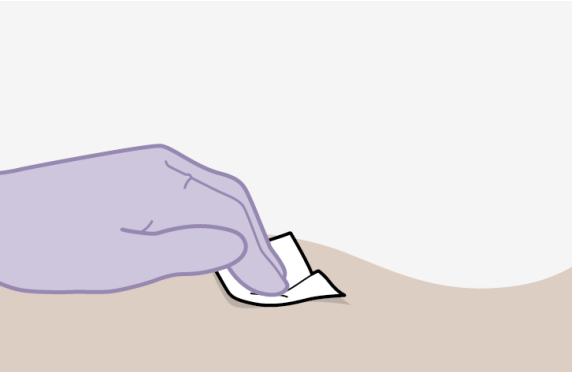
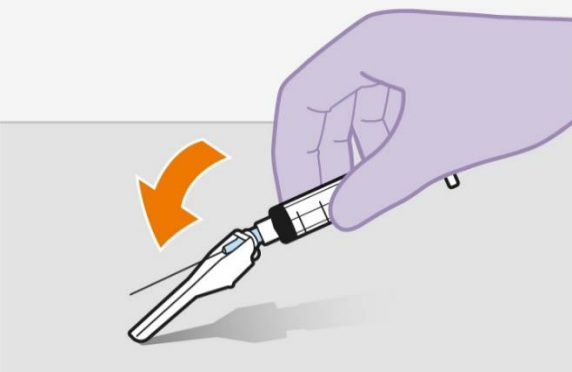
3. Dôkladne pretrepte

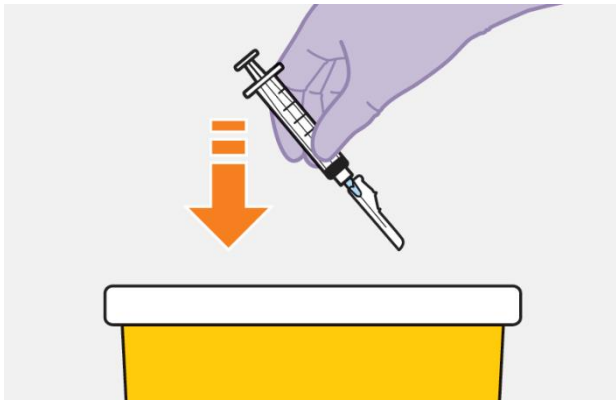
	• Injekčnú liekovku pevne uchopíte a silno ňou traste celých 10 sekúnd, ako je zobrazené.
4. Skontrolujte suspenziu 	• Prevráťte injekčnú liekovku hore dnom a skontrolujte resuspendovaný liek. Má mať vzhľad homogénnej suspenzie. Ak suspenzia nie je homogénna, injekčnou liekovkou znovu traste. • Prítomnosť malých vzduchových bubliniek je normálna. Poznámka: Poradie prípravy injekčných liekoviek nie je dôležité.
5. Odstráňte viečko z injekčnej liekovky 	• Odstráňte viečko z injekčnej liekovky. • Očistíte gumovú zátku tampónom napusteným alkoholom. Nedovoľte, aby sa čokoľvek dotklo gumovej zátky po jej očistení.
6. Otvorte obal nástavca na injekčnú liekovku 	• Odlúpnite papierovú kryciu vrstvu z obalu nástavca na injekčnú liekovku. Poznámka: Nástavec nevyberajte z obalu pre ďalší krok. Nástavec z obalu nevypadne pri otočení obalu hore dnom.
7. Pripojte nástavec na injekčnú liekovku	

	• Položte injekčnú liekovku na rovný povrch. • Zatlačte nástavec priamo na injekčnú liekovku, ako je zobrazené. • Nástavec na injekčnú liekovku by mal kliknutím bezpečne zapadnúť na miesto.
8. Zložte obal	• Zložte obal z nástavca injekčnej liekovky, ako je zobrazené.
	
9. Pripravte injekčnú striekačku	• Vyberte injekčnú striekačku z obalu. • Natiahnite 1 ml vzduchu do injekčnej striekačky. To neskôr uľahčí natiahnutie tekutiny.
	
10. Pripojte injekčnú striekačku	• Pevne uchopte nástavec na injekčnú liekovku a injekčnú liekovku, ako je zobrazené. • Naskrutkujte injekčnú striekačku nadoraz na nástavec na injekčnú liekovku.
	

11. Zatlačte piest 	• Zatlačte piest úplne nadol, aby ste vytlačili vzduch do injekčnej liekovky.
12. Pomaly natiahnite dávku 	• Prevráťte injekčnú striekačku a injekčnú liekovku a do injekčnej striekačky pomaly natiahnite toľko tekutiny, koľko je možné. Objem tekutiny môže byť väčší, ako je objem dávky. Poznámka: Držte injekčnú striekačku vo zvislej polohe, aby ste zabránili vytečeniu suspenzie.
13. Odskrutkujte injekčnú striekačku 	• Pevne držte piest injekčnej striekačky na mieste, ako je zobrazené, aby ste predišli vytečeniu suspenzie. Je normálne pocítiť určitý protitlak. • Odskrutkujte injekčnú striekačku z nástavca na injekčnú liekovku, pričom držte nástavec na injekčnú liekovku, ako je zobrazené. Poznámka: Skontrolujte, či je suspenzia kabotegravíru homogénna a biela až svetloružová.
14. Pripojte ihlu 	• Čiastočne roztvorte obal ihly tak, aby ste odkryli spodnú časť ihly. • Držte injekčnú striekačku vo zvislej polohe, pootočením pevne nasadíte striekačku na ihlu. • Odstráňte obal z ihly.

Injekcia	
15. Pripravte miesto podania injekcie	
 Ventrogluteálna Dorzogluteálna	Injekcie sa musia podať do gluteálneho svalu. Na podanie injekcie si vyberte jednu z týchto oblastí: • ventrogluteálnu (odporúčaná) • dorzogluteálnu (horný vonkajší kvadrant) Poznámka: Injekcia sa môže podať len intramuskulárne do gluteálneho svalu. Nepodajte injekciu intravenózne.
16. Odstráňte vrchnák	
	• Odklopte ochranný kryt ihly smerom od injekčnej ihly. • Potiahnutím odstráňte vrchnák z injekčnej ihly.
17. Odstráňte nadbytočnú tekutinu	
	• Držte injekčnú striekačku s injekčnou ihlou smerujúcou nahor. Zatlačte piest po rysku označujúcu 2 ml dávku, aby ste odstránili nadbytočnú tekutinu a akékoľvek vzduchové bublinky. Poznámka: Očistite miesto podania injekcie tampónom napusteným alkoholom. Nechajte kožu uschnúť na vzduchu predtým, ako budete pokračovať.
18. Natiahnite kožu	
	Podajte injekciu metódou Z - traktu, aby sa minimalizovalo vytečenie lieku z miesta vpichu. • Pevne potiahnite kožu pokrývajúcu miesto podania injekcie tak, aby ste ju posunuli asi 2,5 cm (1 palec) od miesta vpichu. • Držte ju v tejto polohe pre podanie injekcie.

19. Zaved'te ihlu 	• Zaved'te ihlu v celej dĺžke alebo dostatočne hlboko, aby dosiahla sval.
20. Vpichnete dávku 	• Stále držte kožu natiahnutú – pomaly zatlačte piest až úplne nadol. • Uistite sa, že injekčná striekačka je prázdna. • Vytiahnite ihlu a ihneď pustite natiahnutú kožu.
21. Skontrolujte miesto podania injekcie 	• Na miesto podania injekcie pritlačte gázový štvorec. • Ak sa vyskytne krvácanie, môže sa použiť malá náplasť. ▮ Miesto podania injekcie nemasírujte.
22. Zaistite ihlu 	• Zaistite ihlu v ochrannom kryte. • Ochranný kryt ihly jemne zatlačte oproti tvrdému povrchu tak, aby sa v správnej polohe zablokoval. • Keď sa ochranný kryt ihly zablokuje, začujete kliknutie.

	
Po injekcii	
23. Bezpečne zlikvidujte	
	• Zlikvidujte použité injekčné ihly, injekčné striekačky, injekčné liekovky a nástavce na injekčné liekovky v súlade s miestnymi zdravotnými a bezpečnostnými predpismi.
Zopakujte uvedený postup pri 2. lieku	
 Zopakujte všetky kroky pri 2. lieku	Ak ste ešte nepodali injekcie oboch liekov, vykonajte kroky na prípravu a podanie injekcie aj pri rilpiviríne, ktorý má k dispozícii vlastný návod na použitie.
Otázky a odpovede	
1. Ako dlho môže liek zostať v injekčnej striekačke? Z mikrobiologického hľadiska sa po natiiahnutí suspenzie do injekčnej striekačky má injekcia použiť ihneď. Chemická a fyzikálna stabilita lieku pripraveného na použitie je preukázaná na 2 hodiny pri teplote 25 °C. 2. Prečo je potrebné vstreknúť vzduch do injekčnej liekovky? Vstreknutie 1 ml vzduchu do injekčnej liekovky uľahčí natiiahnutie dávky do injekčnej striekačky. Bez vzduchu môže trochu tekutiny mimovoľne vtiecť späť do injekčnej liekovky, v dôsledku čoho bude v injekčnej striekačke menej tekutiny, ako má byť. 3. Záleží na poradí, v akom lieky podám?	

Nie, poradie nie je dôležité.

4. Ak je balenie uchovávané v chladničke, je bezpečné zohriať injekčnú liekovku na izbovú teplotu rýchlejším spôsobom?

Najlepšie je nechať injekčnú liekovku dosiahnuť izbovú teplotu prirodzeným spôsobom. Môžete však použiť teplo svojich rúk na urýchlenie zohriatia.

Nepoužívajte žiadne ďalšie spôsoby zohrievania.

5. Prečo sa odporúča podanie do ventrogluteálnej oblasti?

Podanie do ventrogluteálnej oblasti, do stredného sedacieho svalu, sa odporúča, pretože sa nachádza mimo hlavných nervov a ciev. Podanie do dorzogluteálnej oblasti, do veľkého sedacieho svalu, je prijateľné, ak ho zdravotnícky pracovník uprednostňuje. Injekcia sa nemá podať do žiadnej inej oblasti.

Písomná informácia pre používateľa

Vocabria 600 mg injekčná suspenzia s predĺženým uvoľňovaním kabotegravir

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Môžete prispieť tým, že nahlásite akékoľvek vedľajšie účinky, ak sa u vás vyskytnú. Informácie o tom ako hlásiť vedľajšie účinky, nájdete na konci časti 4.

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete používať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo zdravotnú sestru.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Vocabria a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako vám podajú Vocabriu
3. Ako sa injekcie Vocabrie podávajú
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Vocabriu
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Vocabria a na čo sa používa

Vocabria v injekčnej forme (ďalej len „injekcie Vocabrie“) obsahuje účinnú látku kabotegravir. Kabotegravir patrí do skupiny antiretrovírusových liekov nazývaných *inhibitory integrázy (INI)*.

Injekcie Vocabrie sa používajú na liečbu infekcie spôsobenej vírusom HIV (vírusom ľudskej imunitnej nedostatočnosti) u dospelých a dospievajúcich (vo veku najmenej 12 rokov a vážiacich najmenej 35 kg), ktorým sa podáva aj ďalší antiretrovírusový liek nazývaný rilpivirín a ktorých infekcia vírusom HIV-1 je pod kontrolou.

Injekcie Vocabrie infekciu HIV nevyliečia; udržiavajú množstvo vírusu v tele na nízkej úrovni. To pomáha zachovávať počet CD4 buniek v krvi. CD4 bunky sú typom bielych krviniek, ktoré sú pre telo dôležité tým, že mu pomáhajú bojovať proti infekcii.

Injekcie Vocabrie sa vždy podávajú v kombinácii s injekciami ďalšieho antiretrovírusového lieku nazývaného *rilpivirín*. Informácie o tomto ďalšom lieku nájdete v písomnej informácii pre používateľa pre rilpivirín.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako vám podajú Vocabriu

Injekcie Vocabrie nesmiete dostať:

- ak sa u vás niekedy objavila závažná kožná vyrážka, odlupovanie kože, pľuzgiere a/alebo vredy (bolestivé miesta) v ústach.
- ak ste **alergický (precitlivený)** na kabotegravir alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).
- ak užívate ktorýkoľvek z týchto liekov, pretože môžu ovplyvniť spôsob, akým Vocabria účinkuje:
 - **karbamazepín, oxkarbazepín, fenytoín, fenobarbital** (lieky na liečbu epilepsie a na prevenciu (zabránenie vzniku) záchvatov).

- **rifampicín** alebo **rifapentín** (lieky na liečbu niektorých bakteriálnych infekcií, napríklad tuberkulózy).

➔ Ak si myslíte, že sa vás to týka, **povedzte to svojmu lekárovi**.

Upozornenia a opatrenia

Závažná kožná reakcia:

V súvislosti s Vocabriou boli veľmi zriedkavo hlásené závažné kožné reakcie Stevensov-Johnsonov syndróm a toxická epidermálna nekrolýza. Ak spozorujete akýkoľvek z príznakov súvisiacich s týmito závažnými kožnými reakciami, prestaňte Vocabriu používať a okamžite vyhľadajte lekársku pomoc.

➔ **Prečítajte si informácie** v časti 4 tejto písomnej informácie („Možné vedľajšie účinky“).

Alergická reakcia

Vocabria obsahuje kabotegravir, čo je inhibítor integrázy. Inhibítory integrázy vrátane kabotegraviru môžu spôsobiť závažnú alergickú reakciu známu ako *reakcia z precitlivenosti*. Potrebujete poznať dôležité prejavy a príznaky, aby ste si na ne mohli dávať pozor počas liečby Vocabriou.

➔ **Prečítajte si informácie** uvedené v časti 4 tejto písomnej informácie.

Problémy s pečeňou vrátane hepatitídy B a/alebo C

Ak máte alebo ste mali problémy s pečeňou vrátane hepatitídy B a/alebo C, povedzte to svojmu lekárovi. Váš lekár môže zhodnotiť závažnosť vášho ochorenia pečene predtým, ako rozhodne, či môžete dostávať Vocabriu.

Dávajte si pozor na dôležité príznaky

U niektorých ľudí, ktorí užívajú lieky proti infekcii HIV, vzniknú ďalšie stavy, ktoré môžu byť závažné. Potrebujete poznať dôležité prejavy a príznaky, aby ste si na ne mohli dávať pozor počas liečby Vocabriou. Medzi ne patria:

- príznaky infekcie
- príznaky poškodenia pečene.

➔ **Prečítajte si informácie** v časti 4 tejto písomnej informácie („Možné vedľajšie účinky“).

Ak sa u vás vyskytnú príznaky infekcie alebo poškodenia pečene:

➔ **ihneď to povedzte svojmu lekárovi**. Neužívajte iné lieky proti infekcii, pokiaľ vám to váš lekár neodporučí.

Pravidelné návštevy lekára sú dôležité

Je dôležité, aby ste sa **dostavili na plánované návštevy**, na ktorých vám má byť podaná injekcia Vocabrie, aby vaša infekcia HIV zostala pod kontrolou a aby sa zabránilo zhoršeniu vášho ochorenia. Ak uvažujete o ukončení liečby, porozprávajte sa o tom so svojím lekárom. Ak zmeškáte termín podania vašej injekcie Vocabrie, alebo ak ukončíte liečbu Vocabriou, bude potrebné, aby ste užívali iné lieky, aby bola vaša infekcia HIV liečená a aby sa znížilo riziko vzniku rezistencie vírusu (t. j. odolnosti vírusu voči liečbe).

Vocabria v injekčnej forme je dlhodobý pôsobiaci liek. Ak ukončíte liečbu, nízka hladina kabotegraviru (účinná látka Vocabrie) môže zostať vo vašom organizme počas až 12 mesiacov alebo ešte dlhšie po podaní vašej poslednej injekcie. Táto nízka hladina kabotegraviru vás neochráni pred vírusom a vírus sa môže stať rezistentným (odolným voči liečbe). Musí sa u vás začať iná liečba infekcie HIV do jedného mesiaca od vašej poslednej injekcie Vocabrie, ak dostávate injekcie raz za mesiac, alebo do dvoch mesiacov od vašej poslednej injekcie Vocabrie, ak dostávate injekcie raz za dva mesiace.

Deti a dospelávajúci

Tento liek nie je určený na použitie u detí mladších ako 12 rokov alebo dospievajúcich vážiacich menej ako 35 kg, pretože u týchto pacientov nebol skúmaný.

Iné lieky a injekcie Vocabrie

Ak teraz užívate alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky vrátane liekov, ktoré ste si kúpili bez lekárskeho predpisu, povedzte to svojmu lekárovi.

Vocabria sa nesmie podávať s niektorými ďalšími liekmi (pozri „Injekcie Vocabrie nesmiete dostať“ na začiatku časti 2).

Niektoré lieky môžu ovplyvniť spôsob, akým Vocabria účinkuje, alebo môžu zvýšiť pravdepodobnosť vzniku **vedľajších účinkov**. Vocabria môže taktiež ovplyvniť spôsob, akým účinkujú niektoré ďalšie lieky.

Povedzte svojmu lekárovi, ak užívate:

- **rifabutín** (na liečbu niektorých bakteriálnych infekcií, napríklad tuberkulózy).
- ➔ Ak užívate tento liek, **povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi**. Váš lekár môže rozhodnúť, že potrebujete dodatočné vyšetrenia.

Tehotenstvo a dojčenie

Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť:

➔ **poradte sa so svojim lekárom** predtým, ako vám bude podaná injekcia Vocabrie.

Tehotenstvo

- **Vocabria sa neodporúča počas tehotenstva**. V prípade potreby váš lekár zváži, aký prínos má liečba injekciami Vocabrie počas tehotenstva pre vás oproti riziku pre vaše dieťa. Ak plánujete otehotnieť, **vopred sa o tom porozprávajte so svojim lekárom**.
- Ak otehotniete, neprestaňte chodiť na návštevy, na ktorých vám má byť podaná injekcia Vocabrie, bez toho, že by ste sa o tom poradili so svojim lekárom.

Dojčenie

Dojčenie **sa neodporúča** u žien žijúcich s HIV, pretože infekcia HIV sa môže materským mliekom preniesť na dieťa.

Nie je známe, či zložky obsiahnuté v injekcii Vocabrie môžu prejsť do materského mlieka. Teoreticky je však možné, že kabotegravir by mohol prechádzať do materského mlieka počas 12 mesiacov po poslednej injekcii Vocabrie.

Ak dojčíte alebo uvažujete o dojčení, **čo najskôr sa o tom porozprávajte so svojim lekárom**.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Vocabria u vás môže vyvolať závraty a môže mať ďalšie vedľajšie účinky, ktoré znižujú pozornosť.

➔ **Nevedzte vozidlá ani neobsluhujte stroje**, pokiaľ si nie ste istý, že na vás takto nepôsobí.

Dôležité informácie o niektorých zložkách Vocabrie

Injekcia Vocabria obsahuje polysorbát. Tento liek obsahuje 60 mg polysorbátu v 2 ml dávke. Povedzte vášmu lekárovi, ak máte nejaké známe alergie.

3. Ako sa injekcie Vocabrie podávajú

Vocabria vám bude podávaná **vo forme injekcie** buď raz za mesiac, alebo raz za dva mesiace, spolu s injekciou ďalšieho lieku nazývaného rilpivirín. Váš lekár vás oboznámi s vašou dávkovacou schémou.

Zdravotná sestra alebo lekár vám podajú Vocabriu injekciou do sedacieho svalu (*intramuskulárnou* (vnútro svalovou) alebo skrátene *i.m. injekciou*).

- **Kedy po prvýkrát začnete liečbu** Vocabriou, vy a váš lekár sa môžete rozhodnúť, či začnete liečbu tabletami Vocabrie alebo začnete liečbu priamo injekciami Vocabrie: Ak sa rozhodnete začať liečbu tabletami, váš lekár vám povie:
 - aby ste užívali jednu 30 mg tabletu Vocabrie a jednu 25 mg tabletu rilpivirínu jedenkrát denne približne **jeden mesiac**.
 - potom vám budú podávané injekcie **raz za mesiac alebo raz za dva mesiace**.

Prvý mesiac liečby tabletami Vocabrie a rilpivirínu sa nazýva **fáza úvodnej perorálnej liečby**. Umožňuje lekárovi posúdiť, či je vhodné pristúpiť k podávaniu injekcií.

Schéma s injekciami podávanými raz za mesiac

Aký liek	Kedy	
	Prvá injekcia	Druhá injekcia a ďalšie, každý mesiac
Vocabria	600 mg injekcia	400 mg injekcia raz za mesiac
Rilpivirín	900 mg injekcia	600 mg injekcia raz za mesiac

Schéma s injekciami podávanými raz za dva mesiace

Aký liek	Kedy	
	Prvá a druhá injekcia s mesačným odstupom	Tretia injekcia a ďalšie, každé dva mesiace
Vocabria	600 mg injekcia	600 mg injekcia raz za dva mesiace
Rilpivirín	900 mg injekcia	900 mg injekcia raz za dva mesiace

Ak vynecháte injekciu Vocabrie

➔ **Ihneď kontaktujte svojho lekára**, aby ste si dohodli nový termín návštevy.

Je dôležité, aby ste chodievali na pravidelné plánované návštevy, na ktorých vám má byť podaná injekcia, aby vaša infekcia HIV zostala pod kontrolou a aby sa zabránilo zhoršeniu vášho ochorenia. Ak uvažujete o ukončení liečby, porozprávajte sa o tom so svojím lekárom.

Ak si myslíte, že sa nebudete môcť dostaviť na podanie injekcie Vocabrie vo zvyčajnom čase, **obráťte sa na svojho lekára**. Váš lekár vám môže odporučiť, aby ste namiesto vynechanej injekcie užívali tablety Vocabrie alebo iný liek na liečbu HIV, až pokiaľ vám znovu nebude môcť byť podaná injekcia Vocabrie.

Ak vám podajú priveľké množstvo Vocabrie

Tento liek vám bude podávať lekár alebo zdravotná sestra, a tak nie je pravdepodobné, že vám bude podané priveľké množstvo. Ak však máte akékoľvek obavy, povedzte to lekárovi alebo zdravotnej sestre.

Neukončíte liečbu injekciami Vocabrie bez odporúčania vášho lekára

Pokračujte v liečbe injekciami Vocabrie tak dlho, ako vám to odporúča váš lekár. Neukončíte liečbu, pokiaľ vám to váš lekár neodporučí. Ak ju ukončíte, váš lekár u vás musí začať inú liečbu infekcie HIV do jedného mesiaca od vašej poslednej injekcie Vocabrie, ak dostávate injekcie raz za mesiac, alebo do dvoch mesiacov od vašej poslednej injekcie Vocabrie, ak dostávate injekcie raz za dva mesiace, aby sa znížilo riziko vzniku rezistencie vírusu.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Ak spozorujete akýkoľvek z nasledujúcich príznakov, **prestaňte Vocabriu používať a okamžite vyhľadajte lekársku pomoc**:

- červenkasté nevystupujúce terčovité alebo okrúhle fláky na trupe, často s pľuzgiermi v strede, odlupujúca sa koža, vredy v ústach, hrdle, nose, na pohlavných orgánoch a očiach. Týmto závažným kožným vyrážkam môže prechádzať horúčka a príznaky podobné chrípke (Stevensov-Johnsonov syndróm, toxická epidermálna nekrolýza). Tieto závažné kožné reakcie sú veľmi zriedkavé (môžu postihovať **menej ako 1 z 10 000** osôb).

Alergické reakcie

Vocabria obsahuje kabotegravir, čo je inhibítor integrázy. Inhibítory integrázy vrátane kabotegraviru môžu spôsobiť závažnú alergickú reakciu známu ako reakcia z precitlivenosti. Tieto reakcie z precitlivenosti sú menej časté (môžu postihovať **menej ako 1 zo 100** osôb).

Ak sa u vás vyskytne ktorýkoľvek z nasledujúcich príznakov:

- kožná reakcia (*vyrážka, žihľavka*)
- vysoká teplota (*horúčka*)
- nedostatok energie (*únava*)
- opuch, ktorý niekedy postihuje tvár alebo ústa (*angioedém*), čo spôsobuje ťažkosti s dýchaním
- bolesť svalov alebo kĺbov

➔ **okamžite vyhľadajte lekára.** Váš lekár môže rozhodnúť, že vám urobí vyšetrenia pečene, obličiek alebo krvi a môže vám povedať, aby ste ukončili liečbu Vocabriou.

Veľmi časté vedľajšie účinky

Môžu postihovať **viac ako 1 z 10** osôb:

- bolesť hlavy
- reakcie v mieste podania injekcie. V klinických štúdiách bola väčšina reakcií v mieste podania injekcie mierna až stredne závažná a v priebehu času sa ich výskyt znižoval. Príznaky môžu zahŕňať:
 - bolesť (ktorá môže zriedkavo zahŕňať dočasné ťažkosti pri chôdzi) a nepríjemný pocit, stvrdnutie alebo zdurenina
- pocit horúčavy (*pyrexia*), ktorý sa môže objaviť do jedného týždňa po injekcii.

Časté vedľajšie účinky

Môžu postihovať **menej ako 1 z 10** osôb:

- depresia
- úzkosť
- nezvyčajné sny
- ťažkosti so zaspávaním (*insomnia*)
- závraty
- pocit na vracanie (*nauzea*)
- vracanie
- bolesť brucha (*abdominálna bolesť*)
- vetry (*flatulencia*)
- hnačka
- vyrážka
- bolesť svalov (*myalgia*)
- nedostatok energie (*únava*)
- slabosť (*asténia*)
- celkový pocit choroby (*malátnosť*)
- prírastok telesnej hmotnosti
- reakcie v mieste podania injekcie. V klinických štúdiách bola väčšina z nich všeobecne mierna až stredne závažná a v priebehu času sa ich výskyt znižoval. Príznaky môžu zahŕňať: začervenanie, svrbenie, opuch, teplo, modriny (ktoré môžu zahŕňať zmenu sfarbenia kože alebo nahromadenie krvi pod kožou).

Menej časté vedľajšie účinky

Môžu postihovať **menej ako 1 zo 100** osôb:

- pokus o samovraždu a samovražedné myšlienky (najmä u pacientov, ktorí už v minulosti mali depresiu alebo psychické zdravotné problémy)
- alergická reakcia (*precitlivenosť*)
- žihľavka (*urtikária*)
- opuch, ktorý niekedy postihuje tvár alebo ústa (*angioedém*), čo spôsobuje ťažkosti s dýchaním
- pocit ospalosti (*somnolencia*)
- pocit točenia hlavy počas podávania injekcie alebo po jej podaní. To môže viesť k mdlobám.
- poškodenie pečene (prejavy môžu zahŕňať zožltnutie kože a očných bielok, stratu chuti do jedla, svrbenie, citlivosť brucha na dotyk, svetlo sfarbenú stolicu alebo nezvyčajne tmavý moč)
- zmeny výsledkov krvných vyšetrení pečene (zvýšenie hladiny *transamináz* alebo zvýšenie hladiny *bilirubínu*)
- reakcie v mieste podania injekcie. V klinických štúdiách bola väčšina z nich všeobecne mierna až stredne závažná a v priebehu času sa ich výskyt znižoval. Príznaky môžu zahŕňať: znečítlenie, mierne krvácanie, absces (nahromadenie hnisu) alebo celulitídu (teplo, opuch alebo začervenanie).

Ďalšie vedľajšie účinky, ktoré sa môžu zistiť krvnými vyšetreniami

- zvýšenie hladiny lipázy (látka tvorená podžalúdkovou žľazou).

Ďalšie možné vedľajšie účinky

U ľudí, u ktorých je infekcia HIV liečená Vocabriou a rilpivirínom, sa môžu vyskytnúť ďalšie vedľajšie účinky.

Pankreatitída

Ak sa u vás objaví silná bolesť brucha, môže byť spôsobená zápalom podžalúdkovej žľazy (pankreatitídou).

➔ **Povedzte to svojmu lekárovi**, najmä ak sa bolesť rozširuje alebo zhoršuje.

Príznaky infekcie a zápalu

Ľudia s pokročilou infekciou HIV (AIDS) majú oslabený imunitný systém a sú náchylnejší na vznik závažných infekcií (*oportúnnych infekcií*). Po začatí liečby imunitný systém zosilnie, a tak telo začne bojovať proti infekciám.

Môžu sa objaviť príznaky infekcie a zápalu, ktoré sú spôsobené:

- buď znovuvzplanutím predchádzajúcich, skrytých infekcií, proti ktorým telo bojuje,
- alebo tým, že imunitný systém napáda zdravé telesné tkanivá (*autoimunitné poruchy*).

Príznaky autoimunitných porúch sa môžu objaviť mnoho mesiacov po tom, ako začnete užívať liek na liečbu infekcie HIV.

Príznaky môžu zahŕňať:

- **svalovú slabosť** a/alebo **bolesť svalov**
- **bolesť kĺbov** alebo **opuch kĺbov**
- **slabosť** začínajúcu sa v rukách a nohách a postupujúcu smerom k trupu tela
- **palpitácie** (rýchly alebo nepravidelný tlkot srdca) alebo **tras**
- **hyperaktivitu** (nadmerný nepokoj a nadmernú pohyblivosť).

Ak sa u vás vyskytnú akékoľvek príznaky infekcie:

➔ **ihneď to povedzte svojmu lekárovi.** Neužívajte iné lieky proti infekcii, pokiaľ vám to váš lekár neodporučí.

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo zdravotnú sestru.

To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii.

Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Vocabriu

Tento liek uchováajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na označení obalu a škatuľke po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Neuchováajte v mrazničke.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Vocabria obsahuje

- Liečivo je kabotegravir.

Každá injekčná liekovka obsahuje 600 mg kabotegraviru v 3 ml.

Ďalšie zložky sú:

manitol (E421)

polysorbát 20 (E432)

makrogol (E1521)

voda na injekcie

Ako vyzerá Vocabria a obsah balenia

Injekčná suspenzia s predĺženým uvoľňovaním kabotegraviru sa dodáva v hnedej sklenenej injekčnej liekovke s gumovou zátkou. Balenie obsahuje aj 1 injekčnú striekačku, 1 nástavec na injekčnú liekovku a 1 injekčnú ihlu.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

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

Výrobca

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

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

ViiV Healthcare BV
Tel: + 370 80000334

България

ViiV Healthcare BV
Тел.: + 359 80018205

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

ViiV Healthcare BV
Tel.: + 36 80088309

Danmark

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

Malta

ViiV Healthcare BV
Tel: + 356 80065004

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

ViiV Healthcare BV
Tel: + 372 8002640

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

es-ci@viivhealthcare.com

France

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

Hrvatska

ViiV Healthcare BV
Tel: + 385 800787089

Ireland

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

Ísland

Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

ViiV Healthcare BV
Τηλ: + 357 80070017

Latvija

ViiV Healthcare BV
Tel: + 371 80205045

Portugal

VIIIVHIV 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

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v {MM/RRRR}

Ďalšie zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<https://www.ema.europa.eu>.

Nasledujúca informácia je určená len pre zdravotníckych pracovníkov:

Vocabria 3 ml injekcia - Pokyny na použitie:

Prehľad

Kompletná dávka vyžaduje dve injekcie: **VOCABRIE a rilpivirínu**

3 ml kabotegraviru a 3 ml rilpivirínu.

Kabotegravir a rilpivirín sú suspenzie, ktoré nevyžadujú ďalšie riedenie ani rekonštitúciu. Kroky na prípravu oboch liekov sú rovnaké. Počas prípravy injekčnej suspenzie dôsledne dodržiavajte tieto pokyny, aby nedošlo k vytečeniu suspenzie.

Kabotegravir a rilpivirín sú určené iba na intramuskulárne použitie. Obe injekcie sa musia podať do gluteálnej oblasti.

Poznámka: Odporúča sa ventrogluteálna oblasť. **Poradie ich podania nie je dôležité.**



Informácie týkajúce sa uchovávania

Neuchovávajte v mrazničke.

Vaše balenie obsahuje

- 1 injekčnú liekovku s kabotegravirom
- 1 nástavec na injekčnú liekovku
- 1 injekčnú striekačku
- 1 injekčnú ihlu (0,65 mm, 38 mm [veľkosť 23G, 1,5 palca])

Zohľadnite telesnú konštitúciu pacienta a vyberte dĺžku injekčnej ihly, ktorá je z medicínskeho hľadiska vhodná.

Injekčná liekovka s kabotegravirom

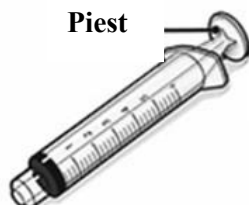


**Viečko
injekčnej
liekovky**
(gumová zátka
pod viečkom)

Nástavec na injekčnú liekovku



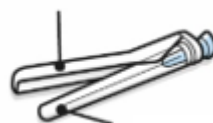
Injekčná striekačka



Piest

Injekčná ihla

Ochranný kryt ihly



Vrchnák ihly

Budete tiež potrebovať

- Nesterilné rukavice
 - 2 tampóny napustené alkoholom
 - 2 gázové štvorce
 - Vhodnú nádobu na ostré predmety
- Predtým ako začnete, uistite sa, že máte na dosah balenie s rilpivirínom.

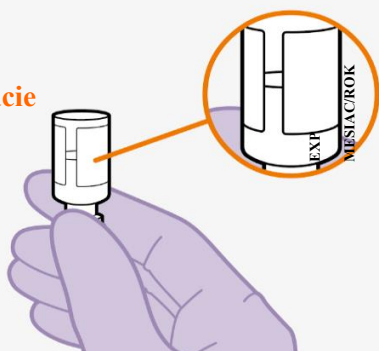
+ 1 balenie s 3 ml rilpivirínu



Príprava

1. Skontrolujte injekčnú liekovku

Skontrolujte
dátum expirácie
a liek



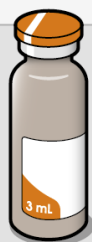
- Skontrolujte, či neuplynul dátum expirácie.
- Ihneď skontrolujte injekčnú liekovku. Ak v suspenzii vidíte cudzorodé častice, nepoužite ju.

Poznámka: Injekčná liekovka s kabotegravirom je vyrobená zo skla s nádychom do hneda. Ak uplynul dátum expirácie, liek **nepoužite**.

2. Počkejte 15 minút

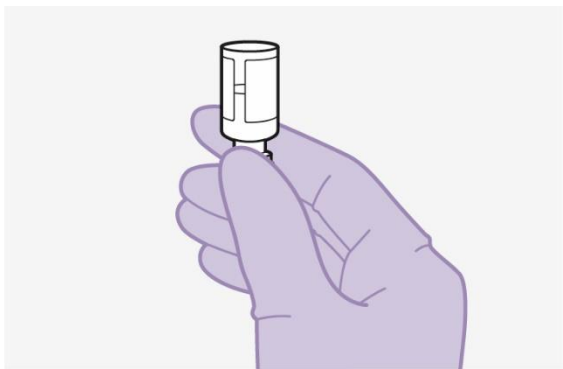
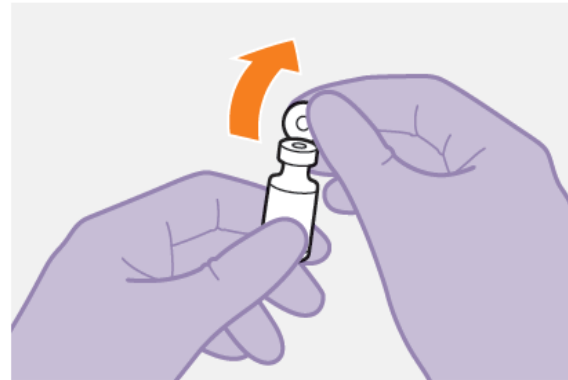


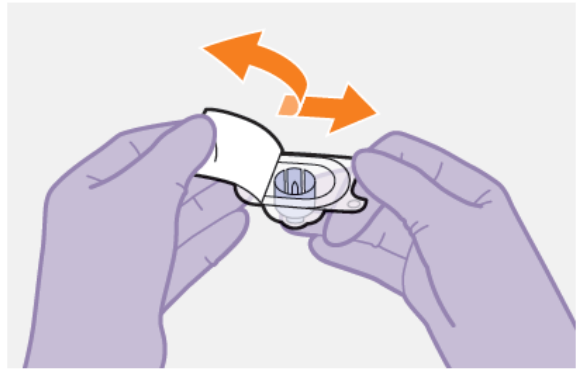
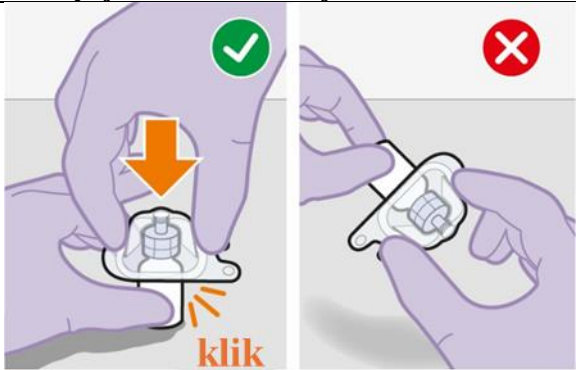
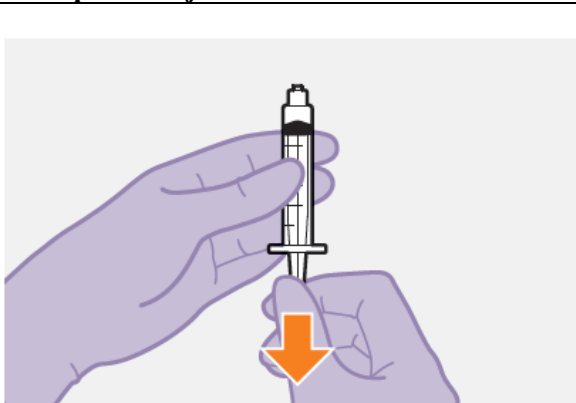
Počkejte 15 minút

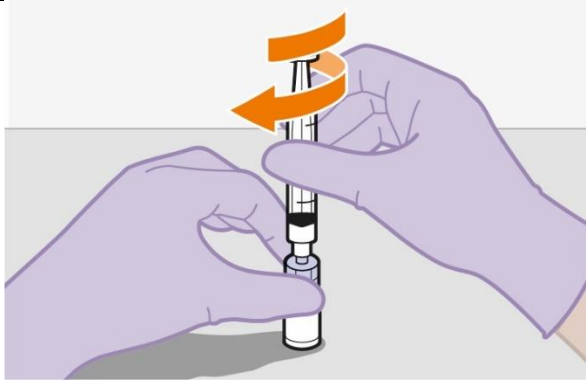
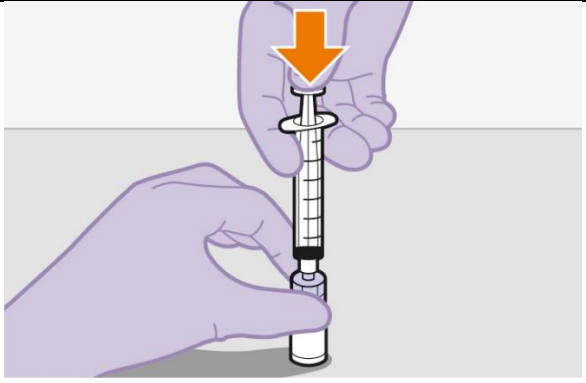
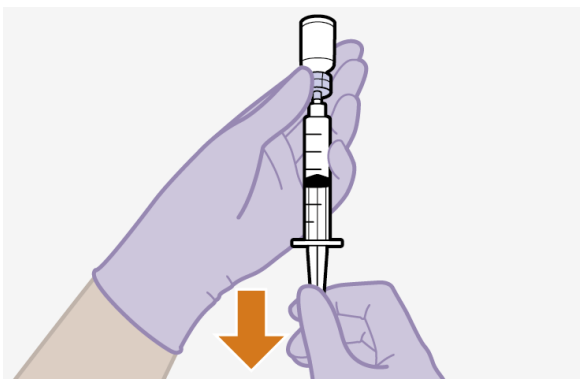


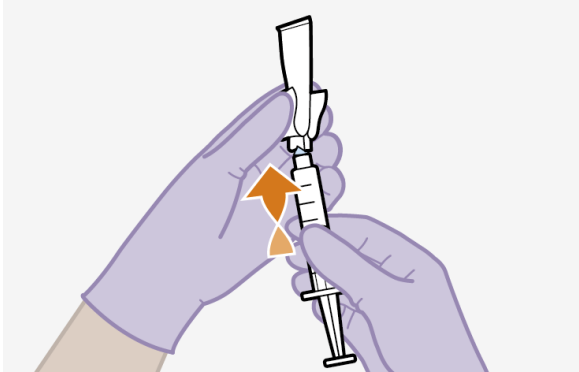
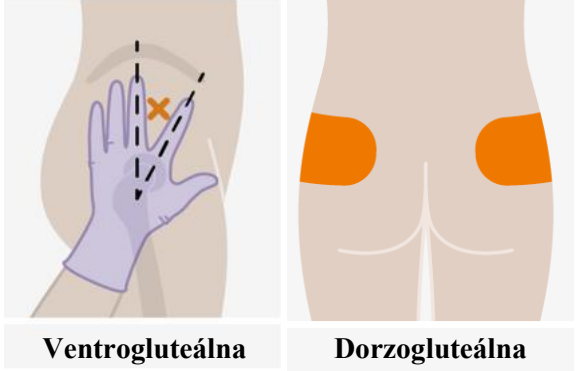
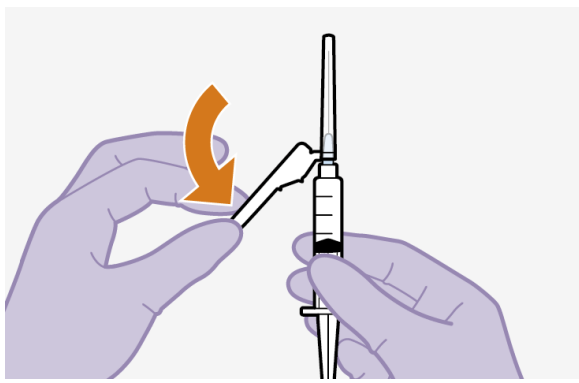
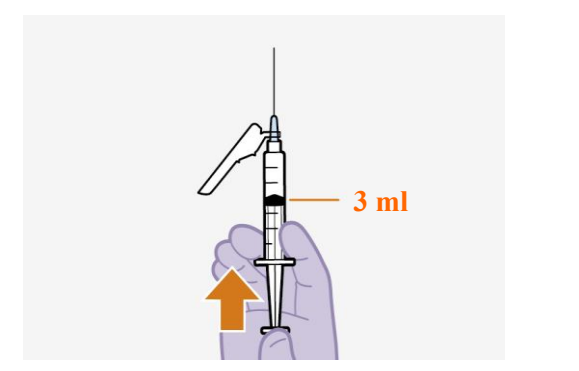
- Ak je balenie uchovávané v chladničke, vyberte ho z nej a počkejte aspoň 15 minút predtým, ako budete pripravený podať injekciu, aby liek mohol dosiahnuť izbovú teplotu.

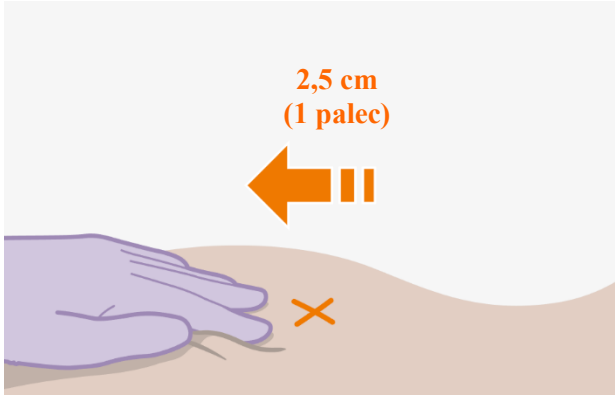
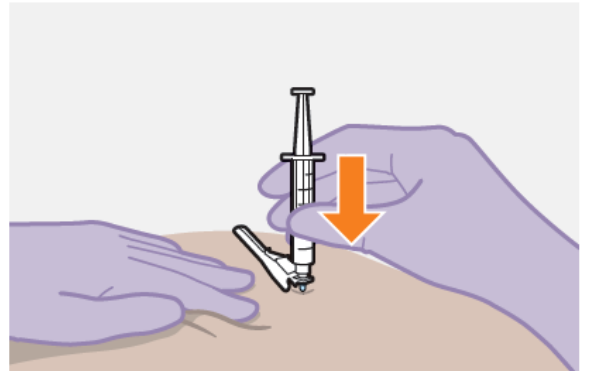
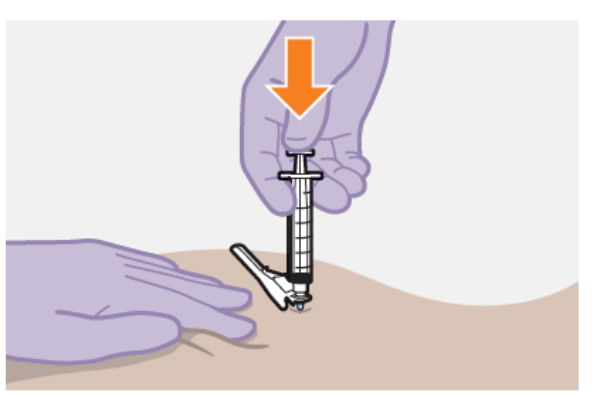
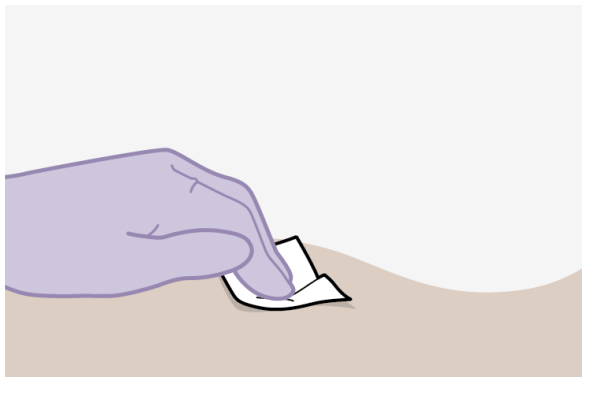
3. Dôkladne pretrepte

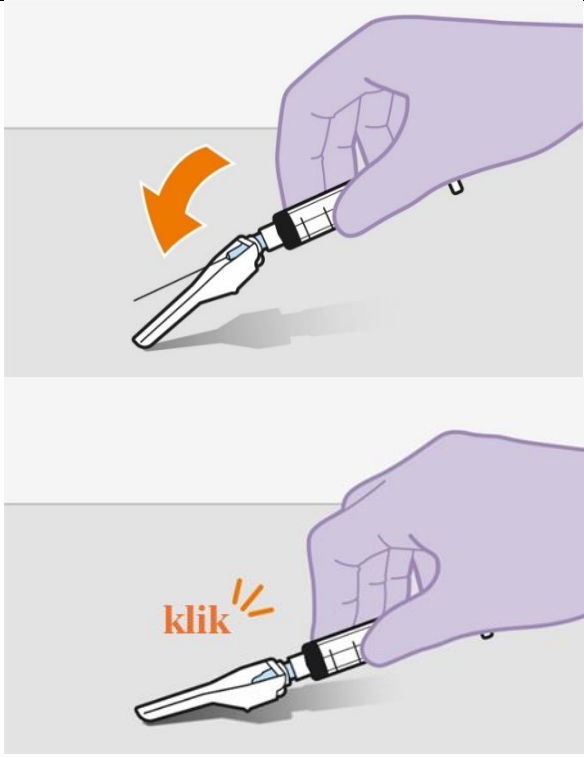
	• Injekčnú liekovku pevne uchopíte a silno ňou traste celých 10 sekúnd, ako je zobrazené.
4. Skontrolujte suspenziu	
	• Prevráťte injekčnú liekovku hore dnom a skontrolujte resuspendovaný liek. Má mať vzhľad homogénnej suspenzie. Ak suspenzia nie je homogénna, injekčnou liekovkou znovu traste. • Prítomnosť malých vzduchových bubliniek je normálna. Poznámka: Poradie prípravy injekčných liekoviek nie je dôležité.
5. Odstráňte viečko z injekčnej liekovky	
	• Odstráňte viečko z injekčnej liekovky. • Očistite gumovú zátku tampónom napusteným alkoholom. Nedovoľte, aby sa čokoľvek dotklo gumovej zátky po jej očistení.
6. Otvorte obal nástavca na injekčnú liekovku	

	• Odlúpnite papierovú kryciu vrstvu z obalu nástavca na injekčnú liekovku. Poznámka: Nástavec nevyberajte z obalu pre ďalší krok. Nástavec z obalu nevypadne pri otočení obalu hore dnom.
7. Pripojte nástavec na injekčnú liekovku	
	• Položte injekčnú liekovku na rovný povrch. • Zatlačte nástavec priamo na injekčnú liekovku, ako je zobrazené. • Nástavec na injekčnú liekovku by mal kliknutím bezpečne zapadnúť na miesto.
8. Zložte obal	
	• Zložte obal z nástavca injekčnej liekovky, ako je zobrazené.
9. Pripravte injekčnú striekačku	
	• Vyberte injekčnú striekačku z obalu. • Natiahnite 1 ml vzduchu do injekčnej striekačky. To neskôr uľahčí natiahnutie tekutiny.
10. Pripojte injekčnú striekačku	

	• Pevne uchopíte nástavec na injekčnú liekovku a injekčnú liekovku, ako je zobrazené. • Naskrutkujete injekčnú striekačku nadoraz na nástavec na injekčnú liekovku.
11. Zatlačte piest	• Zatlačte piest úplne nadol, aby ste vytlačili vzduch do injekčnej liekovky.
	
12. Pomaly natiahnite dávku	• Prevráťte injekčnú striekačku a injekčnú liekovku a do injekčnej striekačky pomaly natiahnite toľko tekutiny, koľko je možné. Objem tekutiny môže byť väčší, ako je objem dávky. Poznámka: Držte injekčnú striekačku vo zvislej polohe, aby ste zabránili vytečeniu suspenzie.
	
13. Odskrutkujte injekčnú striekačku	• Pevne držte piest injekčnej striekačky na mieste, ako je zobrazené, aby ste predišli vytečeniu suspenzie. Je normálne pociťiť určitý protitlak. • Odskrutkujte injekčnú striekačku z nástavca na injekčnú liekovku, pričom držte nástavec na injekčnú liekovku, ako je zobrazené. Poznámka: Skontrolujte, či je suspenzia kabotegraviru homogénna a biela až svetloružová.
	
14. Pripojte ihlu	

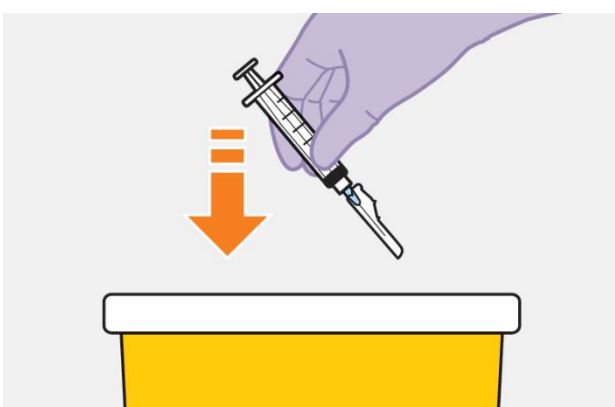
	• Čiastočne roztvorte obal ihly tak, aby ste odkryli spodnú časť ihly. • Držte injekčnú striekačku vo zvislej polohe, pootočením pevne nasadíte striekačku na ihlu. • Odstráňte obal z ihly.
Injekcia	
15. Pripravte miesto podania injekcie	
	Injekcie sa musia podať do gluteálneho svalu. Na podanie injekcie si vyberte jednu z týchto oblastí: • ventrogluteálnu (odporúčaná) • dorzogluteálnu (horný vonkajší kvadrant) Poznámka: Injekcia sa môže podať len intramuskulárne do gluteálneho svalu. Nepodajte injekciu intravenózne.
16. Odstráňte vrchnák	
	• Odklopte ochranný kryt ihly smerom od injekčnej ihly. • Potiahnutím odstráňte vrchnák z injekčnej ihly.
17. Odstráňte nadbytočnú tekutinu	
	• Držte injekčnú striekačku s injekčnou ihlou smerujúcou nahor. Zatlačte piest po rysku označujúcu 3 ml dávku, aby ste odstránili nadbytočnú tekutinu a akékoľvek vzduchové bublinky. Poznámka: Očistite miesto podania injekcie tampónom napusteným alkoholom. Nechajte kožu uschnúť na vzduchu predtým, ako budete pokračovať.
18. Natiahnite kožu	

	Podajte injekciu metódou Z - traktu, aby sa minimalizovalo vytečenie lieku z miesta vpichu. • Pevne potiahnite kožu pokrývajúcu miesto podania injekcie tak, aby ste ju posunuli asi 2,5 cm (1 palec) od miesta vpichu. • Držte ju v tejto polohe pre podanie injekcie.
19. Zaved'te ihlu	
	• Zaved'te ihlu v celej dĺžke alebo dostatočne hlboko, aby dosiahla sval.
20. Vpichnete dávku	
	• Stále držte kožu natiahnutú – pomaly zatlačte piest až úplne nadol. • Uistite sa, že injekčná striekačka je prázdna. • Vytiahnite ihlu a ihneď pustite natiahnutú kožu.
21. Skontrolujte miesto podania injekcie	
	• Na miesto podania injekcie pritlačte gázový štvorec. • Ak sa vyskytne krvácanie, môže sa použiť malá náplast'. Miesto podania injekcie nemasírujte.
22. Zaistite ihlu	

	• Zaistíte ihlu v ochrannom kryte. • Ochranný kryt ihly jemne zatlačíte oproti tvrdému povrchu tak, aby sa v správnej polohe zablokoval. • Keď sa ochranný kryt ihly zablokuje, začujete kliknutie.
---	---

Po injekcii

23. Bezpečne zlikvidujte

	• Zlikvidujte použité injekčné ihly, injekčné striekačky, injekčné liekovky a nástavce na injekčné liekovky v súlade s miestnymi zdravotnými a bezpečnostnými predpismi.
---	--

Zopakujte uvedený postup pri 2. lieku

	Ak ste ešte nepodali injekcie oboch liekov, vykonajte kroky na prípravu a podanie injekcie aj pri rilpiviríne, ktorý má k dispozícii vlastný návod na použitie.
---	--

Otázky a odpovede

1. Ako dlho môže liek zostať v injekčnej striekačke?

Z mikrobiologického hľadiska sa po natiahnutí suspenzie do injekčnej striekačky má injekcia použiť ihneď.

Chemická a fyzikálna stabilita lieku pripraveného na použitie je preukázaná na 2 hodiny pri teplote 25 °C.

2. Prečo je potrebné vstreknúť vzduch do injekčnej liekovky?

Vstreknutie 1 ml vzduchu do injekčnej liekovky uľahčí natiehnutie dávky do injekčnej striekačky.

Bez vzduchu môže trochu tekutiny mimovoľne vtiect' späť do injekčnej liekovky, v dôsledku čoho bude v injekčnej striekačke menej tekutiny, ako má byť.

3. Záleží na poradí, v akom lieky podám?

Nie, poradie nie je dôležité.

4. Ak je balenie uchovávané v chladničke, je bezpečné zohriať injekčnú liekovku na izbovú teplotu rýchlejším spôsobom?

Najlepšie je nechať injekčnú liekovku dosiahnuť izbovú teplotu prirodzeným spôsobom. Môžete však použiť teplo svojich rúk na urýchlenie zohriatia.

Nepoužívajte žiadne ďalšie spôsoby zohrievania.

5. Prečo sa odporúča podanie do ventrogluteálnej oblasti?

Podanie do ventrogluteálnej oblasti, do stredného sedacieho svalu, sa odporúča, pretože sa nachádza mimo hlavných nervov a ciev. Podanie do dorzogluteálnej oblasti, do veľkého sedacieho svalu, je prijateľné, ak ho zdravotnícky pracovník uprednostňuje. Injekcia sa nemá podať do žiadnej inej oblasti.

Písomná informácia pre používateľa

Vocabria 30 mg filmom obalené tablety kabotegravir

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Môžete prispieť tým, že nahlásite akékoľvek vedľajšie účinky, ak sa u vás vyskytnú. Informácie o tom ako hlásiť vedľajšie účinky, nájdete na konci časti 4.

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Vocabria a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Vocabriu
3. Ako užívať Vocabriu
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Vocabriu
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Vocabria a na čo sa používa

Vocabria v tabletovej forme (ďalej len „tablety Vocabrie“) obsahuje účinnú látku kabotegravir. Kabotegravir patrí do skupiny antiretrovirových liekov nazývaných *inhibitory integrázy (INI)*.

Tablety Vocabrie sa používajú na liečbu infekcie spôsobenej vírusom HIV (vírusom ľudskej imunitnej nedostatočnosti) u dospelých a dospelievajúcich (vo veku najmenej 12 rokov a vážiach najmenej 35 kg), ktorí užívajú aj ďalší antiretrovirový liek nazývaný rilpivirín a ktorých infekcia vírusom HIV-1 je pod kontrolou.

Tablety Vocabrie infekciu HIV nevyliečia; udržiavajú množstvo vírusu v tele na nízkej úrovni. To pomáha zachovávať počet CD4 buniek v krvi. CD4 bunky sú typom bielych krviniek, ktoré sú pre telo dôležité tým, že mu pomáhajú bojovať proti infekcii.

Váš lekár vám dá pokyn, aby ste tablety Vocabrie užívali predtým, ako vám bude po prvýkrát podaná Vocabria v injekčnej forme.

Keď vám bude podávaná Vocabria v injekčnej forme, ale nebudete sa môcť dostať na podanie injekcie, váš lekár vám tiež môže odporučiť, aby ste namiesto vynechanej injekcie užívali tablety Vocabrie, až pokiaľ vám znovu nebude môcť byť podaná injekcia.

Na liečbu infekcie HIV sa tablety Vocabrie vždy užívajú v kombinácii s tabletami ďalšieho antiretrovirového lieku nazývaného *rilpivirín*. Informácie o tomto ďalšom lieku nájdete v písomnej informácii pre používateľa pre rilpivirín. Tablety Vocabrie a tablety rilpivirínu nahradia antiretrovirové lieky, ktoré užívate v súčasnosti.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Vocabriu

Neužívajte tablety Vocabrie:

- ak sa u vás niekedy objavila závažná kožná vyrážka, odlupovanie kože, pľuzgiere a/alebo vredy (bolestivé miesta) v ústach.
- ak ste **alergický** (*precitlivený*) na kabotegravir alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).
- ak užívate ktorýkoľvek z týchto liekov, pretože môžu ovplyvniť spôsob, akým Vocabria účinkuje:
 - **karbamazepín, oxkarbazepín, fenytoín, fenobarbital** (lieky na liečbu epilepsie a na prevenciu (zabránenie vzniku) záchvatov).
 - **rifampicín** alebo **rifapentín** (lieky na liečbu niektorých bakteriálnych infekcií, napríklad tuberkulózy).

➔ Ak si myslíte, že sa vás to týka, **povedzte to svojmu lekárovi**.

Upozornenia a opatrenia

Závažná kožná reakcia:

V súvislosti s Vocabriou boli veľmi zriedkavo hlásené závažné kožné reakcie Stevensov-Johnsonov syndróm a toxická epidermálna nekrolýza. Ak spozorujete akýkoľvek z príznakov súvisiacich s týmito závažnými kožnými reakciami, prestaňte užívať Vocabriu a okamžite vyhľadajte lekársku pomoc.

➔ **Prečítajte si informácie** v časti 4 tejto písomnej informácie („Možné vedľajšie účinky“).

Alergická reakcia

Vocabria obsahuje kabotegravir, čo je inhibítor integrázy. Inhibítory integrázy vrátane kabotegraviru môžu spôsobiť závažnú alergickú reakciu známu ako *reakcia z precitlivenosti*. Potrebujete poznať dôležité prejavy a príznaky, aby ste si na ne mohli dávať pozor počas užívania Vocabrie.

➔ **Prečítajte si informácie** uvedené v časti 4 tejto písomnej informácie.

Problémy s pečeňou vrátane hepatitídy B a/alebo C

Ak máte alebo ste mali problémy s pečeňou vrátane hepatitídy B a/alebo C, povedzte to svojmu lekárovi. Váš lekár môže zhodnotiť závažnosť vášho ochorenia pečene predtým, ako rozhodne, či môžete užívať Vocabriu.

Dávajte si pozor na dôležité príznaky

U niektorých ľudí, ktorí užívajú lieky proti infekcii HIV, vzniknú ďalšie stavy, ktoré môžu byť závažné. Potrebujete poznať dôležité prejavy a príznaky, aby ste si na ne mohli dávať pozor počas užívania Vocabrie. Medzi ne patria:

- príznaky infekcie
- príznaky poškodenia pečene.

➔ **Prečítajte si informácie** v časti 4 tejto písomnej informácie („Možné vedľajšie účinky“).

Ak sa u vás vyskytnú príznaky infekcie alebo poškodenia pečene:

➔ **ihneď to povedzte svojmu lekárovi**. Neužívajte iné lieky proti infekcii, pokiaľ vám to váš lekár neodporučí.

Deti a dospievajúci

Tento liek nie je určený na použitie u detí mladších ako 12 rokov alebo dospievajúcich vážiach menej ako 35 kg, pretože u týchto pacientov nebol skúmaný.

Iné lieky a tablety Vocabrie

Ak teraz užívate alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky vrátane liekov, ktoré ste si kúpili bez lekárskeho predpisu, povedzte to svojmu lekárovi.

Vocabria sa nesmie užívať s niektorými ďalšími liekmi (pozri „Neužívajte tablety Vocabrie“ na začiatku časti 2).

Niektoré lieky môžu ovplyvniť spôsob, akým Vocabria účinkuje, alebo môžu zvýšiť pravdepodobnosť vzniku **vedľajších účinkov**. Vocabria môže taktiež ovplyvniť spôsob, akým účinkujú niektoré ďalšie lieky.

Ak užívate ktorýkoľvek z liekov uvedených v nasledujúcom zozname, **povedzte to svojmu lekárovi**:

- **lieky nazývané antacidá na liečbu poruchy trávenia a pálenia záhy**. Antacidá môžu brániť tomu, aby sa liečivo obsiahnuté v tabletách Vocabrie vstrebávalo v tele. **Neužívajte tieto lieky** v priebehu 2 hodín pred užitím Vocabrie alebo aspoň 4 hodiny po jej užití.
- **rifabutín** (na liečbu niektorých bakteriálnych infekcií, napríklad tuberkulózy).

➔ Ak užívate niektorý z uvedených liekov, **povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi**. Váš lekár môže rozhodnúť, že potrebujete dodatočné vyšetrenia.

Tehotenstvo a dojčenie

Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť:

➔ **porad'te sa so svojim lekárom** predtým, ako začnete užívať Vocabriu.

Tehotenstvo

- **Vocabria sa neodporúča počas tehotenstva**. V prípade potreby váš lekár zváži, aký prínos má liečba Vocabriou počas tehotenstva pre vás oproti riziku pre vaše dieťa. Ak plánujete otehotnieť, **vopred sa o tom porozprávajte so svojim lekárom**.
- Ak otehotníte, neprestaňte užívať Vocabriu bez toho, že by ste sa o tom poradili so svojim lekárom.

Dojčenie

Dojčenie **sa neodporúča** u žien žijúcich s HIV, pretože infekcia HIV sa môže materským mliekom preniesť na dieťa.

Nie je známe, či zložky obsiahnuté v tabletách Vocabrie môžu prejsť do materského mlieka.

Ak dojčíte alebo uvažujete o dojčení, **čo najskôr sa o tom porozprávajte so svojim lekárom**.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Vocabria u vás môže vyvolať závraty a môže mať ďalšie vedľajšie účinky, ktoré znižujú pozornosť.

➔ **Neved'te vozidlá ani neobsluhujte stroje**, pokiaľ si nie ste istý, že na vás takto nepôsobí.

Dôležité informácie o niektorých zložkách Vocabrie

Ak vám váš lekár povedal, že neznášate niektoré cukry, kontaktujte svojho lekára pred užitím tohto lieku.

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej tablete, to je v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

3. Ako užívať Vocabriu

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár. Ak si nie ste ničím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Tablety Vocabrie sa vždy musia užívať s ďalším liekom proti infekcii HIV (s tabletami rilpivirínu). Musíte tiež pozorne dodržiavať pokyny týkajúce sa rilpivirínu. Písomnú informáciu nájdete v škatuľke s rilpivirínom.

Dávkovacia schéma pre tablety Vocabrie, po ktorých nasleduje podávanie injekcií raz za mesiac

Aký liek	Kedy		
	Počas 1. mesiaca (aspoň 28 dní)	V 2. mesiaci po jednom mesiaci užívania tablet	Od 3. mesiaca
Vocabria	30 mg tableta jedenkrát denne	600 mg injekcia	400 mg injekcia raz za mesiac
Rilpivirín	25 mg tableta jedenkrát denne	900 mg injekcia	600 mg injekcia raz za mesiac

Dávkovacia schéma pre tablety Vocabrie, po ktorých nasleduje podávanie injekcií raz za dva mesiace

Aký liek	Kedy		
	1. mesiac (aspoň 28 dní)	V 2. mesiaci a v 3. mesiaci po jednom mesiaci užívania tablet	Od 5. mesiaca
Vocabria	30 mg tableta jedenkrát denne	600 mg injekcia	600 mg injekcia raz za dva mesiace
Rilpivirín	25 mg tableta jedenkrát denne	900 mg injekcia	900 mg injekcia raz za dva mesiace

- **Ked' po prvýkrát začnete liečbu** Vocabriou, vy a váš lekár sa môžete rozhodnúť, či začnete liečbu tabletami Vocabrie alebo začnete liečbu priamo injekciami Vocabrie: Ak sa rozhodnete začať liečbu tabletami, váš lekár vám povie:
 - aby ste užívali jednu 30 mg tabletu Vocabrie a jednu 25 mg tabletu rilpivirínu jedenkrát denne približne **jeden mesiac**.
 - potom vám budú podávané **injekcie raz za mesiac alebo raz za dva mesiace**.

Prvý mesiac liečby tabletami Vocabrie a rilpivirínu sa nazýva **fáza úvodnej perorálnej liečby**. Umožňuje lekárovi posúdiť, či je vhodné pristúpiť k podávaniu injekcií.

Ako užívať tablety

Tablety Vocabrie sa majú prehltnúť a zapíť malým množstvom vody.

Vocabria sa môže užívať s jedlom alebo bez jedla. Ked' sa však Vocabria užíva v rovnakom čase ako rilpivirín, tablety obidvoch liekov sa majú užívať s jedlom.

Ak sa nemôžete dostať na podanie injekcie Vocabrie

Ak sa nemôžete dostať na podanie injekcie Vocabrie, váš lekár vám môže odporučiť, aby ste namiesto vynechanej injekcie užívali tablety Vocabrie alebo iný liek na liečbu HIV, až pokým vám znovu nebude môcť byť podaná injekcia.

Antacidá

Antacidá, na liečbu **poruchy trávenia** a **pálenia záhy**, môžu brániť vstrebávaniu tablet Vocabrie v tele a znižovať účinnosť Vocabrie.

Neužívajte antacidum v priebehu 2 hodín pred užitím tablety Vocabrie alebo aspoň 4 hodiny po jej užití. Požiadajte vášho lekára o ďalšiu radu týkajúcu sa užívania liekov, ktoré znižujú množstvo žalúdočnej kyseliny (antacid), s tabletami Vocabrie.

Ak užijete viac Vocabrie, ako máte

Ak užijete priveľa tabliet Vocabrie, **požiadajte o radu svojho lekára alebo lekárnika**. Ak je to možné, ukážte mu fľašku s tabletami Vocabrie.

Ak zabudnete užiť Vocabriu

Ak si na užitie tablety Vocabrie spomeniete do 12 hodín od zvyčajného času jej užitia, zabudnutú tabletu užite čo najskôr, ako je to možné. Ak si na užitie tablety Vocabrie spomeniete po 12 hodinách od zvyčajného času jej užitia, zabudnutú dávku vynechajte a užite až ďalšiu dávku vo zvyčajnom čase.

➔ **Neužívajte dvojnásobnú dávku**, aby ste nahradili vynechanú tabletu.

Ak budete vracať po menej ako 4 hodinách od užitia Vocabrie, užite dodatočnú tabletu. Ak budete vracať po viac ako 4 hodinách od užitia Vocabrie, nie je potrebné, aby ste užili dodatočnú dávku a užite až ďalšiu dávku vo zvyčajnom čase.

Neprestaňte užívať Vocabriu bez odporúčania vášho lekára

Vocabriu užívajte tak dlho, ako vám to odporučil váš lekár. Neprestaňte ju užívať, pokiaľ vám to váš lekár neodporučí.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Ak spozorujete akýkoľvek z nasledujúcich príznakov, **prestaňte užívať Vocabriu a okamžite vyhľadajte lekársku pomoc**:

- červenkasté nevystupujúce terčovité alebo okrúhle fľaky na trupe, často s pľuzgiermi v strede, odlupujúca sa koža, vredy v ústach, hrdle, nose, na pohlavných orgánoch a očiach. Týmto závažným kožným vyrážkam môže prechádzať horúčka a príznaky podobné chrípke (Stevensov-Johnsonov syndróm, toxická epidermálna nekrolýza). Tieto závažné kožné reakcie sú veľmi zriedkavé (môžu postihovať **menej ako 1 z 10 000** osôb).

Alergické reakcie

Vocabria obsahuje kabotegravir, čo je inhibítor integrázy. Inhibítory integrázy vrátane kabotegraviru môžu spôsobiť závažnú alergickú reakciu známu ako reakcia z precitlivenosti. Tieto reakcie z precitlivenosti sú menej časté (môžu postihovať **menej ako 1 zo 100** osôb).

Ak sa u vás vyskytne ktorýkoľvek z nasledujúcich príznakov:

- kožná reakcia (*vyrážka, žihľavka*)
- vysoká teplota (*horúčka*)
- nedostatok energie (*únava*)
- opuch, ktorý niekedy postihuje tvár alebo ústa (*angioedém*), čo spôsobuje ťažkosti s dýchaním
- bolesť svalov alebo kĺbov

➔ **okamžite vyhľadajte lekára**. Váš lekár môže rozhodnúť, že vám urobí vyšetrenia pečene, obličiek alebo krvi a môže vám povedať, aby ste prestali užívať Vocabriu.

Veľmi časté vedľajšie účinky

Môžu postihovať **viac ako 1 z 10** osôb:

- bolesť hlavy
- pocit horúčavy (*pyrexia*).

Časté vedľajšie účinky

Môžu postihovať **menej ako 1 z 10** osôb:

- depresia
- úzkosť
- nezvyčajné sny
- ťažkosti so zaspávaním (*insomnia*)
- závraty
- pocit na vracanie (*nauzea*)
- vracanie
- bolesť brucha (*abdominálna bolesť*)
- vetry (*flatulencia*)
- hnačka
- vyrážka
- bolesť svalov (*myalgia*)
- nedostatok energie (*únava*)
- slabosť (*asténia*)
- celkový pocit choroby (*malátnosť*)
- prírastok telesnej hmotnosti.

Menej časté vedľajšie účinky

Môžu postihovať **menej ako 1 zo 100** osôb:

- pokus o samovraždu a samovražedné myšlienky (najmä u pacientov, ktorí už v minulosti mali depresiu alebo psychické zdravotné problémy)
- pocit ospalosti (*somnolencia*)
- alergická reakcia (*precitlivenosť*)
- žihľavka (*urtikária*)
- opuch, ktorý niekedy postihuje tvár alebo ústa (*angioedém*), čo spôsobuje ťažkosti s dýchaním
- poškodenie pečene (prejavy môžu zahŕňať zožltnutie kože a očných bielok, stratu chuti do jedla, svrbenie, citlivosť brucha na dotyk, svetlo sfarbenú stolicu alebo nezvyčajne tmavý moč)
- zmeny výsledkov krvných vyšetrení pečene (zvýšenie hladiny *transamináz* alebo zvýšenie hladiny *bilirubínu*).

Ďalšie vedľajšie účinky, ktoré sa môžu zistiť krvnými vyšetreniami

- zvýšenie hladiny lipázy (látka tvorená podžalúdkovou žľazou).

Ďalšie možné vedľajšie účinky

U ľudí, u ktorých je infekcia HIV liečená Vocabriou a rilpivirínom, sa môžu vyskytnúť ďalšie vedľajšie účinky.

Pankreatitída

Ak sa u vás objaví silná bolesť brucha, môže byť spôsobená zápalom podžalúdkovej žľazy (pankreatitídou).

➔ **Povedzte to svojmu lekárovi**, najmä ak sa bolesť rozširuje alebo zhoršuje.

Príznaky infekcie a zápalu

Ľudia s pokročilou infekciou HIV (AIDS) majú oslabený imunitný systém a sú náchylnejší na vznik závažných infekcií (*oportúnnych infekcií*). Po začatí liečby imunitný systém zosilnie, a tak telo začne bojovať proti infekciám.

Môžu sa objaviť príznaky infekcie a zápalu, ktoré sú spôsobené:

- buď znovuvzplanutím predchádzajúcich, skrytých infekcií, proti ktorým telo bojuje,
- alebo tým, že imunitný systém napáda zdravé telesné tkanivá (*autoimunitné poruchy*).

Príznaky autoimunitných porúch sa môžu objaviť mnoho mesiacov po tom, ako začnete užívať liek na liečbu infekcie HIV.

Príznaky môžu zahŕňať:

- **svalovú slabosť** a/alebo **bolesť svalov**
- **bolesť kĺbov** alebo **opuch kĺbov**
- **slabosť** začínajúcu sa v rukách a nohách a postupujúcu smerom k trupu tela
- **palpitácie** (rýchly alebo nepravidelný tlkot srdca) alebo **tras**
- **hyperaktivitu** (nadmerný nepokoj a nadmernú pohyblivosť).

Ak sa u vás vyskytnú akékoľvek príznaky infekcie a zápalu alebo ak spozorujete ktorýkoľvek z príznakov uvedených vyššie:

➔ **ihneď to povedzte svojmu lekárovi.** Neužívajte iné lieky proti infekcii, pokiaľ vám to váš lekár neodporučí.

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnik. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia** uvedené v [Prílohe V](#). Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Vocabriu

Tento liek uchovávať mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatulke a fľaške po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Vocabria obsahuje

Liečivo je kabotegravir. Každá tableta obsahuje 30 mg kabotegraviru.

Ďalšie zložky sú:

Jadro tablety

monohydrát laktózy
mikrokryštalická celulóza (E460)
hypromelóza (E464)
sodná soľ karboxymetylškrobu
stearát horečnatý

Obal tablety

hypromelóza (E464)
oxid titaničitý (E171)
makrogol (E1521)

Ako vyzerá Vocabria a obsah balenia

Filmom obalené tablety Vocabrie sú biele, oválne, filmom obalené tablety s označením „SV CTV“ na jednej strane.

Filmom obalené tablety sa dodávajú vo fľaškách uzavretých detským bezpečnostným uzáverom.

Každá fľaška obsahuje 30 filmom obalených tabliet.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

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

Výrobca

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

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

ViiV Healthcare BV
Tel: + 370 80000334

България

ViiV Healthcare BV
Тел.: + 359 80018205

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

ViiV Healthcare BV
Tel.: + 36 80088309

Danmark

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

Malta

ViiV Healthcare BV
Tel: + 356 80065004

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

ViiV Healthcare BV
Tel: + 372 8002640

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

es-ci@viivhealthcare.com

France

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

Hrvatska

ViiV Healthcare BV
Tel: + 385 800787089

Ireland

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

Ísland

Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

ViiV Healthcare BV
Τηλ: + 357 80070017

Latvija

ViiV Healthcare BV
Tel: + 371 80205045

Portugal

VIIHVIV HEALTHCARE, UNIPessoal, LDA
Tel: + 351 21 094 08 01
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

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v {MM/RRRR}

Ďalšie zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<https://www.ema.europa.eu>.