

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih.

1. IME ZDRAVILA

400 mg

Vocabria 400 mg suspenzija s podaljšanim sproščanjem za injiciranje

600 mg

Vocabria 600 mg suspenzija s podaljšanim sproščanjem za injiciranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

400 mg

Ena viala vsebuje 400 mg kabotegravirja v 2 ml.

600 mg

Ena viala vsebuje 600 mg kabotegravirja v 3 ml.

Pomožne snovi z znanim učinkom

400 mg

Ena viala vsebuje 40 mg polisorbata 20 (E432) v 2 ml.

600 mg

Ena viala vsebuje 60 mg polisorbata 20 (E432) v 3 ml.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

suspenzija s podaljšanim sproščanjem za injiciranje
Bela do svetlo roza suspenzija.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Vocabria injekcija je v kombinaciji z injekcijo rilpivirina indicirano za zdravljenje okužbe z virusom humane imunske pomanjkljivosti tipa 1 (HIV-1) pri odraslih in mladostnikih (starih najmanj 12 let in ki tehtajo vsaj 35 kg), ki imajo virološko supresijo (HIV-1 RNK < 50 kopij/ml) ob zdravljenju s stabilno protiretrovirusno shemo brez sedanjih ali preteklih dokazov virusne odpornosti in brez predhodnega virološkega neuspeha proti zdravilom iz razreda nenukleozidnih zaviralcev reverzne transkriptaze (NNRTI - non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors) in zaviralcev integraze (INI - integrase inhibitors) (glejte poglavja 4.2, 4.4 in 5.1).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravilo Vocabria smejo predpisovati samo zdravniki, ki imajo izkušnje z zdravljenjem okužb z virusom HIV.

Injiciranje mora vedno opraviti zdravstveni delavec.

Zdravilo Vocabria injekcija je indicirano za zdravljenje okužbe s HIV-1 v kombinaciji z injekcijo rilpivirina, zato je pri določanju odmerjanja treba upoštevati informacije o zdravilu za rilpivirin injekcijo.

Pred začetkom uporabe zdravila Vocabria morajo zdravstveni delavci natančno izbrati bolnike, ki se strinjajo s predpisanim režimom injiciranja in jih opozoriti na pomembnost upoštevanja načrtovanih obiskov za odmerjanje, kar pripomore k ohranjanju virusne supresije in zmanjšanju tveganja za virusni povratni odziv in potencialen razvoj odpornosti zaradi izpuščenih odmerkov.

Po prenehanju uporabe injekcij zdravila Vocabria in rilpivirina je nujno treba izbrati alternativno, popolnoma supresivno protiretrovirusno shemo najkasneje 1 mesec po zadnji injekciji zdravila Vocabria pri mesečnem odmerjanju in najkasneje 2 meseca po zadnji injekciji zdravila Vocabria pri odmerjanju enkrat na vsaka 2 meseca (glejte poglavje 4.4).

Zdravstveni delavec in bolnik se lahko odločita za uporabo tablet kabotegravirja kot uvaljalno peroralno zdravljenje pred uvedbo injekcij kabotegravirja za oceno prenašanja kabotegravirja (glejte preglednico 1) ali pa začneta takoj z injekcijami kabotegravirja (glejte preglednico 2 za priporočila za mesečno odmerjanje in preglednico 3 za priporočila za odmerjanje na vsaka 2 meseca).

Odmerjanje

Odrasli in mladostniki (stari najmanj 12 let in ki tehtajo vsaj 35 kg)

Uvajalno peroralno zdravljenje

Kadar se zdravilo uporablja za uvajalno peroralno zdravljenje, je treba približno en mesec (vsaj 28 dni) jemati kabotegravir skupaj s peroralnim rilpivirinom za oceno prenašanja kabotegravirja in rilpivirina (glejte poglavje 4.4). Eno 30 mg tableto kabotegravirja je treba vzeti skupaj z eno 25 mg tableto rilpivirina enkrat na dan. Kadar se jih vzame skupaj z rilpivirinom, je treba tablete kabotegravirja vzeti s hrano (glejte informacije o zdravilu za tablete kabotegravirja).

Preglednica 1 Odmerna shema za peroralno uvajalno zdravljenje

	PERORALNO UVAJALNO ZDRAVLJENJE
Zdravilo	En mesec (vsaj 28 dni), ki mu sledi nadaljevanje z začetno injekcijo^a
kabotegravir	30 mg enkrat na dan
rilpivirin	25 mg enkrat na dan

^aGlejte Preglednico 2 za mesečno shemo odmerjanja injekcij in Preglednico 3 za shemo odmerjanja na vsaka 2 meseca.

Mesečno odmerjanje

Začetna injekcija (600 mg, kar ustreza odmerku 3 ml)

Na zadnji dan trenutnega protivirusnega zdravljenja ali peroralnega uvajalnega zdravljenja je priporočen začetni odmerek zdravila Vocabria za injiciranje ena 600 mg intramuskularna injekcija. Injekciji zdravila Vocabria in rilpivirina je treba dati ob istem obisku na ločeni glutealni injekcijski mesti.

Nadaljevalna injekcija (400 mg, kar ustreza odmerku 2 ml)

Po začetni injekciji je nadaljevalni odmerek zdravila Vocabria za injiciranje ena 400 mg intramuskularna injekcija na mesec. Injekciji zdravila Vocabria in rilpivirina je treba dati ob istem obisku na ločeni glutealni injekcijski mesti. Bolniki lahko injekciji dobijo do 7 dni pred ali po datumu mesečne sheme injiciranja 400 mg odmerka.

Preglednica2**Priporočena mesečna intramuskularna odmerna shema**

	ZAČETNA INJEKCIJA	NADALJEVALNE INJEKCIJE
Zdravilo	Začnite z injiciranjem zadnji dan trenutne terapije ART ali peroralnega uvajalnega zdravljenja (če se uporablja)	En mesec po začetni injekciji in mesečno v nadaljevanju
zdravilo Vocabria	600 mg	400 mg
rilpivirin	900 mg	600 mg

Odmerjanje na vsaka 2 meseca

Začetne injekcije – v razmaku 1 meseca (600 mg)

Na zadnji dan trenutnega protivirusnega zdravljenja ali peroralnega uvajalnega zdravljenja je priporočena začetna injekcija zdravila Vocabria ena 600 mg intramuskularna injekcija.

En mesec pozneje je treba injicirati drugo intramuskularno injekcijo zdravila Vocabria 600 mg. Bolniki lahko dobijo drugo 600 mg začetno injekcijo do 7 dni pred ali po predvidenem datumu za prejem odmerka.

Injekciji zdravila Vocabria in rilpivirina je treba dati ob istem obisku na ločeni glutealni injekcijski mesti.

Nadaljevalne injekcije – v razmaku 2 mesecev (600 mg)

Po začetni injekciji je priporočeni nadaljevalni odmerek zdravila Vocabria ena 600 mg intramuskularna injekcija, injicirana vsaka 2 meseca. Injekciji zdravila Vocabria in rilpivirina je treba dati ob istem obisku na ločeni glutealni injekcijski mesti. Bolniki lahko injekciji dobijo do 7 dni pred ali po predvidenem datumu za prejem 600 mg injekcije na vsaka 2 meseca.

Preglednica 3 Priporočena intramuskularna odmerna shema na vsaka 2 meseca

	ZAČETNE INJEKCIJE	NADALJEVALNE INJEKCIJE
Zdravilo	Začnite z injiciranjem zadnji dan trenutne terapije ART ali peroralnega uvajalnega zdravljenja (če se uporablja). En mesec pozneje je treba dati drugo začetno injekcijo.	Dva meseca po zadnji začetni injekciji in vsaka 2 meseca v nadaljevanju
zdravilo Vocabria	600 mg	600 mg
rilpivirin	900 mg	900 mg

Priporočila glede odmerjanja pri prehodu z mesečne injekcije na injekcijo na vsaka 2 meseca

Bolniki, ki prehajajo z mesečne nadaljevalne injekcijske sheme na nadaljevalno injekcijsko shemo na vsaka 2 meseca, morajo prejeti eno 600 mg intramuskularno injekcijo kabotegravirja en mesec po zadnjem odmerku nadaljevalne 400 mg injekcije in nato prejemati 600 mg na vsaka 2 meseca.

Priporočila glede odmerjanja pri prehodu z injekcije na vsaka 2 meseca na mesečne injekcije

Bolniki, ki prehajajo z nadaljevalne injekcijske sheme na vsaka 2 meseca na mesečno nadaljevalno injekcijsko shemo, morajo prejeti eno 400 mg intramuskularno injekcijo kabotegravirja 2 meseca po zadnjem odmerku nadaljevalne 600 mg injekcije in nato prejemati 400 mg na mesec.

Izpuščeni odmerki

Bolnike, ki zamudijo načrtovan obisk za prejem injekcije, je treba ponovno klinično oceniti, da se zagotovi primerno nadaljevanje zdravljenja. Za priporočila glede odmerjanja po izpušeni injekciji glejte preglednici 4 in 5.

Izpuščena mesečna injekcija

Če bolnik namerava zamuditi načrtovan obisk za prejem injekcije za več kot 7 dni, se lahko kot nadomestilo za do 2 zaporedna mesečna obiska za prejem injekcije uvede peroralno zdravljenje (ena 30 mg tableta kabotegravirja in ena 25 mg tableta rilpivirina enkrat na dan). Na voljo so omejeni podatki o peroralnem premostitvenem zdravljenju z drugim popolnoma supresivnim protiretrovirusnim zdravljenjem (ART- antiretroviral therapy) (večinoma na osnovi INI (INI-integrase inhibitor)), glejte poglavje 5.1. Za peroralno zdravljenje, daljše od dveh mesecev, se priporoča alternativni peroralni režim zdravljenja.

Prvi odmerek peroralnega zdravljenja je treba vzeti en mesec (+/- 7 dni) po zadnjem odmerku injekcij zdravila Vocabria in rilpivirina. Z injiciranjem je treba nadaljevati na dan, ko se zaključi peroralno odmerjanje, kot je priporočeno v preglednici 4.

Preglednica 4 Priporočila glede odmerjanja zdravila Vocabria za injiciranje po izpuščenih injekcijah ali peroralnem zdravljenju za bolnike na mesečnem odmerjanju injekcij

Čas od zadnje injekcije	Priporočilo
≤ 2 meseca:	Nadaljujte z mesečno 400 mg shemo injiciranja takoj ko je mogoče.
> 2 meseca:	Bolniku ponovno uvedite 600 mg odmerek in nato nadaljujte z mesečno 400 mg shemo injiciranja.

Izpuščena injekcija na 2 meseca

Če bolnik namerava zamuditi načrtovan obisk za prejem injekcije zdravila Vocabria za več kot 7 dni, se lahko kot nadomestilo za en obisk za prejem injekcije na 2 meseca uvede peroralno zdravljenje (ena 30 mg tableta kabotegravirja in ena 25 mg tableta rilpivirina enkrat na dan). Na voljo so omejeni podatki o peroralnem premostitvenem zdravljenju z drugim popolnoma supresivnim protiretrovirusnim zdravljenjem (večinoma na osnovi INI (INI - integrase inhibitor)), glejte poglavje 5.1. Za peroralno zdravljenje, daljše od dveh mesecev, se priporoča alternativni peroralni režim zdravljenja.

Prvi odmerek peroralnega zdravljenja je treba vzeti dva meseca (+/- 7 dni) po zadnjem odmerku injekcij kabotegravirja in rilpivirina. Z injiciranjem je treba nadaljevati na dan, ko se zaključi peroralno odmerjanje, kot je priporočeno v preglednici 5.

Preglednica 5 Priporočila glede odmerjanja zdravila Vocabria za injiciranje po izpuščenih injekcijah ali peroralnem zdravljenju za bolnike na odmerjanju injekcij na vsaka 2 meseca

Izpuščen odmerek injekcije	Čas od zadnje injekcije	Priporočilo (vse injekcije so 3 ml)
Injekcija 2	≤ 2 meseca	Nadaljujte s 600 mg injekcijo takoj, ko je mogoče, in nato nadaljujte s shemo injiciranja na vsaka 2 meseca.
	> 2 meseca	Bolniku ponovno uvedite 600 mg odmerek, ki naj mu en mesec pozneje sledi druga 600 mg začetna injekcija. Nato sledite shemi injiciranja na vsaka 2 meseca.
Injekcija 3 ali kasneje	≤ 3 meseci	Nadaljujte s 600 mg injekcijo takoj, ko je mogoče, in nato nadaljujte s shemo injiciranja na vsaka 2 meseca.
	> 3 meseci	Bolniku ponovno uvedite 600 mg odmerek, ki naj mu en mesec pozneje sledi druga 600 mg začetna injekcija. Nato sledite shemi injiciranja na vsaka 2 meseca.

Starejši bolniki

Prilagoditev odmerka pri starejših bolnikih ni potrebna. Na voljo so omejeni podatki o uporabi kabotegravirja pri bolnikih, starih 65 let ali več (glejte poglavje 5.2).

Okvara ledvic

Pri bolnikih z blago (očistek kreatinina ≥ 60 do < 90 ml/min), zmerno (očistek kreatinina ≥ 30 do < 60 ml/min) ali hudo okvaro ledvic (očistek kreatinina ≥ 15 do < 30 ml/min in bolniki niso na dializi [glejte poglavje 5.2]) prilagoditev odmerka ni potrebna. Pri bolnikih z okvaro ledvic v končnem stadiju, ki so na nadomestnem ledvičnem zdravljenju, kabotegravirja niso preučevali. Ker se kabotegravir v več kot 99 % veže na beljakovine, ni pričakovati, da bi dializa spremenila izpostavljenost kabotegravirju. Če se kabotegravir aplicira bolniku na nadomestnem ledvičnem zdravljenju, je pri uporabi kabotegravirja potrebna previdnost.

Okvara jeter

Pri bolnikih z blago do zmerno okvaro jeter (Child-Pugh stopnja A ali B) prilagajanje odmerka ni potrebno. Pri bolnikih s hudo okvaro jeter (Child-Pugh stopnja C, [glejte poglavje 5.2]) kabotegravirja niso preučevali. Če se kabotegravir aplicira bolniku s hudo okvaro jeter, je pri uporabi kabotegravirja potrebna previdnost.

Pediatrska populacija

Varnost in učinkovitost zdravila Vocabria pri otrocih, mlajših od 12 let, in mladostnikih, ki tehtajo manj kot 35 kg, nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

Način uporabe

za intramuskularno uporabo

Potrebna je previdnost, da ne pride do nenamernega injiciranja v krvno žilo.

Za navodila glede dajanja glejte "Navodila za uporabo" v navodilu za uporabo. Da se prepreči izguba suspenzije, je potrebno pri pripravi suspenzije za injiciranje skrbno upoštevati ta navodila.

Injekcije zdravila Vocabria je vedno treba aplicirati skupaj z injekcijo rilpivirina. Vrtni red injiciranja ni pomemben.

Pri dajanju injekcije zdravila Vocabria morajo zdravstveni delavci upoštevati indeks telesne mase (ITM) bolnika, da zagotovijo zadostno dolžino igle, da doseže glutealno mišico.

Trdno držite vialo in jo 10 sekund močno stresajte. Obrnite vialo in preglejte suspenzijo, ki mora biti enotnega izgleda. Če suspenzija ni enotnega izgleda, ponovno stresite vialo. Normalno je, da vidite majhne mehurčke zraka.

Injekciji je treba dati na ventroglutealni (priporočljivo) ali dorzoglutealni mesti.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Sočasna uporaba z rifampicinom, rifapentinom, karbamazepinom, okskarbazepinom, fenitoinom ali fenobarbitalom (glejte poglavje 4.5).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Tveganje za razvoj odpornosti po prenehanju zdravljenja

Za zmanjšanje tveganja za razvoj virusne odpornosti je treba najkasneje en mesec po zadnji injekciji zdravila Vocabria pri mesečnem odmerjanju oziroma najkasneje dva meseca po zadnji injekciji zdravila Vocabria pri odmerjanju na vsaka 2 meseca izbrati alternativno, popolnoma

supresivno protiretrovirusno zdravljenje.

V primeru suma na virološki neuspeh je treba izbrati alternativni režim zdravljenja takoj, ko je mogoče.

Dolgodelujoče lastnosti zdravila Vocabria za injiciranje

Rezidualne koncentracije kabotegravirja lahko v sistemskem obtoku bolnikov ostanejo daljši čas (do 12 mesecev ali dlje), zato morajo zdravniki upoštevati lastnosti podaljšanega sproščanja zdravila Vocabria za injiciranje pri prenehanju zdravljenja (glejte poglavja 4.5, 4.6, 4.7 in 4.9).

Izhodiščni dejavniki, povezani z virološkim neuspehom

Pred začetkom zdravljenja je treba upoštevati, da multivariabilne analize kažejo na to, da je lahko kombinacija vsaj 2 od naslednjih izhodiščnih dejavnikov povezana s povečanim tveganjem za virološki neuspeh: arhivirane mutacije z odpornostjo proti rilpivirinu, HIV-1 podtip A6/A1 ali ITM ≥ 30 kg/m². Razpoložljivi podatki kažejo, da se virološki neuspeh pojavi pogosteje, kadar so ti bolniki zdravljeni po režimu odmerjanja na vsaka dva meseca v primerjavi z režimom odmerjanja enkrat mesečno. Pri bolnikih z nepopolno ali negotovo anamnezo zdravljenja brez analiz odpornosti pred začetkom zdravljenja je potrebna previdnost v primeru prisotnosti bodisi ITM ≥ 30 kg/m² ali HIV-1 podtipa A6/A1 (glejte poglavje 5.1).

Hudi kožni neželeni učinki

V povezavi z uporabo kabotegravirja so zelo redko poročali o hudih kožnih neželenih učinkih (SCAR-severe cutaneous adverse reactions), Stevens-Johnsonovem sindromu (SJS) in toksični epidermalni nekrolizi (TEN), ki sta lahko življenje ogrožajoča ali smrtna.

Ko se bolnikom predpiše zdravilo, jim je treba svetovati glede znakov in simptomov ter jih skrbno spremljati glede kožnih reakcij. Če se pojavijo znaki in simptomi, ki kažejo na te reakcije, je treba zdravljenje z kabotegravirjem takoj prekiniti in razmisliti o alternativnem zdravljenju (kot je primerno). Če je pri bolniku zaradi uporabe kabotegravirja prišlo do resne reakcije, kot sta SJS ali TEN, se zdravljenja s kabotegravirjem pri tem bolniku nikoli ne sme ponovno uvesti.

Preobčutljivostne reakcije

V povezavi z inhibitorji integraze, vključno s kabotegravirjem, so poročali o preobčutljivostnih reakcijah. Za te reakcije so bili značilni izpuščaj, sistemski pojavi in včasih motnje v delovanju organov, vključno z okvaro jeter. Treba je nemudoma prenehati z dajanjem zdravila Vocabria in drugih zadevnih zdravil, če se pojavijo znaki ali simptomi preobčutljivostnih reakcij (med drugim hud izpuščaj ali izpuščaj v povezavi z zvišano telesno temperaturo, splošno slabo počutje, utrujenost, bolečine v mišicah ali sklepih, mehurji, ustne lezije, konjunktivitis, obrazni edem, hepatitis, eozinofilija ali angioedem). Treba je spremljati klinični status, vključno z jetrnimi aminotransferazami, in začeti ustrezno zdravljenje (glejte poglavja 4.2, Dolgodelujoče lastnosti zdravila Vocabria za injiciranje, 4.8 in 5.1).

Hepatotoksičnost

Pri omejenem številu bolnikov z znano okvaro jeter ali brez znane predhodno obstoječe okvare jeter, ki so prejeli zdravilo Vocabria, so poročali o hepatotoksičnosti (glejte poglavje 4.8). Za lažjo identifikacijo bolnikov, pri katerih lahko obstaja tveganje za hepatotoksičnost, so v kliničnih študijah uporabljali peroralno uvajanje kabotegravirja.

Priporočljivo je spremljanje vrednosti jetrnih testov. V primeru suma na hepatotoksičnost je treba prenehati z zdravljenjem z zdravilom Vocabria (glejte Dolgodelujoče lastnosti zdravila Vocabria za injiciranje).

Sočasna okužba s HBV/HCV

Bolniki s sočasno okužbo s hepatitisom B v študije z zdravilom Vocabria niso bili vključeni. Pri bolnikih, ki so hkrati okuženi s hepatitisom B, uvedba zdravila Vocabria ni priporočljiva. Zdravniki se morajo ravnati po trenutnih smernicah zdravljenja okužbe z virusom HIV pri bolnikih, ki so hkrati okuženi z virusom hepatitisa B.

Za bolnike, sočasno okužene s hepatitisom C, so na voljo omejeni podatki. Pri bolnikih, sočasno okuženih s hepatitisom C, je priporočljivo spremljanje jetrne funkcije.

Interakcije z zdravili

Pri predpisovanju zdravila Vocabria za injiciranje z zdravili, ki lahko zmanjšajo izpostavljenost zdravilu Vocabria, je potrebna previdnost (glejte poglavje 4.5).

Uporaba zdravila Vocabria za injiciranje hkrati z rifabutinom ni priporočljiva (glejte poglavje 4.5).

Sindrom imunske reaktivacije

Pri s HIV okuženih bolnikih s hudo imunsko pomanjkljivostjo lahko ob uvedbi kombiniranega protiretrovirusnega zdravljenja (CART - combination antiretroviral therapy) nastane vnetna reakcija na asimptomatske ali rezidualne oportunistične patogene in povzroči resna klinična stanja ali poslabšanje simptomov. Take reakcije so navadno opazili v prvih nekaj tednih ali mesecih po uvedbi CART. Tovrstni primeri so citomegalovirusni retinitis, generalizirane in/ali žariščne okužbe z mikobakterijami in s *Pneumocystis jirovecii* povzročena pljučnica. Kakršne koli vnetne simptome je treba oceniti in uvesti zdravljenje, kadar je potrebno. V okviru imunske rekonstitucije je bil opisan tudi pojav avtoimunskih bolezni (npr. pojav Gravesove bolezni in avtoimunskega hepatitisa), toda opisani čas do začetka je bolj spremenljiv in ti dogodki se lahko pojavijo več mesecev po uvedbi zdravljenja.

Oportunistične okužbe

Bolnike je treba opozoriti, da zdravilo Vocabria ali katera koli druga protiretrovirusna terapija ne ozdravi okužbe s HIV in se pri njih vseeno lahko pojavijo oportunistične okužbe in drugi s HIV povezani zapleti. Zato morajo bolniki ostati pod skrbnim nadzorom zdravnika, ki ima izkušnje z zdravljenjem bolezni, povezanih s HIV.

Pomožne snovi

To zdravilo vsebuje polisorbitat 20 (glejte poglavje 2), ki lahko povzroči alergijske reakcije.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Zdravilo Vocabria za injiciranje je v kombinaciji z injekcijo rilpivirina indicirano za zdravljenje okužbe s HIV-1, zato je za informacije glede interakcij treba upoštevati tudi informacije o zdravilu rilpivirin za injiciranje.

Učinki drugih zdravil na farmakokinetiko kabotegravirja

Kabotegravir se presnavlja predvsem z uridindifosfat-glukuronozil transferazo (UGT) 1A1 in v manjši meri z UGT1A9. Pri zdravilih, ki so močni induktorji UGT1A1 ali UGT1A9, se pričakuje zmanjšanje plazemskih koncentracij kabotegravirja, kar vodi v zmanjšanje učinkovitosti (glejte poglavje 4.3 in preglednico 6 spodaj). Pri osebah, ki slabo presnavljajo preko UGT1A1, so bili srednji AUC, C_{max} in C_{tau} peroralnega kabotegravirja do 1,5-krat povečani, kar predstavlja največje klinično zaviranje UGT1A1. Vpliv zaviralca UGT1A1 je lahko nekoliko bolj izrazit, vendar glede na varnostne meje kabotegravirja ni pričakovati, da bi bilo to povečanje klinično pomembno. V prisotnosti UGT1A1 zaviralcev (npr. atazanavir, erlotinib, sorafenib) prilagajanje odmerka zdravila Vocabria zato ni potrebno.

Kabotegravir je substrat za P-glikoprotein (P-gp) in protein odpornosti pri raku dojke (BCRP, breast cancer resistance protein), vendar zaradi njegove visoke permeabilnosti ni pričakovati sprememb v absorpciji, kadar je apliciran hkrati z zaviralci P-gp ali BCRP.

Učinek kabotegravirja na farmakokinetiko drugih zdravil

Kabotegravir *in vivo* ne vpliva na midazolam, testni substrat za citokrom P450 (CYP) 3A4. Kabotegravir *in vitro* ni induciral CYP1A2, CYP2B6 ali CYP3A4.

Kabotegravir je *in vitro* zaviral organske anionske prenašalce (OAT - organic anion transporters) 1 ($IC_{50} = 0,81 \mu M$) in OAT3 ($IC_{50} = 0,41 \mu M$). Zato je pri sočasni uporabi z zdravili z ozkim terapevtskim oknom, ki so substrati OAT1/3 (npr. metotreksat), priporočena previdnost.

Injekciji zdravila Vocabria in rilpivirina sta namenjeni uporabi kot celovit režim zdravljenja okužbe z virusom HIV-1 in se ju ne sme dajati z drugimi protiretrovirusnimi zdravili za zdravljenje HIV-a. Naslednje informacije o interakcijah med zdravili z drugimi protiretrovirusnimi zdravili so na voljo v primeru, da se preneha z injekcijami zdravila Vocabria in rilpivirina in je potrebna uvedba alternativne protivirusne terapije (glejte poglavje 4.4). Na podlagi *in vitro* in kliničnega profila interakcij z zdravili za kabotegravir ni pričakovati, da bi spremenil koncentracije drugih protiretrovirusnih zdravil, vključno z zaviralci proteaze, zaviralci nukleozidne reverzne transkriptaze, zaviralci nenukleozidne reverzne transkriptaze, zaviralci integraze, zaviralci vstopa ali ibalizumabom.

S kabotegravirjem za injiciranje niso bile izvedene nobene študije interakcij med zdravili. Podatki o interakcijah med zdravili, ki so navedeni v preglednici 6, so pridobljeni iz študij s peroralnim kabotegravirjem (zvečanje je označeno kot “↑”, zmanjšanje kot “↓”, brez spremembe kot “↔”, površina pod koncentracijsko krivuljo v odvisnosti od časa kot “AUC”, maksimalna zabeležena koncentracija kot “ C_{max} ”, koncentracija na koncu odmernega intervala pa kot “ C_t ”).

Preglednica 6 **Interakcije**

Zdravila po terapevtskih področjih	Interakcija Sprememba geometričnega povprečja (%)	Priporočila glede sočasne uporabe
<i>HIV-1 Protiretrovirusna zdravila</i>		
Nukleozidni zaviralci reverzne transkriptaze: etravirin	kabotegravir ↔ AUC ↑ 1 % C_{max} ↑ 4 % C_t ↔ 0 %	Etravirin ni značilno spremenil plazemske koncentracije kabotegravirja. Prilagoditev odmerka zdravila Vocabria pri uvajanju injekcij po uporabi etravirina ni potrebna.
Nukleozidni zaviralci reverzne transkriptaze: rilpivirin	kabotegravir ↔ AUC ↑ 12 % C_{max} ↑ 5 % C_t ↑ 14 % rilpivirin ↔ AUC ↓ 1 % C_{max} ↓ 4 % C_t ↓ 8 %	Rilpivirin ni značilno spremenil plazemske koncentracije kabotegravirja. Pri sočasni uporabi z rilpivirinom prilagoditev odmerka zdravila Vocabria za injiciranje ni potrebna.
<i>Antikonvulzivi</i>		
karbamazepin okskarbazepin fenitoin fenobarbital	kabotegravir ↓	Induktorji presnovnih encimov lahko značilno zmanjšajo plazemsko koncentracijo kabotegravirja. Sočasna uporaba je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).
<i>Učinkovine za zdravljenje okužb z mikobakterijami</i>		
rifampicin	kabotegravir ↓ AUC ↓ 59 % C_{max} ↓ 6 %	Rifampicin je značilno zmanjšal plazemsko koncentracijo kabotegravirja, kar se verjetno kaže v izgubi terapevtskega učinka. Priporočila glede odmerjanja pri sočasni uporabi zdravila Vocabria in rifampicina niso bila določena; sočasna uporaba zdravila Vocabria in rifampicina je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

rifapentin	kabotegravir ↓	Rifapentin lahko značilno zmanjša plazemske koncentracije kabotegravirja. Sočasna uporaba je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).
rifabutin	kabotegravir ↓ AUC ↓ 21 % C _{max} ↓ 17 % C _t ↓ 26 %	Rifabutin lahko zmanjša plazemsko koncentracijo kabotegravirja. Sočasni uporabi se je treba izogibati.
<i>Peroralni kontraceptivi</i>		
etinilestradiol (EE) in levonorgestrel (LNG)	EE ↔ AUC ↑ 2 % C _{max} ↓ 8 % C _t ↔ 0 % LNG ↔ AUC ↑ 12 % C _{max} ↑ 5 % C _t ↑ 7 %	Kabotegravir ni značilno zmanjšal plazemskih koncentracij etinilestradiola in levonorgestrela v klinično pomembnem obsegu. Pri sočasni uporabi z zdravilom Vocabria odmerka peroralnih kontraceptivov ni treba prilagajati.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Na voljo so omejeni podatki o uporabi kabotegravirja pri nosečnicah. Učinek zdravila Vocabria na nosečnost pri ljudeh ni znan.

V študijah na brejih podganah in kuncih kabotegravir ni bil teratogen, a je izpostavljenost odmerkom, večjim od terapevtskih, kazala na škodljiv vpliv na razmnoževanje pri živalih (glejte poglavje 5.3). Pomembnost za nosečnost pri ljudeh ni znana.

Uporaba zdravila Vocabria za injiciranje med nosečnostjo ni priporočljiva, razen če pričakovane koristi pretehtajo možno tveganje za plod.

Kabotegravir je bil v sistemske obtoku zaznaven do 12 mesecev ali dlje po injiciranju (glejte poglavje 4.4).

Dojenje

Na podlagi podatkov pri živalih je pričakovati, da se bo kabotegravir izločal v materino mleko, čeprav pri ljudeh tega niso potrdili. Kabotegravir je lahko v materinem mleku prisoten do 12 mesecev ali več po zadnji injekciji kabotegravirja.

Priporočljivo je, da ženske, okužene z virusom HIV, ne dojijo, da se prepreči prenos virusa HIV na dojenčka.

Plodnost

Ni podatkov o vplivu kabotegravirja na moško ali žensko plodnost pri ljudeh. Študije na živalih ne nakazujejo vpliva kabotegravirja na plodnost pri moških ali ženskah (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Bolnike je treba obvestiti, da so med zdravljenjem z zdravilom Vocabria za injiciranje poročali o omotici, utrujenosti in somnolenci. Pri presoji bolnikove sposobnosti vožnje in upravljanja strojev je treba upoštevati klinično stanje bolnika in profil neželenih učinkov zdravila Vocabria za injiciranje.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Najpogostejše poročani neželeni učinki (NU) so bile reakcije na mestu injiciranja, glavobol in pireksija⁵. V povezavi z uporabo kabotegravirja so poročali o hudih kožnih neželenih učinkih, Stevens-Johnsonovem sindromu (SJS) in toksični epidermalni nekrolizi (TEN) (glejte poglavje 4.4).

Tabelarni seznam neželenih učinkov

Neželeni učinki, ugotovljeni za kabotegravir ali rilpivirin so navedeni v preglednici 7 glede na prizadeti organski sistem in pogostnost. Pogostnosti so opredeljene kot: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$), zelo redki ($< 1/10\,000$).

Preglednica 7 Tabelarni povzetek neželenih učinkov¹

Prizadeti organski sistem po MedDRA	Kategorija pogostnosti	NU za kombinacijo zdravilo Vocabria + rilpivirin
Bolezni imunskega sistema	občasni	preobčutljivost*
Psihiatrične motnje	pogosti	depresija anksioznost nenormalne sanje nespečnost
	občasni	poskus samomora; samomorilne misli (zlasti pri bolnikih z že obstoječo psihiatrično boleznijo v anamnezi)
Bolezni živčevja	zelo pogosti	glavobol
	pogosti	omotica
	občasni	zaspanost vazovagalne reakcije (kot odgovor na injekcije)
Bolezni prebavil	pogosti	navzea bruhanje bolečine v trebuhu ² napenjanje in vetrovi diareja
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	občasni	hepatotoksičnost
Bolezni kože in podkožja	pogosti	kožni izpuščaj ³
	občasni	urtikarija* angioedem*
	zelo redki	Stevens-Johnsonov sindrom*, toksična epidermalna nekroliza*
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	pogosti	mialgija
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	zelo pogosti	reakcije na mestu injiciranja (bolečine ⁴ in nelagodje, bula, zatrdlina) pireksija ⁵
	pogosti	reakcije na mestu injiciranja (oteklina, eritem, pruritus, modrica, toplota, hematoma) utrujenost astenija

		splošno slabo počutje
	občasni	reakcije na mestu injiciranja (celulitis, absces, anestezija, krvavitev, obarvanje)
Preiskave	pogosti	zvečanje telesne mase
	občasni	zvišanje vrednosti transaminaz zvišanje vrednosti bilirubina v krvi

¹ Pogostnosti ugotovljenih neželenih učinkov temeljijo na vseh poročanih pojavih dogodkov in niso omejene na tiste, za katere raziskovalec meni, da so vsaj možno povezane.

² Bolečine v trebuhu vključujejo naslednjo skupino po MedDRA prednostnih izrazov: bolečine v trebuhu, bolečine v zgornjem delu trebuha.

³ Kožni izpuščaj vključuje naslednjo skupino po MedDRA prednostnih izrazov: kožni izpuščaj, eritematozni izpuščaj, generalizirani izpuščaj, makularni izpuščaj, makulopapulozni izpuščaj, morbiliformni izpuščaj, papulozni izpuščaj, pruritični izpuščaj.

⁴ Redko lahko povzroči začasne motnje hoje.

⁵ Pireksija vključuje naslednjo skupino po MedDRA prednostnih izrazov: vročica, zvišana telesna temperatura. O večini dogodkov s povišano telesno temperaturo so poročali v enem tednu po injiciranju.

*Glejte poglavje 4.4

Splošni varnostni profil v 96. in 124. tednu v študiji FLAIR je bil skladen s tistim, ugotovljenim v 48. tednu, brez novih ugotovitev o varnosti. V podaljšani fazi študije FLAIR uvedba režima injiciranja zdravila Vocabria in rilpivirina s takojšnjim injiciranjem ni odkrila nobenih novih varnostnih pomislekov, povezanih z izpustitvijo faze uvalnega peroralnega zdravljenja (glejte poglavje 5.1).

Opis izbranih neželenih učinkov

Lokalne reakcije na mestu injiciranja (ISR, injection site reactions)

Do 1 % preiskovancev je prenehalo zdravljenje z zdravilom Vocabria in rilpivirinom zaradi ISR. Pri mesečnem odmerjanju je do 84 % preiskovancev poročalo o reakcijah na mestu injiciranja; od 30.393 injekcij so poročali o 6.815 ISR. Pri odmerjanju na vsaka 2 meseca je 76 % bolnikov poročalo o reakcijah na mestu injiciranja; od 8.470 injekcij so poročali o 2.507 ISR.

Reakcije so bile v splošnem blage (Stopnja 1, 70 % - 75 % preiskovancev) ali zmerne (Stopnja 2, 27 % - 36 % preiskovancev). 3 – 4 % preiskovancev je doživelo hude (Stopnja 3) ISR. Mediano trajanje vseh ISR dogodkov je bilo 3 dni. Odstotek preiskovancev, ki so poročali o ISR, se je zmanjševal skozi čas.

Zvečanje telesne mase

V časovni točki 48. teden so preiskovanci v študijah FLAIR in ATLAS, ki so prejeli kombinacijo zdravila Vocabria in rilpivirina, pridobili mediano 1,5 kg telesne mase. Preiskovanci, ki so nadaljevali s trenutnim protiretrovirusnim zdravljenjem (CAR - current antiretroviral therapy) so pridobili mediano 1 kg (združena analiza). V individualnih študijah FLAIR in ATLAS je bilo mediano povečanje telesne mase v skupinah, ki sta prejemale kombinacijo zdravila Vocabria in rilpivirina 1,3 kg (FLAIR) in 1,8 kg (ATLAS) v primerjavi z 1,5 kg (FLAIR) in 0,3 kg (ATLAS) v CAR skupinah.

V časovni točki 48. teden je bilo mediano povečanje telesne mase v študiji ATLAS-2M v obeh skupinah s kombinacijo zdravila Vocabria in rilpivirina, tisti z mesečnim odmerjanjem in tisti z odmerjanjem na 2 meseca, 1,0 kg.

Spremembe v izvidih laboratorijskih biokemijskih preiskav

Pri zdravljenju z zdravilom Vocabria in rilpivirinom so opazili majhna neprogresivna povečanja celokupnega bilirubina (brez klinične zlatenice). Te spremembe se ne smatrajo za klinično pomembne, ker verjetno odsevajo tekmovanje med kabotegravirjem in nekonjugiranim bilirubinom za skupno pot izločanja (UGT1A1).

V kliničnih študijah so pri preiskovancih, ki so prejeli kombinacijo zdravila Vocabria in rilpivirina, opazili zvišanje vrednosti transaminaz (ALT/AST). Ta zvišanja so bila sprva pripisana akutnemu virusnemu hepatitisu. Nekaj preiskovancev na peroralni terapiji je imelo zvišanje vrednosti transaminaz povezano z domnevno z zdravili povezano hepatotoksičnostjo; te spremembe so bile reverzibilne po prenehanju zdravljenja (glejte poglavje 4.4).

V kliničnih preskušanjih z zdravilom Vocabria in rilpivirinom so opazili zvišanje vrednosti lipaz; pojavnost zvišanja lipaz stopnje 3 in 4 je bila večja pri kombinaciji zdravila Vocabria in rilpivirina v primerjavi s CAR. Ta zvišanja so bila v splošnem asimptomatska in niso vodila v prenehanje zdravljenja s kombinacijo zdravila Vocabria in rilpivirina. V študiji ATLAS-2M so poročali o enem smrtnem primeru pankreatitisa z lipazo stopnje 4 in spremljajočimi zavajajočimi dejavniki (vključno z anamnezo pankreatitisa), pri čemer ni bilo mogoče izključiti vzročnosti režima injiciranja.

Pediatrična populacija

Na osnovi podatkov iz analize v 16. (kohorta 1C, n = 30) in 24. tednu (kohorta 2, n = 144) študije MOCHA (IMPAACT 2017) niso ugotovili novih varnostnih pomislekov pri mladostnikih (starih najmanj 12 let in s telesno maso 35 kg ali več) v primerjavi z varnostnim profilom, ki je bil ugotovljen pri odraslih.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Specifičnega zdravljenja pri prevelikem odmerjanju zdravila Vocabria ni. V primeru prevelikega odmerjanja je treba bolnike zdraviti s podporno terapijo in jih ustrezno spremljati.

Znano je, da se kabotegravir v veliki meri veže na plazemske beljakovine; zato je malo verjetno, da bi dializa pomagala pri odstranjevanju zdravila iz telesa. Pri prevelikem odmerjanju zdravila Vocabria za injiciranje je treba upoštevati podaljšano izpostavljenost zdravilu po injiciji.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za sistemsko zdravljenje virusnih infekcij, zaviralci integraze, oznaka ATC: J05AJ04.

Mehanizem delovanja

Kabotegravir zavira HIV integrazo z vezavo na aktivno mesto integraze in preprečuje prenos zapisa pri vgradnji retrovirusne deoksiribonukleinske kisline (DNK), ki je bistvenega pomena za replikacijski cikel HIV.

Farmakodinamični učinki

Protivirusno delovanje v celični kulturi

Kabotegravir je deloval protivirusno proti laboratorijskim sevom divjega tipa HIV-1. Povprečna koncentracija kabotegravirja, potrebna za zmanjšanje virusne replikacije za 50 % (EC₅₀), je bila v mononuklearnih celicah periferne krvi (MCPK) 0,22 nM, v celicah 293T 0,74 nM in v celicah MT-4 0,57 nM. Kabotegravir je v celični kulturi deloval protivirusno proti skupini 24 kliničnih izolatov HIV-1 (trije v vsaki podskupini skupine M: A, B, C, D, E, F in G in 3 v skupini O); vrednosti EC₅₀ za HIV-1 so bile

od 0,02 nM do 1,06 nM. Vrednosti EC₅₀ kabotegravirja proti trem kliničnim izolatom HIV-2 so bile od 0,10 nM do 0,14 nM. Kliničnih podatkov o bolnikih s HIV-2 ni.

Protivirusno delovanje v kombinaciji z drugimi zdravili

Nobeno zdravilo z inherentno proti-HIV aktivnostjo ni bilo antagonistično protiretrovirusni aktivnosti kabotegravirja (izvedena so bila *in vitro* ovrednotenja v kombinaciji z rilpivirinom, lamivudinom, tenofovirjem in emtricitabinom).

Odpornost in vitro

Izolacija iz divjega tipa HIV-1 in delovanje proti odpornim sevom: med 112-dnevnim preходом seva IIIB niso opazili virusov z več kot 10-kratnim povečanjem EC₅₀ kabotegravirja. Po prehodu divjega tipa HIV-1 (s polimorfizmom T124A) so se v prisotnosti kabotegravirja pojavile naslednje mutacije integraze (IN): Q146L (razpon kratnika spremembe: od 1,3 do 4,6), S153Y (razpon kratnika spremembe: od 2,8 do 8,4) in I162M (2,8-kratna sprememba). Kot je omenjeno zgoraj, je detekcija T124A selekcija že obstoječe manjšinske različice, ki nima diferencialne občutljivosti za kabotegravir. Med prehodom divjega tipa HIV-1 NL-432 v prisotnosti 6,4 nM kabotegravirja do 56. dne niso bile izbrane nobene aminokislinske substitucije v regiji integraze.

Med multiplimi mutanti so največja kratnika spremembe opazili pri mutantih, ki so imeli Q148K ali Q148R. E138K/Q148H je občutljivost za kabotegravir zmanjšal 0,92-krat, E138K/Q148R 12-krat in E138K/Q148K 81-krat. G140C/Q148R je občutljivost za kabotegravir zmanjšal 22-krat in G140S/Q148R 12-krat. Medtem ko N155H ni spremenil občutljivosti za kabotegravir, je N155H/Q148R občutljivost zanj 61-krat zmanjšal. Drugi multipli mutanti, ki so povzročili od 5- do 10-kratno spremembo, so: T66K/L74M (6,3-krat), G140S/Q148K (5,6-krat), G140S/Q148H (6,1-krat) in E92Q/N155H (5,3-krat).

Odpornost in vivo

V združenih preskušanjih FLAIR in ATLAS je merila potrjenega virološkega neuspeha (CVF - confirmed virologic failure) izpolnjevalo majhno število preiskovancev. V združeni analizi je bilo 7 primerov CVF s kombinacijo kabotegravirja in rilpivirina (7/591, 1,2 %) in 7 primerov CVF s trenutno protiretrovirusno shemo (7/591, 1,2 %). Trije bolniki s CVF s kombinacijo kabotegravirja in rilpivirina v preskušanju FLAIR, za katere so bili na voljo podatki o odpornosti, so imeli podtip A1. Poleg tega sta imela 2 od 3 bolnikov s CVF med zdravljenjem nastalo odpornost proti zaviralcem integraze povezano s substitucijo Q148R, 1 od 3 pa je imel G140R z zmanjšano fenotipsko občutljivostjo za kabotegravir. Vsi 3 bolniki s CVF so imeli eno substitucijo, povezano z odpornostjo proti rilpivirinu: K101E, E138E/A/K/T ali E138K; 2 od teh 3 sta imela zmanjšano fenotipsko občutljivost za rilpivirin. 3 bolniki s CVF v preskušanju ATLAS so imeli podtip A, A1 in AG. Eden od 3 bolnikov s CVF je imel ob neuspehu substitucijo N155H, ki je povezana z odpornostjo proti zaviralcem integraze, in zmanjšano fenotipsko občutljivost za kabotegravir. Vsi 3 bolniki s CVF so imeli ob neuspehu eno substitucijo, povezano z odpornostjo proti rilpivirinu: E138A, E138E/K ali E138K in so imeli zmanjšano fenotipsko občutljivost za rilpivirin. Pri 2 od teh 3 bolnikov s CVF so ob neuspehu opažene substitucije, povezane z odpornostjo proti rilpivirinu, opažali tudi izhodiščno v DNK HIV-1 v MCPK. Sedmi bolnik s CVF (preskušanje FLAIR) nikoli ni dobil injekcije.

Substitucije, povezane z odpornostjo proti dolgodelujočim injekcijam kabotegravirja, opažene v združeni analizi preskušanj ATLAS in FLAIR, so bile G140R (n = 1), Q148R (n = 2) in N155H (n = 1).

V študiji ATLAS-2M je 10 preiskovancev do 48. tedna izpolnjevalo merila CVF: 8 preiskovancev (1,5 %) v skupini z uporabo na 8 tednov in 2 preiskovanca (0,4 %) v skupini z uporabo na 4 tedne. Osem preiskovancev je izpolnjevalo merila CVF 24. teden ali prej.

V skupini z uporabo na 8 tednov je izhodiščno imelo 5 preiskovancev z odpornostjo proti rilpivirinu povezane mutacije Y181Y/C + H221H/Y, Y188Y/F/H/L, Y188L, E138A ali E138E/A in 1 preiskovanec mutacijo z odpornostjo proti kabotegravirju G140G/R (poleg omenjene mutacije Y188Y/F/H/L, povezane z odpornostjo proti rilpivirinu). Ob času suma na virološki neuspeh (SVF, suspected virologic failure) je imelo v skupini z uporabo na 8 tednov mutacije, povezane z odpornostjo proti rilpivirinu, 6 preiskovancev; 2 preiskovanca sta imela dodatno K101E in 1 preiskovanec je imel dodatno E138E/K od izhodišča do časa SVF. Kratnik spremembe za rilpivirin je bil nad biološko mejo pri 7 preiskovancih in je segal od 2,4 do 15. Pet od 6 preiskovancev s substitucijo, povezano z odpornostjo proti rilpivirinu, je

imelo tudi substitucije, povezane z odpornostjo proti zaviralcem prenosa zapisa integraze (INSTI - integrase strand transfer inhibitor) N155H (n = 2), Q148R in Q148Q/R + N155N/H (n = 2). Substitucijo INSTI L74I, so ugotovili pri 4/7 preiskovancev. Določanje integrarnega genotipa in fenotipa pri enem preiskovancu ni bilo uspešno, pri drugem pa ni bilo na voljo fenotipa za kabotegravir. Kratniki sprememb med preiskovanci v skupini z uporabo na 8 tednov so bili od 0,6 do 9,1 za kabotegravir, od 0,8 do 2,2 za dolutegravir in od 0,8 do 1,7 za biktegravir.

V skupini z uporabo na 4 tedne izhodiščno noben preiskovanec ni imel substitucij, povezanih z odpornostjo proti rilpivirinu ali INSTI. En preiskovanec je imel substitucijo NNRTI G190Q, v kombinaciji s polimorfizmom NNRTI V189I. Ob času SVF je imel en preiskovanec med zdravljenjem nastali mutaciji, povezani z odpornostjo proti rilpivirinu, K101E + M230L, drugi pa je ohranil substitucijo NNRTI G190Q + V189I in je imel dodatno V179V/I. Oba preiskovanca sta imela zmanjšano fenotipsko občutljivost za rilpivirin. Oba preiskovanca sta imela tudi mutacije, povezane z odpornostjo proti INSTI, in sicer ali Q148R + E138E/K ali N155N/H ob SVF, 1 preiskovanec pa je imel zmanjšano občutljivost za kabotegravir. Noben preiskovanec ni imel L74I, ki je substitucija INSTI. Med preiskovanci v skupini z uporabo na 4 tedne sta bila kratnika spremembe 1,8 in 4,6 za kabotegravir, 1,0 in 1,4 za dolutegravir in 1,1 in 1,5 za biktegravir.

Klinična učinkovitost in varnost

Odrasli

Učinkovitost kombinacije kabotegravirja in rilpivirina so ocenjevali v dveh randomiziranih, multicentričnih, odprtih študijah neinferiornosti faze III z aktivno kontrolo in vzporednimi skupinami: FLAIR (študija 201584) in ATLAS (študija 201585). Primarna analiza je bila izvedena potem, ko so vsi preiskovanci opravili obisk v 48. tednu ali predčasno prenehali sodelovati v študiji.

Bolniki z virološko supresijo (20 tednov na predhodni shemi na osnovi dolutegravirja)

V študiji FLAIR je 629 s HIV-1 okuženih preiskovancev, predhodno nezdravljenih s protiretrovirusnimi zdravili, 20 tednov prejelo shemo, ki je obsegala INSTI dolutegravir (bodisi dolutegravir/abakavir/lamivudin ali dolutegravir in še 2 druga nukleozidna zaviralca reverzne transkriptaze, če so bili preiskovanci HLA-B*5701-pozitivni). Preiskovance z virološko supresijo (HIV-1 RNK < 50 kopij na ml, n = 566), so potem randomizirali v razmerju 1:1 ali na prejemanje sheme s kabotegravirjem in rilpivirinom ali na nadaljevanje trenutne protiretrovirusne sheme. Preiskovanci, randomizirani na prejemanje kombinirane sheme kabotegravirja in rilpivirina, so zdravljenje začeli s peroralnim uvajalnim odmerkom: eno 30 mg tableto kabotegravirja in eno 25 mg tableto rilpivirina vsak dan vsaj 4 tedne. Sledilo je zdravljenje z injekcijami kabotegravirja (1. mesec 600 mg injekcija, od 2. meseca naprej 400 mg injekcija) v kombinaciji z injekcijami rilpivirina (1. mesec 900 mg injekcija, od 2. meseca naprej 600 mg injekcija) vsak mesec nadaljnjih 44 tednov. To študijo so podaljšali na 96 tednov.

Bolniki z virološko supresijo (vsaj 6 mesecev stabilni na predhodnem protiretrovirusnem zdravljenju)

V študiji ATLAS so 616 preiskovancev, okuženih s HIV-1, ki so že prejeli protiretrovirusno zdravljenje in z virološko supresijo (vsaj 6 mesecev) (HIV-1 RNK < 50 kopij na ml) randomizirali v razmerju 1:1 ali na prejemanje sheme s kabotegravirjem in rilpivirinom ali na nadaljevanje trenutne protiretrovirusne sheme. Preiskovanci, randomizirani na prejemanje kombinirane sheme kabotegravirja in rilpivirina, so zdravljenje začeli s peroralnim uvajalnim odmerkom: eno 30 mg tableto kabotegravirja in eno 25 mg tableto rilpivirina vsak dan vsaj 4 tedne. Sledilo je zdravljenje z injekcijami kabotegravirja (1. mesec 600 mg injekcija, od 2. meseca naprej 400 mg injekcija) v kombinaciji z injekcijami rilpivirina (1. mesec 900 mg injekcija, od 2. meseca naprej 600 mg injekcija) vsak mesec nadaljnjih 44 tednov. Kot tretjo terapevtsko skupino zdravil je v študiji ATLAS izhodiščno pred randomizacijo 50 % preiskovancev prejelo NNRTI, 17 % preiskovancev zaviralec proteaze (PI - protease inhibitor) in 33 % preiskovancev INI; to je bilo primerljivo med obema skupinama zdravljenja.

Združeni podatki

V združeni analizi je bila izhodiščno v skupini s kombinacijo kabotegravirja in rilpivirina mediana starost preiskovancev 38 let, 27 % je bilo žensk, 27 % je bilo nebelcev, 1 % je bil starih ≥ 65 let in 7 % je imelo število celic CD4+ manj kot 350 celic na mm³; te značilnosti so bile primerljive med obema skupinama zdravljenja.

Primarni opazovani dogodek obeh študij je bil delež preiskovancev s HIV-1 RNK v plazmi ≥ 50 kopij/ml po 48 tednih (algoritem »Snapshot« za populacijo z namenom zdravljenja (ITT-E, intention to treat – exposed)).

V združeni analizi dveh ključnih študij je bila kombinacija kabotegravirja in rilpivirina neinferiorna trenutni protiretrovirusni shemi (CAR) glede deleža preiskovancev s HIV-1 RNK v plazmi ≥ 50 kopij/ml po 48 tednih (1,9 % v prvi, 1,7 % v drugi). Prilagojena razlika v zdravljenju med kombinacijo kabotegravirja in rilpivirina in trenutno protiretrovirusno shemo (0,2; 95 % IZ: -1,4, 1,7) v združeni analizi je izpolnjevala merilo neinferiornosti (zgornja meja 95-odstotnega IZ pod 4 %).

Primarni opazovani dogodek in drugi izidi 48. teden (vključno z izidi glede na ključne izhodiščne dejavnike) za študiji FLAIR in ATLAS so prikazani v preglednicah 8 in 9.

Preglednica 8 Virološki izidi randomiziranega zdravljenja v študijah FLAIR in ATLAS 48. teden
(»Snapshot« analiza)

	FLAIR		ATLAS		Združeni podatki	
	kabotegravir + RPV N = 283	CAR N = 283	kabotegravir + RPV N = 308	CAR N = 308	kabotegravir + RPV N = 591	CAR N = 591
HIV-1 RNK $\geq$ 50 kopij/ml† (%)	6 (2,1)	7 (2,5)	5 (1,6)	3 (1,0)	11 (1,9)	10 (1,7)
Razlika v zdravljenju % (95 % IZ)*	-0,4 (-2,8; 2,1)		0,7 (-1,2; 2,5)		0,2 (-1,4; 1,7)	
HIV-1 RNK < 50 kopij/ml (%)	265 (93,6)	264 (93,3)	285 (92,5)	294 (95,5)	550 (93,1)	558 (94,4)
Razlika v zdravljenju % (95 % IZ)*	0,4 (-3,7; 4,5)		-3,0 (-6,7; 0,7)		-1,4 (-4,1; 1,4)	
Brez viroloških podatkov v oknu 48. teden (%)	12 (4,2)	12 (4,2)	18 (5,8)	11 (3,6)	30 (5,1)	23 (3,9)
Razlogi						
Prenehanje sodelovanja v študiji/prenehanje jemanja zdravila v študiji zaradi neželenega dogodka ali smrti (%)	8 (2,8)	2 (0,7)	11 (3,6)	5 (1,6)	19 (3,2)	7 (1,2)
Prenehanje sodelovanja v študiji/prenehanje jemanja zdravila v študiji zaradi drugih razlogov (%)	4 (1,4)	10 (3,5)	7 (2,3)	6 (1,9)	11 (1,9)	16 (2,7)
Manjkajoči podatki v oknu, toda sodelovanje v študiji (%)	0	0	0	0	0	0

* Prilagojeno za izhodiščne stratifikacijske dejavnike.

† Vključuje preiskovance, ki so prenehali sodelovati zaradi pomanjkanja učinkovitosti, v času prenehanja niso bili v supresiji.

N = število preiskovancev v vsaki terapevtski skupini, IZ = interval zaupanja, CAR = trenutna protiretrovirusna shema.

Preglednica 9 Delež preiskovancev s plazemsko HIV-1 RNK ≥ 50 kopij/ml 48. teden glede na ključne izhodiščne dejavnike ("Snapshot" izidi).

Izhodiščni dejavniki		Združeni podatki iz študij FLAIR in ATLAS	
		kabotegravir + RPV N = 591 n/N (%)	CAR N = 591 n/N (%)
Izhodiščno število CD4+ (celic/mm³)	< 350	0/42	2/54 (3,7)
	≥ 350 do < 500	5/120 (4,2)	0/117
	≥ 500	6/429 (1,4)	8 / 420 (1,9)
Spol	moški	6/429 (1,4)	9/423 (2,1)
	ženske	5/162 (3,1)	1/168 (0,6)
Rasa	belci	9/430 (2,1)	7/408 (1,7)
	črni Afričani/Američani	2/109 (1,8)	3/133 (2,3)
	azijci/ostali	0/52	0/48
ITM	< 30 kg/m ²	6/491 (1,2)	8/488 (1,6)
	≥ 30 kg/m ²	5/100 (5,0)	2/103 (1,9)
Starost (leta)	< 50	9/492 (1,8)	8/466 (1,7)
	≥ 50	2/99 (2,0)	2/125 (1,6)
Izhodiščna protivirusna terapija pri randomizaciji	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)

ITM = indeks telesne mase

PI = zaviralec proteaze

INI = zaviralec integraze

NNRTI = nenukleozidni zaviralec reverzne transkriptaze

V študijah FLAIR in ATLAS so bile razlike v zdravljenju primerljive glede na izhodiščne značilnosti (število CD4+, spol, rasa, ITM, starost, izhodiščna tretja terapevtska skupina zdravil).

96. teden FLAIR

V študiji FLAIR so se rezultati po 96 tednih skladali z rezultati po 48 tednih. Delež preiskovancev s HIV-1 RNK v plazmi ≥ 50 kopij/ml je bil v skupini s kombinacijo kabotegravirja in rilpivirina (n = 283) 3,2 % in v skupini s trenutno protiretrovirusno shemo (n = 283) 3,2 % (prilagojena razlika v zdravljenju med prvo in drugo skupino 0,0 [95 % IZ: -2,9; 2,9]). Delež preiskovancev s HIV-1 RNK v plazmi < 50 kopij/ml je bil v skupini s kombinacijo kabotegravirja in rilpivirina 87 % in v skupini s trenutno protiretrovirusno shemo 89 % (prilagojena razlika v zdravljenju med prvo in drugo skupino -2,8 [95 % IZ: -8,2; 2,5]).

124. teden FLAIR Takojšnje injiciranje proti peroralnemu uvajalnemu zdravljenju

V študiji FLAIR je bila v 124. tednu opravljena ocena varnosti in učinkovitosti za bolnike, ki so se v podaljšani fazi odločili za prehod (v 100. tednu) z abakavirja/dolutegravirja/lamivudina na kabotegravir plus rilpivirin. Preiskovanci so dobili možnost, da preklopijo s faze peroralnega uvajalnega zdravljenja ali brez nje, tako da so ustvarili skupino s peroralnim uvajalnim zdravljenjem (n = 121) in skupino s takojšnjim injiciranjem (n = 111).

V 124. tednu je bil delež preiskovancev s HIV-1 RNA ≥ 50 kopij/ml 0,8 % v skupini s peroralnim uvajalnim zdravljenjem in 0,9 % v skupini s takojšnjim injiciranjem. Delež virološke supresije (HIV-1 RNA < 50 c/ml) je bil podoben v obeh skupinah, tako v skupini s peroralnim uvajalnim zdravljenjem (93,4 %), kot v skupini s takojšnjim injiciranjem (99,1 %).

Odmerjanje na vsaka 2 meseca

Bolniki z virološko supresijo (vsaj 6 mesecev stabilni na predhodnem protiretrovirusnem zdravljenju)

Učinkovitost in varnost injekcij kabotegravirja na vsaka 2 meseca so ocenili v eni randomizirani, multicentrični, odprti študiji neinferiornosti faze IIIb z vzporednimi skupinami, ATLAS-2M (207966). Primarna analiza je bila izvedena potem, ko so vsi preiskovanci opravili obisk v 48. tednu ali so predčasno prenehali sodelovati v študiji.

V študiji ATLAS-2M so 1.045 s HIV-1 okuženih preiskovancev, ki so predhodno že prejeli protiretrovirusno zdravljenje in so bili v virološki supresiji, randomizirali v razmerju 1:1 na prejemanje sheme injekcij kabotegravirja in rilpivirina ali enkrat na 2 meseca ali enkrat na mesec. Tisti preiskovanci, ki uvidoma niso bili zdravljeni s kabotegravirjem/rilpivirinom, so vsaj 4 tedne prejeli uvalno peroralno zdravljenje z eno 30 mg tableto kabotegravirja in eno 25 mg tableto rilpivirina na dan. Preiskovanci, randomizirani na mesečne injekcije kabotegravirja (1. mesec 600 mg injekcija, od 2. meseca naprej 400 mg injekcija) in injekcije rilpivirina (1. mesec 900 mg injekcija, od 2. meseca naprej 600 mg injekcija) so zdravljenje prejeli dodatnih 44 tednov. Preiskovanci, randomizirani v skupino, da so na 2 meseca prejeli injekcije kabotegravirja (600 mg injekcija 1., 2. in 4. mesec ter nato vsaka 2 meseca) in injekcije rilpivirina (900 mg injekcija 1., 2. in 4. mesec ter nato vsaka 2 meseca), so zdravljenje prejeli dodatnih 44 tednov. Pred randomizacijo je kombinacijo kabotegravirja in rilpivirina 0 tednov prejelo 63 % preiskovancev, od 1 do 24 tednov 13 % preiskovancev in > 24 tednov 24 % preiskovancev.

Izhodiščna mediana starost preiskovancev je bila 42 let, 27 % je bilo žensk, 27 % je bilo nebelcev, 4 % so bili stari ≥ 65 let in 6 % je imelo izhodiščno število celic CD4+ manj kot 350 celic/mm³; te značilnosti so bile primerljive med obema skupinama zdravljenja.

Primarni opazovani dogodek v študiji ATLAS-2M je bil delež preiskovancev s HIV-1 RNK v plazmi ≥ 50 kopij/ml po 48 tednih (algoritem »Snapshot« za populacijo z namenom zdravljenja).

V študiji ATLAS-2M je bila kombinacija kabotegravirja in rilpivirina, uporabljena na 2 meseca, po 48 tednih neinferiorna kombinaciji kabotegravirja in rilpivirina, uporabljeni vsak mesec, kar zadeva delež preiskovancev s HIV-1 RNK v plazmi ≥ 50 kopij/ml (1,7 % med uporabo na 2 meseca, 1,0 % med uporabo vsak mesec). Prilagojena razlika v zdravljenju med kombinacijo kabotegravirja in rilpivirina, uporabljeno na 2 meseca in uporabljeno vsak mesec (0,8; 95 % IZ: -0,6; 2,2), je izpolnila merilo neinferiornosti (zgornja meja 95 % IZ pod 4 %).

Preglednica 10 Virološki izidi randomiziranega zdravljenja v študiji ATLAS-2M 48. teden (“Snapshot” analiza)

	Odmerjanje na 2 meseca	Mesečno odmerjanje
	N = 522 (%)	N = 523 (%)
HIV-1 RNK ≥ 50 kopij/ml[†] (%)	9 (1,7)	5 (1,0)
Razlika v zdravljenju % (95 % IZ)*	0,8 (-0,6; 2,2)	
HIV-1 RNK < 50 kopij/ml (%)	492 (94,3)	489 (93,5)
Razlika v zdravljenju % (95 % IZ)*	0.8 (-2,1; 3,7)	
Brez viroloških podatkov v oknu 48. teden	21 (4,0)	29 (5,5)
Razlogi:		
Prenehanje sodelovanja v študiji zaradi neželenega dogodka ali smrti (%)	9 (1,7)	13 (2,5)
Prenehanje sodelovanja v študiji zaradi drugih razlogov (%)	12 (2,3)	16 (3,1)
Manjkajoči podatki v oknu, toda sodelovanje v študiji (%)	0	0

* Prilagojeno za izhodiščne stratifikacijske dejavnike.

† Vključuje preiskovance, ki so prenehali sodelovati zaradi pomanjkanja učinkovitosti, v času prenehanja niso bili v supresiji.

N = število preiskovancev v vsaki terapevtski skupini, IZ = interval zaupanja, CAR = trenutna protivirusna shema.

Preglednica 11 Delež preiskovancev s plazemsko HIV-1 RNK ≥ 50 kopij/ml 48. teden glede na ključne izhodiščne dejavnike (“Snapshot” izidi).

Izhodiščni dejavniki		Število HIV-1 RNK ≥ 50 kopij/ml/skupaj ocenjenih (%)	
		Odmerjanje na 2 meseca	Mesečno odmerjanje
Izhodiščno število CD4+ celic (celic/mm ³)	< 350	1/ 35 (2,9)	1/ 27 (3,7)
	350 do < 500	1/ 96 (1,0)	0/ 89
	≥ 500	7/391 (1,8)	4/407 (1,0)
Spol	moški	4/385 (1,0)	5/380 (1,3)
	ženske	5/137 (3,5)	0/143
Rasa	belci	5/370 (1,4)	5/393 (1,3)
	nebelci	4/152 (2,6)	0/130
	črnci/afroameričani	4/101 (4,0)	0/ 90
	nečrnci/afroameričani	5/421 (1,2)	5/421 (1,2)
ITM	<30 kg/m ²	3/409 (0,7)	3/425 (0,7)
	≥ 30 kg/m ²	6/113 (5,3)	2/98 (2,0)
Starost (leta)	< 35	4/137 (2,9)	1/145 (0,7)

Izhodiščni dejavniki		Število HIV-1 RNK ≥ 50 kopij/ml/skupaj ocenjenih (%)	
		Odmerjanje na 2 meseca	Mesečno odmerjanje
	35 do < 50	3/242 (1,2)	2/239 (0,8)
	≥ 50	2/143 (1,4)	2/139 (1,4)
Predhodna izpostavljenost CAB/RPV	nič	5/327 (1,5)	5/327 (1,5)
	1-24 tednov	3/69 (4,3)	0/68
	> 24 tednov	1/126 (0,8)	0/128

ITM = indeks telesne mase

V študiji ATLAS-2M ni bilo klinično pomembnih razlik med zdravljenjema, kar zadeva primarni opazovani dogodek glede na izhodiščne značilnosti (število limfocitov CD4+, spol, rasa, ITM, starost in predhodna izpostavljenost kabotegravirju/rilpivirinu).

Rezultati učinkovitosti v 96. tednu so skladni z rezultati primarno opazovanega dogodka v 48. tednu. Kombinacija kabotegravirja z injekcijami rilpivirina, uporabljena na 2 meseca, je bila neinferiorna kombinaciji kabotegravirja in rilpivirina, uporabljeni vsak mesec. Delež oseb, ki so imele RNA HIV-1 v plazmi ≥ 50 c/ml v 96. tednu pri uporabi kombinacije kabotegravirja z rilpivirinom na 2 meseca (n=522) in pri uporabi kombinacije kabotegravirja z rilpivirinom vsak mesec (n=523) je bil 2,1 % oziroma 1,1 % (prilagojena razlika v zdravljenju med kombinacijo kabotegravirja in rilpivirina, uporabljeno na 2 meseca in uporabljeno vsak mesec [1,0; 95 % IZ: -0,6; 2,5]). Delež preiskovancev, ki so imeli RNA HIV-1 v plazmi < 50 c/ml v 96. tednu pri kombinaciji kabotegravirja z rilpivirinom, uporabljeni na 2 meseca, in kombinaciji kabotegravirja z rilpivirinom, uporabljeni vsak mesec, je bil 91 % oziroma 90,2 % (prilagojena razlika v zdravljenju med kombinacijo kabotegravirja in rilpivirina, uporabljeno na 2 meseca in uporabljeno vsak mesec [0,8; 95 % IZ: -2,8; 4,3]).

Rezultati učinkovitosti v 152. tednu so skladni z rezultati primarno opazovanega dogodka v 48. in 96. tednu. Kombinacija kabotegravirja z injekcijami rilpivirina, uporabljena na 2 meseca, je bila neinferiorna kombinaciji kabotegravirja in rilpivirina, uporabljeni vsak mesec. V analizi ITT je bil delež oseb, ki so imele RNA HIV-1 v plazmi ≥ 50 c/ml v 152. tednu pri uporabi kombinacije kabotegravirja z rilpivirinom na 2 meseca (n=522) in uporabi kombinacije kabotegravirja z rilpivirinom vsak mesec (n=523) 2,7 % oziroma 1,0 % (prilagojena razlika v zdravljenju med kombinacijo kabotegravirja in rilpivirina, uporabljeno na 2 meseca in uporabljeno vsak mesec [1,7; 95 % IZ: 0,1; 3,3]). V analizi ITT je bil delež oseb, ki so imele RNA HIV-1 v plazmi < 50 c/ml v 152. tednu pri uporabi kombinacije kabotegravirja z rilpivirinom na 2 meseca in uporabi kombinacije kabotegravirja z rilpivirinom vsak mesec, 87 % oziroma 86 % (prilagojena razlika v zdravljenju med kombinacijo kabotegravirja z rilpivirinom, uporabljeno na 2 meseca in uporabljeno vsak mesec [1,5; 95 % IZ: -2,6; 5,6]).

Post hoc analize

Multivariabilne analize združenih študij faze III (ATLAS v trajanju 96 tednov, FLAIR v trajanju 124 tednov in ATLAS-2M v trajanju 152 tednov), so preučile vpliv različnih dejavnikov na tveganje za CVF (confirmed virologic failure). Analiza izhodiščnih dejavnikov (BFA - baseline factor analysis) je preučila izhodiščne značilnosti virusov in preiskovancev ter odmerne sheme; multivariabilna analiza (MVA - multivariable analysis) pa je vključevala osnovne dejavnike in je upoštevala poizhodiščne predvidevane koncentracije zdravila v plazmi na CVF z regresijskim modeliranjem in postopkom izbire spremenljivk. Pri skupno 4291 človek-letih je bila neprilagojena stopnja incidence CVF 0,54 na 100 človek-let; Poročali so o 23 CVF (1,4 % od 1651 posameznikov v teh študijah).

BFA je pokazala, da so bile mutacije za odpornost proti rilpivirinu (razmerje incidence IRR=21,65; $p<0,0001$), HIV-1 podtipa A6/A1 (IRR=12,87; $p<0,0001$) in indeks telesne mase (IRR=1,09 pri povečanju za 1 enoto, $p=0,04$; IRR=3,97 pri ≥ 30 kg/m², $p=0,01$) povezani s CVF. Druge spremenljivke,

vključno z uporabo na 4 tedne ali na 8 tednov, ženski spol in mutacije za odpornost proti CAB/INSTI, niso bile značilno povezane s CVF. Kombinacija vsaj 2 od naslednjih ključnih izhodiščnih dejavnikov je bila povezana z večjim tveganjem za CVF: mutacije odpornosti proti rilpivirinu, HIV-1 podtipa A6/A1 ali ITM ≥ 30 kg/m² (glejte preglednico 12).

Preglednica 12 Virološki izidi v prisotnosti ključnih izhodiščnih dejavnikov mutacij, z odpornostjo na rilpivirin, podtip A6/A1¹ in ITM ≥ 30 kg/m²

Izhodiščni dejavniki (število)	Virološki uspehi (%) ²	Potrjen virološki neuspeh (%) 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
SKUPAJ (95 % interval zaupanja)	1231/1431 (86,0) 84,1%, 87,8%)	23/1431 (1,6) ⁶ (1,0%, 2,4%)

¹ Klasifikacija HIV-1 podtipa A1 ali A6 na podlagi Los Alamos National Library panela iz baze podatkov HIV Sequence (junij 2020)

² Na podlagi FDA »Snapshot« algoritma RNK < 50 kopij/ml v 48. tednu za ATLAS, v 124. tednu za FLAIR in v 152. tednu za ATLAS-2M.

³ Definirano kot dve zaporedni meritvi HIV RNK ≥ 200 kopij/ml.

⁴ Pozitivna napovedna vrednost (PNV) < 2 %; Negativna napovedna vrednost (NNV) 98,5 %; občutljivost 34,8 %; specifičnost 71,9 %

⁵ PNV 19,3 %; NNV 99,1 %; občutljivost 47,8 %; specifičnost 96,7 %

⁶ Nabor analiziranih podatkov z vsemi nemanjkajočimi sopsremenljivkami za izhodiščne dejavnike (od skupno 1651 posameznikov)

Pri bolnikih z vsaj dvema od teh dejavnikov tveganja je bil delež preiskovancev, ki so imeli CVF, višji kot pri bolnikih z nobenim dejavnikom tveganja ali z enim dejavnikom tveganja, pri čemer so CVF odkrili pri 6/24 bolnikov [25,0 %, 95 % IZ (9,8 %, 46,7 %)], zdravljenih z režimom odmerjanja vsaka 2 meseca, in 5/33 bolnikov [15,2 %, 95 % IZ (5,1 %, 31,9 %)], zdravljenih z režimom odmerjanja na mesec.

Peroralna premostitev z drugimi ART

V retrospektivni analizi združenih podatkov iz 3 kliničnih študij (FLAIR, ATLAS-2M in LATTE-2/študija 200056), je bilo vključenih 29 preiskovancev, ki so med zdravljenjem s kabotegravirjem prejeli peroralno premostitev z ART, ki ni kabotegravir, plus rilpivirin (alternativna peroralna premostitev) plus dolgodelujoče (LA - long acting) intramuskularne (IM) injekcije rilpivirina, v povprečnem trajanju 59 dni (25. in 75. percentil 53-135). Povprečna starost preiskovancev je bila 32 let, 14 % je bilo žensk, 31 % nebelcev, 97 % jih je prejelo režim na osnovi zaviralca integraze (INI) za alternativno peroralno premostitev, 41 % jih je prejelo NNRTI kot del njihovega alternativnega režima peroralne premositve (vključno z rilpivirinom v 11/12 primerov) in 62 % jih je prejelo NRTI. Trije preiskovanci so izstopili med preoralno premositvijo ali kmalu po peroralni premositvi zaradi razlogov, ki niso bili povezani z varnostjo. Večina (≥ 96 %) preiskovancev je ohranila virološko supresijo (plazemska HIV-1 RNA < 50 c/ml). Med premositvijo z alternativno peroralno premositvijo in v obdobju po alternativni peroralni premositvi (do 2 injekciji kabotegravirja in rilpivirina po peroralni premositvi) niso opazili nobenega primera CVF (plazemska HIV-1 RNA ≥ 200 c/ml).

Pediatrična populacija

Varnost, prenašanje in farmakokinetika (PK - pharmacokinetics) dolgodelujoče oblike kabotegravirja za injiciranje v kombinaciji z dolgodelujočim rilpivirinom pri mladostnikih so bili ocenjeni v še vedno potekajoči multicentrični, odprti, neprimerjalni študiji faze I/II, MOCHA (IMPAACT 2017).

V kohorti 2 te študije je 144 mladostnikov z virološko supresijo prekinilo predštudijski cART režim in prejelo eno 30 mg tableto kabotegravirja in eno 25 mg tableto rilpivirina enkrat dnevno vsaj 4 tedne, čemur so vsaka dva meseca sledile intramuskularne injekcije kabotegravirja (1. in 2. mesec: 600 mg in nato 600 mg vsaka dva meseca) in intramuskularne injekcije rilpivirina (1. in 2. mesec: 900 mg in nato 900 mg vsaka dva meseca).

V izhodišču je bila mediana starost udeležencev 15,0 let, mediana telesna masa je bila 48,5 kg (razpon: 35,2; 100,9), mediani ITM je bil 19,5 mg/m² (razpon: 16,0; 34,3), 51,4 % je bilo žensk, 98,6 % je bilo nebelcev in 4 udeleženci so imeli število celic CD4+ manj kot 350 celic na mm³.

Protivirusna aktivnost je bila ocenjena kot sekundarni cilj, s 139 od 144 udeležencev (96,5 %) (snapshot algoritem) z virusno supresijo (plazemske HIV-1 RNK vrednosti < 50 c/ml) v 24. tednu.

Evropska agencija za zdravila je začasno odložila zahtevo za predložitev rezultatov študij s filmsko obloženimi tabletami in s suspenzijo za injiciranje s podaljšanim sproščanjem s kabotegravirjem za eno ali več podskupin pediatrične populacije za zdravljenje okužbe s HIV-1. Glejte poglavje 4.2 za informacije o pediatrični uporabi.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Odrasli

Farmakokinetika kabotegravirja je podobna pri zdravih osebah in osebah, okuženih z virusom HIV. Farmakokinetična variabilnost kabotegravirja je zmerna do visoka. Pri preiskovancih, okuženih z virusom HIV, ki so sodelovali v študijah faze III, je bil interindividualni CVb% C_{tau} od 39 do 48 %. Večja interindividualna variabilnost, od 41 % do 89 %, je bila opažena pri dajanju enega odmerka dolgodelujoče injekcije kabotegravirja.

Preglednica 13. Farmakokinetični parametri po peroralnem jemanju kabotegravirja enkrat na dan in po začetni, mesečni in nadaljevalni intramuskularni injekciji vsaka 2 meseca pri odraslih udeležencih

Faza odmerjanja	Režim odmerjanja	Geometrična sredina (5., 95. percentil) ^a		
		AUC _(0-tau) ^b (µg•h/ml)	C _{max} (µg/ml)	C _{tau} (µg/ml)
peroralno uvajalno zdravljenje ^c	30 mg enkrat na dan	145 (93,5; 224)	8,0 (5,3; 11,9)	4,6 (2,8; 7,5)
začetna injekcija ^d	600 mg i.m. začetni odmerek	1591 (714; 3245)	8,0 (5,3; 11,9)	1,5 (0,65; 2,9)
mesečna injekcija ^e	400 mg i.m. na mesec	2415 (1494; 3645)	4,2 (2,5; 6,5)	2,8 (1,7; 4,6)
injekcija na vsaka 2 meseca ^e	600 mg i.m. vsaka 2 meseca	3 764 (2431; 5857)	4,0 (2,3; 6,8)	1,6 (0,8; 3,0)

^a Vrednosti farmakokinetičnih parametrov so temeljile na individualnih *post-hoc* ocenah iz populacijskih farmakokinetičnih modelov za bolnike v študijah FLAIR in ATLAS za mesečno odmerjanje in v študiji ATLAS-2M za odmerjanje na vsaka 2 meseca.

^b tau je odmerni interval: 24 ur za peroralno jemanje; 1 mesec za mesečne i.m. injekcije suspenzije za injiciranje s podaljšanim sproščanjem in 2 meseca za i.m. injekcije suspenzije za injiciranje s podaljšanim sproščanjem na vsaka 2 meseca.

^c Vrednosti farmakokinetičnih parametrov peroralnega uvajalnega zdravljenja predstavljajo stanje dinamičnega ravnovesja.

^d Vrednosti C_{max} po začetni injekciji primarno odražajo peroralno odmerjanje, ker je bila začetna injekcija aplicirana na isti dan, kot zadnji peroralni odmerek; vendar pa vrednosti AUC_(0-tau) in C_{tau} odražajo začetno injekcijo. Kadar ni bil uporabljen uvajalni peroralni odmerek (DTI n = 110), je bila opažena geometrična sredina (5., 95. percentil) CAB C_{max} (1 teden po začetni injekciji) 1,89 µg/ml (0,438; 5,69) in CAB C_{tau} 1,43 µg/ml (0,403; 3,90).

^e Vrednosti farmakokinetičnih parametrov mesečne in injekcije na vsaka 2 meseca predstavljajo podatke po 48 tednih.

Absorpcija

Injekcije kabotegravirja imajo z absorpcijo omejeno ("flip-flop") kinetiko, ki je posledica počasne absorpcije iz glutealne mišice v sistemski obtok, kar vodi do dolgotrajne ohranitve plazemske koncentracije. Po enkratnem intramuskularnem odmerku je koncentracija kabotegravirja v plazmi

zaznavna prvi dan in se postopoma povečuje ter doseže največjo koncentracijo v plazmi z mediano T_{max} 7 dni. Kabotegravir je bil v plazmi zaznaven do 52 tednov ali dlje po enkratni injekciji. Farmakokinetično stanje dinamičnega ravnovesja je doseženo v 44 tednih.

Izpostavljenost kabotegravirju v plazmi se povečuje sorazmerno ali malenkost manj kot sorazmerno z odmerkom po enkratni in ponovljenih intramuskularnih injekcijah odmerkov od 100 do 800 mg.

Porazdelitev

Podatki *in vitro* kažejo, da je kabotegravir v veliki meri (> 99 %) vezan na humane plazemske proteine. Po jemanju peroralnih tablet je bil srednji navidezni volumen (V_z/F) v plazmi 12,3 l. Pri ljudeh je bil ocenjen plazemski V_c/F kabotegravirja 5,27 l in V_p/F 2,43 l. Te ocene volumnov, če predpostavljamo visoko biorazpoložljivost, kažejo na to, da se nekaj kabotegravirja porazdeli v zunajcelični prostor.

Kabotegravir je prisoten v ženskem in moškem genitalnem traktu. Mediano razmerje cervikalno in vaginalno tkivo:plazma je bilo od 0,16 do 0,28 in mediano razmerje rektalno tkivo:plazma je bilo $\leq 0,08$ po eni 400 mg intramuskularni injekciji (i.m.) 4, 8 in 12 tednov po odmerjanju.

Kabotegravir je prisoten v cerebrospinalni tekočini (CSF, cerebrospinal fluid). Pri s HIV okuženih preiskovancih, ki so prejeli shemo z injekcijami kabotegravirja in rilpivirina, je bilo razmerje koncentracije kabotegravirja med CSF in plazmo [mediana (razpon)] ($n = 16$) 0,003 (razpon: od 0,002 do 0,004) po enem tednu v stanju dinamičnega ravnovesja po injekciji dolgodelujočega kabotegravirja (uporabljenega na 4 tedne ali na 8 tednov). Skladno s terapevtskimi koncentracijami kabotegravirja v CSF, je bila CSF HIV-1 RNK ($n = 16$) < 50 celic/ml pri 100 % in < 2 celici/ml pri 15/16 (94 %) preiskovancev. Hkrati je bila plazemska HIV-1 RNK ($n = 18$) < 50 celic/ml pri 100 % in < 2 celici/ml pri 12/18 (66,7 %) preiskovancev.

In vitro kabotegravir ni bil substrat organskega anionskega polipeptidnega prenašalca (OATP, organic anion transporting polypeptide) 1B1, OATP2B1, OATP1B3 ali organskega kationskega prenašalca (OCT1, organic cation transporter).

Biotransformacija

Kabotegravir se presnavlja predvsem preko glukuronidacije z UGT1A1 in v manjši meri z UGT1A9. Kabotegravir je prevladujoča spojina, ki kroži v plazmi in predstavlja > 90 % celotnega plazemskega reaktivnega izotopa ogljika. Po peroralnem zaužitju se kabotegravir pri ljudeh izloča predvsem preko metabolizma; izločanje nespremenjenega kabotegravirja skozi ledvice je majhno (< 1 % odmerka). Sedemindeset odstotkov celotnega peroralnega odmerka kabotegravirja se nespremenjenega izloči z blatom. Ni znano, ali je vsa ali del te količine neabsorbirano zdravilo ali pa je posledica biliarnega izločanja glukuronidnega konjugata, ki se v črevesni svetlini razgradi, tako da nastane osnovna spojina. Opazili so, da je bil kabotegravir prisoten v duodenalnih vzorcih žolča. Glukuronidni presnovek je bil prisoten tudi v nekaterih, ampak ne vseh, duodenalnih vzorcih žolča. Sedemindvajset odstotkov celotnega peroralnega odmerka se izloči z urinom, predvsem v obliki glukuronidnega presnovka (75 % iz urina pridobljenega radioaktivnega materiala, 20 % celotnega odmerka).

Kabotegravir ni klinično pomemben zaviralec naslednjih encimov in prenašalcev: CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4, UGT1A1, UGT1A3, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9, UGT2B4, UGT2B7, UGT2B15 in UGT2B17, P-gp, BCRP, eksportna črpalka žolčnih soli (BSEP - bile salt export pump), OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3, prenašalci za ekstruzijo več zdravil in toksinov (MATE - multidrug and toxin extrusion) 1, MATE 2-K, z odpornostjo proti več zdravilom povezani protein (MRP - multidrug resistance-associated protein) 2 ali MRP4.

Izločanje

Povprečni navidezni končni razpolovni čas kabotegravirja je omejen s hitrostjo absorpcije in je ocenjen na 5,6 do 11,5 tednov po enem odmerku i.m. injekcije. Značilno daljši navidezni razpolovni čas v primerjavi s peroralnim kaže na izločanje iz mesta injiciranja v sistemski obtok. Navidezni CL/F je bil 0,151 l/h.

Linearnost/nelinearnost

Plazemska izpostavljenost kabotegravirju se povečuje sorazmerno ali malenkost manj kot sorazmerno z odmerkom po enkratni in ponovljenih intramuskularnih injekcijah odmerkov od 100 mg do 800 mg.

Polimorfizmi

V meta analizi preskušanj zdravih in s HIV okuženih preiskovancev so s HIV okuženi preiskovanci z UGT1A1 genotipi s slabo presnovo kabotegravirja imeli 1,2-kratno povprečno povečanje AUC, $C_{\max}$ in C_{τ} kabotegravirja v stanju dinamičnega ravnovesja po administraciji dolgodelujoče injekcije v primerjavi s preiskovanci z genotipi, povezanimi z normalnim metabolizmom preko UGT1A1. Te razlike se ne smatrajo za klinično pomembne. Prilagoditev odmerka pri preiskovancih s polimorfizmom UGT1A1 ni potrebna.

Posebne populacije bolnikov

Spol

Populacijske farmakokinetične analize niso pokazale klinično pomembnega vpliva spola na izpostavljenost kabotegravirju, zato na podlagi spola odmerkov ni treba prilagajati.

Rasa

Populacijske farmakokinetične analize niso pokazale klinično pomembnega vpliva rase na izpostavljenost kabotegravirju, zato na podlagi rase odmerkov ni treba prilagajati.

Indeks telesne mase (ITM)

Populacijske farmakokinetične analize niso pokazale klinično pomembnega vpliva ITM-ja na izpostavljenost kabotegravirju, zato na podlagi ITM-ja odmerkov ni treba prilagajati.

Starejši

Populacijska farmakokinetična analiza kabotegravirja ni pokazala klinično pomembnega vpliva starosti na izpostavljenost kabotegravirju. Farmakokinetični podatki za kabotegravir pri preiskovancih, starejših od 65 let, so omejeni.

Okvara ledvic

Med preiskovanci s hudo okvaro ledvic (očistek kreatinina ≥ 15 do < 30 ml/min in ki niso na dializi) in ujemajočimi zdravimi preiskovanci niso opazili klinično pomembnih razlik v farmakokinetiki. Bolnikom z blago, zmerno ali hudo (brez dialize) okvaro ledvic odmerka ni treba prilagajati. Pri bolnikih na dializi kabotegravirja niso raziskali.

Okvara jeter

Med preiskovanci z zmerno okvaro jeter in ujemajočimi zdravimi preiskovanci niso opazili klinično pomembnih razlik v farmakokinetiki. Bolnikom z blago do zmerno okvaro jeter odmerka ni treba prilagoditi (Child-Pugh stopnja A ali B). Vpliva hude okvare jeter (Child-Pugh stopnja C) na farmakokinetiko kabotegravirja niso raziskali.

Pediatrična populacija

Populacijske farmakokinetične simulacije niso pokazale klinično pomembnih razlik v izpostavljenosti med mladostniki (starimi najmanj 12 let in s telesno maso 35 mg ali več) in s HIV-1 okuženimi ter neokuženimi odraslimi udeleženci iz razvojnega programa za kabotegravir, zato prilagoditev odmerka za mladostnike, ki tehtajo ≥ 35 kg, ni potrebna.

Preglednica 14 Farmakokinetični parametri po jemanju kabotegravirja peroralno enkrat na dan, in začetnih, mesečnih in nadaljevalnih intramuskularnih injekcijah vsaka dva meseca pri mladostnikih, starih 12 do manj kot 18 let (≥ 35 kg)

Faza odmerjanja	Režim odmerjanja	Geometrična sredina (5., 95. percentil) ^a		
		AUC _(0-tau) ^b ($\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$)	C _{max} ($\mu\text{g/ml}$)	C _{tau} ($\mu\text{g/ml}$)
Peroralno uvajalno zdravljenje ^c	30 mg enkrat dnevno	203 (136; 320)	11 (7,4; 16,6)	6,4 (4,2; 10,5)
Začetna injekcija ^d	600 mg i.m. začetni odmerek	2085 (1056; 4259)	11 (7,4; 16,6)	1,9 (0,80; 3,7)
Mesečna injekcija ^e	400 mg i.m. vsak mesec	3416 (2303; 5109)	5,7 (3,8; 8,9)	4,2 (2,7; 6,5)
Injekcija vsaka 2 meseca ^e	600 mg i.m. vsaka 2 meseca	5184 (3511; 7677)	5,1 (3,1; 8,2)	2,5 (1,3; 4,2)

^a Vrednosti farmakokinetičnih parametrov so temeljile na individualnih *post-hoc* ocenah iz populacijskih farmakokinetičnih modelov tako za s HIV-1 okuženo mladostniško populacijo (n = 147) s telesno maso 35,2 – 98,5 kg, kot za s HIV-1 neokuženo mladostniško populacijo (n = 62) s telesno maso 39,9 – 167 kg.

^b tau je odmerni interval: 24 ur za peroralno jemanje; 1 mesec za začetno injekcijo in mesečne i.m. injekcije 2 meseca za i.m. injiciranje suspenzije za injiciranje s podaljšanim sproščanjem na vsaka 2 meseca.

^c Vrednosti farmakokinetičnih parametrov peroralnega uvajalnega zdravljenja predstavljajo stanje dinamičnega ravnovesja.

^d Vrednosti C_{max} začetne injekcije primarno odražajo peroralno odmerjanje, ker je bila začetna injekcija aplicirana na isti dan, kot zadnji peroralni odmerek; vendar pa vrednosti AUC_(0-tau) in C_{tau} odražajo začetno injekcijo.

^e Vrednosti farmakokinetičnih parametrov predstavljajo stanje dinamičnega ravnovesja.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Karcinogenost in mutagenost

Kabotegravir v *in vitro* testih na bakterijah in gojenih sesalskih celicah ter v mikronukleusnem testu, izvedenem *in vivo* na glodalcih, ni bil mutagen ali klastogen. Kabotegravir v dolgotrajnih študijah na miših in podganah ni bil karcinogen.

Študije vpliva na razmnoževanje

Pri podganah, izpostavljenih peroralnim odmerkom do 1000 mg/kg/dan kabotegravirja (> 20-kratnik izpostavljenosti pri človeku ob največjem priporočenem odmerku) ni bilo opaženih učinkov na moško ali žensko plodnost.

V študiji embriofetalnega razvoja niso ugotovili neželenih razvojnih izidov po peroralni uporabi kabotegravirja pri brejih kunkah vse do maternalnega toksičnega odmerka 2000 mg/kg/dan (0,66-kratnik izpostavljenosti pri človeku ob največjem priporočenem odmerku za človeka) ali brejih podganah v odmerkih do 1000 mg/kg/dan (> 30-kratnik izpostavljenosti pri človeku ob največjem priporočenem odmerku za človeka). Pri podganah so spremembe rasti plodov (zmanjšanje telesne mase) opazili pri odmerku 1000 mg/kg/dan. Študije na brejih podganah so pokazale, da kabotegravir prehaja skozi placento in ga je mogoče zaznati v plodovem tkivu.

Pri podganah so pre- in postnatalne (PPN) študije kabotegravirja ponovljivo izzvale zapoznel začetek skotitve ter povečanje števila mrtvorojenosti in umrljivost novorojenih živali pri 1000 mg/kg/dan (> 30-kratnik izpostavljenosti pri človeku ob največjem priporočenem odmerku za človeka). Manjši odmerek 5 mg/kg/dan kabotegravirja (približno 10-kratnik izpostavljenosti pri človeku ob največjem priporočenem odmerku za človeka) ni bil povezan z zapoznelo skotitvijo ali umrljivostjo novorojenih živali. V študijah na kuncih in podganah kotitev s carskim rezom ni vplivala na preživetje. Glede na razmerje izpostavljenosti pomen tega za človeka ni znan.

Toksičnost pri ponavljajočih odmerkih

Vpliv dolgotrajnega vsakodnevnega zdravljenja z velikimi odmerki kabotegravirja so ocenili v študijah toksičnosti pri ponavljajočih peroralnih odmerkih na podganah (26 tednov) in opicah (39 tednov). Pri peroralnih odmerkih kabotegravirja do 1000 mg/kg/dan na podganah ali 500 mg/kg/dan na opicah ni bilo z zdravilom povezanih neželenih učinkov.

V 14- in 28-dnevni študiji toksičnosti na opicah so opazili učinke na prebavila (izguba telesne mase, bruhanje, razpuščenost/vodeni iztrebki in zmerna do huda dehidracija), ki so bili posledica lokalnega dajanja zdravila in ne sistemske toksičnosti.

V trimesečni študiji na podganah, ko je bil kabotegravir apliciran v obliki mesečne subkutane (s.c.) injekcije (do 100 mg/kg/odmerek); mesečne i.m. injekcije (do 75 mg/kg/odmerek) ali tedenske s.c. injekcije (100 mg/kg/odmerek), niso zasledili neželenih učinkov in novih tarčnih toksičnosti za organe (pri izpostavljenostih > 30-kratnik izpostavljenost pri človeku ob največjem priporočenem odmerku za človeka 400 mg i.m. odmerek).

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

manitol (E421)
polisorbat 20 (E432)
makrogol (E1521)
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

V odsotnosti študij kompatibilnosti zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili.

6.3 Rok uporabnosti

Neodprta viala
3 leta

Rok uporabnosti suspenzije v injekcijski brizgi

Kemična in fizikalna stabilnost med uporabo sta dokazani za 2 uri pri temperaturi 25 °C. Ko se suspenzijo enkrat povleče v injekcijsko brizgo, je treba z mikrobiološkega stališča zdravilo uporabiti takoj. V nasprotnem primeru je za čas in pogoje shranjevanja med uporabo odgovoren uporabnik.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Neodprta viala

Ne zamrzujte.

Suspenzija v injekcijski brizgi

Za pogoje shranjevanja po prvem odprtju zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

400 mg (2 ml viala)

Rjava 2-ml viala iz stekla tipa I z zamaškom iz bromobutilne gume in s sivim aluminijastim tesnilom s temno sivo plastično odstranljivo zaporko.

Eno pakiranje vsebuje: 1 viala (400 mg), 1 odmerna brizga (sterilna, za enkratno uporabo z volumetričnimi oznakami na vsakih 0,2 ml), 1 nastavek viala in 1 injekcijska igla (0,65 mm, 38 mm [23 gauge, 1½ inča]).

600 mg (3 ml viala)

Rjava 3-ml viala iz stekla tipa I z zamaškom iz bromobutilne gume in s sivim aluminijastim tesnilom z oranžno plastično odstranljivo zaporko.

Eno pakiranje vsebuje: 1 viala (600 mg), 1 odmerna brizga (sterilna, za enkratno uporabo z volumetričnimi oznakami na vsakih 0,2 ml), 1 nastavek viala in 1 injekcijska igla (0,65 mm, 38 mm [23 gauge, 1½ inča]).

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in rokovanje z zdravilom

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

Popolna navodila za uporabo in ravnanje z zdravilom Vocabria so na voljo v navodilu za uporabo (glejte Navodila za uporabo).

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/20/1481/002

EU/1/20/1481/003

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 17. december 2020

Datum zadnjega podaljšanja:

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<https://www.ema.europa.eu>.

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih.

1. IME ZDRAVILA

Vocabria 30 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena tableta vsebuje 30 mg kabotegravirja v obliki natrijeve soli.

Pomožna snov z znanim učinkom

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 155 mg laktoze (v obliki monohidrata).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta (tableta)

Bele, ovalne, filmsko obložene tablete (velikosti približno 8,0 mm x 14,3 mm), ki imajo na eni strani vtisnjeno oznako 'SV CTV'.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Vocabria tablete je v kombinaciji s tabletami rilpivirina indicirano za kratkotrajno zdravljenje okužbe z virusom humane imunske pomanjkljivosti tipa 1 (HIV-1) pri odraslih in mladostnikih (starih najmanj 12 let in ki tehtajo vsaj 35 kg), ki imajo virološko supresijo (HIV-1 RNK < 50 kopij/ml) ob zdravljenju s stabilno protiretrovirusno shemo brez sedanjih ali preteklih dokazov virusne odpornosti in brez predhodnega virološkega neuspeha proti zdravilom iz razreda nenukleozidnih zaviralcev reverzne transkriptaze (NNRTI - non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors) in zaviralcev integraze (INI - integrase inhibitors) (glejte poglavja 4.2, 4.4 in 5.1) za:

- peroralno uvajalno zdravljenje za oceno prenašanja zdravila Vocabria in rilpivirina pred uvedbo kombinacije dolgodelujoče injekcije kabotegravirja in dolgodelujoče injekcije rilpivirina.
- peroralno zdravljenje odraslih in mladostnikov, ki bodo zamudili ali izpustili predviden odmerek kombinacije injekcije kabotegravirja in injekcije rilpivirina.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravilo Vocabria smejo predpisovati samo zdravniki, ki imajo izkušnje z zdravljenjem okužb z virusom HIV.

Vocabria tablete so indicirane za kratkotrajno zdravljenje okužbe s HIV v kombinaciji z tabletami rilpivirina, zato je pri določanju odmerjanja treba upoštevati informacije o zdravilu za rilpivirin tablete.

Pred začetkom uporabe zdravila Vocabria morajo zdravstveni delavci natančno izbrati bolnike, ki se strinjajo s predpisanim režimom injiciranja vsak mesec ali vsaka 2 meseca in jih opozoriti na pomembnost upoštevanja načrtovanih obiskov za odmerjanje, kar pripomore k ohranjanju virusne supresije in zmanjšanju tveganja za virusni povratni odziv in potencialen razvoj odpornosti zaradi izpuščenih odmerkov (glejte poglavje 4.4).

Zdravstveni delavec in bolnik se lahko odločita za uporabo tablet kabotegravirja kot uvajalno peroralno zdravljenje pred uvedbo injekcij kabotegravirja za oceno prenašanja kabotegravirja (glejte preglednico 1) ali pa začneta takoj z injekcijami kabotegravirja (glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila za injekcije kabotegravirja).

Odmerjanje

Odrasli in mladostniki (stari najmanj 12 let in ki tehtajo vsaj 35 kg)

Uvajalno peroralno zdravljenje

Kadar se zdravilo uporablja za uvajalno peroralno zdravljenje, je treba približno en mesec (vsaj 28 dni) jemati zdravilo Vocabria tablete skupaj s tabletami rilpivirina za oceno prenašanja kabotegravirja in rilpivirina (glejte poglavje 4.4). Eno 30 mg tableto zdravila Vocabria je treba vzeti skupaj z eno 25 mg tableto rilpivirina enkrat na dan.

Preglednica 1 **Priporočena shema odmerjanja**

	PERORALNO UVAJALNO ZDRAVLJENJE
Zdravilo	1. mesec
Vocabria	30 mg enkrat na dan
rilpivirin	25 mg enkrat na dan

Peroralno odmerjanje za izpuščene injekcije kabotegravirja

Če bolnik namerava zamuditi načrtovan obisk za injiciranje za več kot 7 dni, se lahko za nadomeščanje do 2 zaporednih mesečnih obiskov za injiciranje uvede peroralno zdravljenje (ena 30 mg tableta zdravila Vocabria in ena 25 mg tableta rilpivirina enkrat na dan). Na voljo so omejeni podatki o peroralni premostitvi z drugim popolnoma supresivnim protiretrovirusnim zdravljenjem (ART - antiretroviral therapy) (večinoma na osnovi INI (INI - integrase inhibitor)), glejte poglavje 5.1. Za peroralno zdravljenje, daljše od dveh mesecev, se priporoča alternativni peroralni režim zdravljenja.

Bolniki, ki prejemajo mesečne injekcije, morajo prvi odmerek peroralnega zdravljenja vzeti približno en mesec (+/- 7 dni) po zadnjem odmerku injekcij kabotegravirja in rilpivirina. Bolniki, ki prejemajo injekcije na 2 meseca, morajo prvi odmerek peroralnega zdravljenja vzeti 2 meseca (+/- 7 dni) po zadnjem odmerku injekcij kabotegravirja in rilpivirina. Z injiciranjem je treba nadaljevati na dan, ko se zaključi peroralno odmerjanje.

Izpuščeni odmerki

Če bolnik izpusti odmerek zdravila Vocabria tablete, ga mora vzeti čim prej, pod pogojem, da do naslednjega odmerka ni manj kot 12 ur. Če je do naslednjega odmerka manj kot 12 ur, bolnik ne sme vzeti pozabljenega odmerka, ampak naj preprosto nadaljuje z jemanjem po ustaljenem urniku.

Če bolnik bruha v 4 urah po tem, ko je vzel zdravilo Vocabria tablete, mora vzeti dodatno tableto zdravila Vocabria. Če bolnik bruha več kot 4 ure po tem, ko je vzel zdravilo Vocabria tablete, dodatnega odmerka zdravila Vocabria ne potrebuje; z naslednjim odmerkom nadaljuje redno po predvideni shemi odmerjanja.

Starejši bolniki

Prilagoditev odmerka pri starejših bolnikih ni potrebna. Na voljo so omejeni podatki o uporabi kabotegravirja pri bolnikih, starih 65 let ali več (glejte poglavje 5.2).

Okvara ledvic

Pri bolnikih z blago (očistek kreatinina ≥ 60 do < 90 ml/min), zmerno (očistek kreatinina ≥ 30 do < 60 ml/min) ali hudo okvaro ledvic (očistek kreatinina ≥ 15 do < 30 ml/min in bolniki niso na dializi [glejte poglavje 5.2]) prilagoditev odmerka ni potrebna. Pri bolnikih z okvaro ledvic v končnem stadiju, ki so na nadomestnem ledvičnem zdravljenju, kabotegravirja niso preučevali. Ker se kabotegravir v več kot 99 % veže na beljakovine, ni pričakovati, da bi dializa spremenila izpostavljenost kabotegravirju. Če

se kabotegravir aplicira bolniku na nadomestnem ledvičnem zdravljenju, je pri uporabi kabotegravirja potrebna previdnost.

Okvara jeter

Pri bolnikih z blago do zmerno okvaro jeter (Child-Pugh stopnja A ali B) prilagajanje odmerka ni potrebno. Pri bolnikih s hudo okvaro jeter (Child-Pugh stopnja C, [glejte poglavje 5.2]) kabotegravirja niso preučevali. Če se kabotegravir aplicira bolniku s hudo okvaro jeter, je pri uporabi kabotegravirja potrebna previdnost.

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila Vocabria pri otrocih, starih manj kot 12 let, ali mladostnikih, ki tehtajo manj kot 35 kg, nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

Način uporabe

peroralna uporaba

Zdravilo Vocabria tablete se lahko jemlje s hrano ali brez nje. Kadar se jih vzame skupaj z rilpivirinom, je treba zdravilo Vocabria tablete vzeti s hrano.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Sočasna uporaba z rifampicinom, rifapentinom, karbamazepinom, okskarbazepinom, fenitoinom ali fenobarbitalom (glejte poglavje 4.5).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Izhodiščni dejavniki, povezani z virološkim neuspehom

Pred začetkom zdravljenja je treba upoštevati, da multivariabilne analize kažejo na to, da je lahko kombinacija vsaj 2 od naslednjih izhodiščnih dejavnikov povezana s povečanim tveganjem za virološki neuspeh: arhivirane mutacije z odpornostjo proti rilpivirinu, HIV-1 podtip A6/A1 ali ITM ≥ 30 kg/m². Razpoložljivi podatki kažejo, da se virološki neuspeh pojavi pogostejše, kadar so ti bolniki zdravljeni po režimu odmerjanja na vsaka dva meseca v primerjavi z režimom odmerjanja enkrat mesečno. Pri bolnikih z nepopolno ali negotovo anamnezo zdravljenja brez analiz odpornosti pred začetkom zdravljenja je potrebna previdnost v primeru prisotnosti bodisi ITM ≥ 30 kg/m² ali HIV-1 podtipa A6/A1 (glejte poglavje 5.1).

Hudi kožni neželeni učinki

V povezavi z uporabo kabotegravirja so zelo redko poročali o hudih kožnih neželenih učinkih (SCAR-severe cutaneous adverse reactions), Stevens-Johnsonovem sindromu (SJS) in toksični epidermalni nekrolizi (TEN), ki sta lahko življenje ogrožajoča ali smrtna.

Ko se bolnikom predpiše zdravilo, jim je treba svetovati glede znakov in simptomov ter jih skrbno spremljati glede kožnih reakcij. Če se pojavijo znaki in simptomi, ki kažejo na te reakcije, je treba zdravljenje z kabotegravirjem takoj prekiniti in razmisliti o alternativnem zdravljenju (kot je primerno). Če je pri bolniku zaradi uporabe kabotegravirja prišlo do resne reakcije, kot sta SJS ali TEN, se zdravljenja s kabotegravirjem pri tem bolniku nikoli ne sme ponovno uvesti.

Preobčutljivostne reakcije

V povezavi z inhibitorji integraze, vključno s kabotegravirjem, so poročali o preobčutljivostnih reakcijah. Za te reakcije so bili značilni izpuščaj, sistemski pojavi in včasih motnje v delovanju organov, vključno z okvaro jeter. Treba je nemudoma prenehati z dajanjem zdravila Vocabria in drugih zadevnih zdravil, če se pojavijo znaki ali simptomi preobčutljivostnih reakcij (med drugim hud izpuščaj ali izpuščaj v povezavi z

zvišano telesno temperaturo, splošno slabo počutje, utrujenost, bolečine v mišicah ali sklepih, mehurji, ustne lezije, konjunktivitis, obrazni edem, hepatitis, eozinofilija ali angioedem). Treba je spremljati klinični status, vključno z jetrnimi aminotransferazami, in začeti ustrezno zdravljenje (glejte poglavja 4.2, 4.8 in 5.1).

Hepatotoksičnost

Pri omejenem številu bolnikov z znano okvaro jeter ali brez znane predhodno obstoječe okvare jeter, ki so prejeli zdravilo Vocabria, so poročali o hepatotoksičnosti (glejte poglavje 4.8). Za lažjo identifikacijo bolnikov, pri katerih lahko obstaja tveganje za hepatotoksičnost, so v kliničnih študijah uporabljali peroralno uvajanje kabotegravirja.

Priporočljivo je spremljanje vrednosti jetrnih testov. V primeru suma na hepatotoksičnost je treba prenehati z zdravljenjem z zdravilom Vocabria.

Sočasna okužba s HBV/HCV

Bolniki s sočasno okužbo s hepatitisom B v študije z zdravilom Vocabria niso bili vključeni. Pri bolnikih, ki so hkrati okuženi s hepatitisom B, uvedba zdravila Vocabria ni priporočljiva. Zdravniki se morajo ravnati po trenutnih smernicah zdravljenja okužbe z virusom HIV pri bolnikih, ki so hkrati okuženi z virusom hepatitisa B.

Za bolnike, sočasno okužene s hepatitisom C, so na voljo omejeni podatki. Pri bolnikih, sočasno okuženih s hepatitisom C, je priporočljivo spremljanje jetrne funkcije.

Interakcije z zdravili

Pri predpisovanju zdravila Vocabria tablete z zdravili, ki lahko zmanjšajo izpostavljenost zdravilu Vocabria, je potrebna previdnost (glejte poglavje 4.5).

Antacide, ki vsebujejo polivalentne katione, je priporočljivo vzeti vsaj 2 uri pred in 4 ure po jemanju zdravila Vocabria tablete (glejte poglavje 4.5).

Sindrom imunske reaktivacije

Pri s HIV okuženih bolnikih s hudo imunsko pomanjkljivostjo lahko ob uvedbi kombiniranega protiretrovirusnega zdravljenja (CART - combination antiretroviral therapy) nastane vnetna reakcija na asimptomatske ali rezidualne oportunistične patogene in povzroči resna klinična stanja ali poslabšanje simptomov. Take reakcije so navadno opazili v prvih nekaj tednih ali mesecih po uvedbi CART. Tovrstni primeri so citomegalovirusni retinitis, generalizirane in/ali žariščne okužbe z mikobakterijami in s *Pneumocystis jirovecii* povzročena pljučnica. Kakršne koli vnetne simptome je treba oceniti in uvesti zdravljenje, kadar je potrebno. V okviru imunske rekonstitucije je bil opisan tudi pojav avtoimunskih bolezni (npr. pojav Gravesove bolezni in avtoimunskega hepatitisa), toda opisani čas do začetka je bolj spremenljiv in ti učinki se lahko pojavijo več mesecev po uvedbi zdravljenja.

Oportunistične okužbe

Bolnike je treba opozoriti, da zdravilo Vocabria ali katera koli druga protiretrovirusna terapija ne ozdravi okužbe s HIV in se pri njih vseeno lahko pojavijo oportunistične okužbe in drugi s HIV povezani zapleti. Zato morajo bolniki ostati pod skrbnim nadzorom zdravnika, ki ima izkušnje z zdravljenjem bolezni, povezanih s HIV.

Pomožne snovi

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na tableto, kar v bistvu pomeni »brez natrija«.

Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, odsotnostjo encima laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Zdravilo Vocabria tablete je v kombinaciji s tabletami rilpivirina indicirano za zdravljenje okužbe s HIV-1, zato je za informacije glede interakcij treba upoštevati tudi informacije o zdravilu rilpivirin tablete.

Učinki drugih zdravil na farmakokinetiko kabotegravirja

Kabotegravir se presnavlja predvsem z uridindifosfat-glukuronozil transferazo (UGT) 1A1 in v manjši meri z UGT1A9. Pri zdravilih, ki so močni induktorji UGT1A1 ali UGT1A9, se pričakuje zmanjšanje plazemskih koncentracij kabotegravirja, kar vodi v zmanjšanje učinkovitosti (glejte poglavje 4.3 in preglednico 2 spodaj). Pri osebah, ki slabo presnavljajo preko UGT1A1, so bili srednji AUC, C_{max} in C_{tau} peroralnega kabotegravirja do 1,5-krat povečani, kar predstavlja največje klinično zaviranje UGT1A1. Vpliv zaviralca UGT1A1 je lahko nekoliko bolj izrazit, vendar glede na varnostne meje kabotegravirja ni pričakovati, da bi bilo to povečanje klinično pomembno. V prisotnosti UGT1A1 zaviralcev (npr. atazanavir, erlotinib, sorafenib) prilagajanje odmerka zdravila Vocabria zato ni potrebno.

Kabotegravir je substrat za P-glikoprotein (P-gp) in protein odpornosti pri raku dojke (BCRP, breast cancer resistance protein), vendar zaradi njegove visoke permeabilnosti ni pričakovati sprememb v absorpciji, kadar je apliciran hkrati z zaviralci P-gp ali BCRP.

Učinek kabotegravirja na farmakokinetiko drugih zdravil

Kabotegravir *in vivo* ne vpliva na midazolam, testni substrat za citokrom P450 (CYP) 3A4. Kabotegravir *in vitro* ni induciral CYP1A2, CYP2B6, ali CYP3A4.

Kabotegravir je *in vitro* zaviral organske anionske prenašalce (OAT - organic anion transporters) 1 (IC_{50} = 0,81 μ M) in OAT3 (IC_{50} = 0,41 μ M). Zato je pri sočasni uporabi z zdravili z ozkim terapevtskim oknom, ki so substrati OAT1/3 (npr. metotreksat), priporočena previdnost.

Na podlagi *in vitro* in kliničnega profila interakcij z zdravili za kabotegravir ni pričakovati, da bi spremenil koncentracije drugih protiretrovirusnih zdravil, vključno z zaviralci proteaze, zaviralci nukleozidne reverzne transkriptaze, zaviralci nenukleozidne reverzne transkriptaze, zaviralci integraze, zaviralci vstopa ali ibalizumabom.

Podatki o interakcijah med zdravili, ki so navedeni v preglednici 2, so pridobljeni iz študij s peroralnim kabotegravirjem (zvečanje je označeno kot “↑”, zmanjšanje kot “↓”, brez spremembe kot “↔”, površina pod koncentracijsko krivuljo v odvisnosti od časa kot “AUC”, maksimalna zabeležena koncentracija kot “ C_{max} ”, koncentracija na koncu odmernega intervala pa kot “ C_{τ} ”).

Preglednica 2: Interakcije

Zdravila po terapevtskih področjih	Interakcija Sprememba geometričnega povprečja (%)	Priporočila glede sočasne uporabe
<i>HIV-1 Protiretrovirusna zdravila</i>		
Nukleozidni zaviralci reverzne transkriptaze: etravirin	kabotegravir ↔ AUC ↑ 1 % C_{max} ↑ 4 % C_{τ} ↔ 0 %	Etravirin ni značilno spremenil plazemske koncentracije kabotegravirja. Prilagoditev odmerka zdravila Vocabria tablete ni potrebna.
Nukleozidni zaviralci reverzne transkriptaze: rilpivirin	kabotegravir ↔ AUC ↑ 12 % C_{max} ↑ 5 % C_{τ} ↑ 14 % rilpivirin ↔ AUC ↓ 1 % C_{max} ↓ 4 % C_{τ} ↓ 8 %	Rilpivirin ni značilno spremenil plazemske koncentracije kabotegravirja. Pri sočasni uporabi z rilpivirinom prilagoditev odmerka zdravila Vocabria tablete ni potrebna.

<i>Antikonvulzivi</i>		
karbamazepin okskarbazepin fenitoin fenobarbital	kabotegravir ↓	Induktorji presnovnih encimov lahko značilno zmanjšajo plazemsko koncentracijo kabotegravirja. Sočasna uporaba je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).
<i>Antacidi</i>		
antacidi (npr. magnezij, aluminij ali kalcij)	kabotegravir ↓	Sočasna uporaba antacidnih dodatkov lahko zmanjša absorpcijo peroralno zaužitega kabotegravirja in ni bila preučevana. Antacide, ki vsebujejo polivalentne katione, je priporočljivo vzeti vsaj 2 uri pred ali 4 ure po peroralnem jemanju zdravila Vocabria (glejte poglavje 4.4).
<i>Učinkovine za zdravljenje okužb z mikobakterijami</i>		
rifampicin	kabotegravir ↓ AUC ↓ 59 % C _{max} ↓ 6 %	Rifampicin je značilno zmanjšal plazemsko koncentracijo kabotegravirja, kar se verjetno kaže v izgubi terapevtskega učinka. Priporočila glede odmerjanja pri sočasni uporabi zdravila Vocabria in rifampicina niso bila določena; sočasna uporaba zdravila Vocabria in rifampicina je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).
rifapentin	kabotegravir ↓	Rifapentin lahko značilno zmanjša plazemske koncentracije kabotegravirja. Sočasna uporaba je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).
rifabutin	kabotegravir ↓ AUC ↓ 21% C _{max} ↓ 17% C _τ ↓ 26%	Rifabutin ni značilno spremenil plazemske koncentracije kabotegravirja. Prilagajanje odmerka ni potrebno. Pred začetkom peroralne terapije kabotegravirja je treba glede sočasne uporabe z rifabutinom preveriti informacije o zdravilu za kabotegravir injekcijo.
<i>Peroralni kontraceptivi</i>		
etinilestradiol (EE) in levonorgestrel (LNG)	EE ↔ AUC ↑ 2 % C _{max} ↓ 8 % C _τ ↔ 0 % LNG ↔ AUC ↑ 12 % C _{max} ↑ 5 % C _τ ↑ 7 %	Kabotegravir ni značilno zmanjšal plazemskih koncentracij etinilestradiola in levonorgestrela v klinično pomembnem obsegu. Pri sočasni uporabi z zdravilom Vocabria tablete odmerka peroralnih kontraceptivov ni treba prilagajati.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Na voljo so omejeni podatki o uporabi kabotegravirja pri nosečnicah. Učinek zdravila Vocabria na nosečnost pri ljudeh ni znan.

V študijah na brejih podganah in kuncih kabotegravir ni bil teratogen, a je izpostavljenost odmerkom, večjim od terapevtskih, kazala na škodljiv vpliv na razmnoževanje pri živalih (glejte poglavje 5.3). Pomembnost za nosečnost pri ljudeh ni znana.

Uporaba zdravila Vocabria tablete med nosečnostjo ni priporočljiva, razen če pričakovane koristi pretehtajo možno tveganje za plod.

Dojenje

Na podlagi podatkov pri živalih je pričakovati, da se bo kabotegravir izločal v materino mleko, čeprav pri ljudeh tega niso potrdili.

Priporočljivo je, da ženske, okužene z virusom HIV, ne dojijo, da se prepreči prenos virusa HIV na dojenčka.

Plodnost

Ni podatkov o vplivu kabotegravirja na moško ali žensko plodnost pri ljudeh. Študije na živalih ne nakazujejo vpliva kabotegravirja na plodnost pri moških ali ženskah (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Bolnike je treba obvestiti, da so med zdravljenjem z zdravilom Vocabria poročali o omotici, utrujenosti in somnolenci. Pri presoji bolnikove sposobnosti vožnje in upravljanja strojev je treba upoštevati klinično stanje bolnika in profil neželenih učinkov zdravila Vocabria.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Najpogostejše poročani neželeni učinki (NU) so bile reakcije na mestu injiciranja, glavobol in pireksija⁵. V povezavi z uporabo kabotegravirja so poročali o hudih kožnih neželenih učinkih, Stevens-Johnsonovem sindromu (SJS) in toksični epidermalni nekrolizi (TEN) (glejte poglavje 4.4).

Tabelarični seznam neželenih učinkov

Neželeni učinki, ugotovljeni za kabotegravir ali rilpivirin so navedeni v preglednici 3 glede na prizadeti organski sistem in pogostnost. Pogostnosti so opredeljene kot: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$), zelo redki ($< 1/10\,000$).

Preglednica 3 Tabelarični povzetek neželenih učinkov¹

Prizadeti organski sistem po MedDRA	Kategorija pogostnosti	NU za kombinacijo zdravilo Vocabria + rilpivirin
Bolezni imunskega sistema	občasni	preobčutljivost*
Psihiatrične motnje	pogosti	depresija anksioznost nenormalne sanje nespečnost
	občasni	poskus samomora, samomorilne misli (zlasti pri bolnikih z že obstoječo psihiatrično boleznijo v anamnezi)
Bolezni živčevja	zelo pogosti	glavobol
	pogosti	omotica
	občasni	zaspanost

Bolezni prebavil	pogosti	navzea bruhanje bolečine v trebuhu ² napenjanje in vetrovi diareja
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	občasni	hepatotoksičnost
Bolezni kože in podkožja	pogosti	kožni izpuščaj ³
	občasni	urtikarija* angioedem*
	zelo redki	Stevens-Johnsonov sindrom*, toksična epidermalna nekroliza*
Bolezni mišično-skeletnega Sistema in vezivnega tkiva	pogosti	mialgija
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	zelo pogosti	pireksija ⁴
	pogosti	utrujenost astenija splošno slabo počutje
Preiskave	pogosti	zvečanje telesne mase
	občasni	zvišanje vrednosti transaminaz zvišanje vrednosti bilirubina v krvi

¹ Pogostnosti ugotovljenih neželenih učinkov temeljijo na vseh poročanih pojavih dogodkov in niso omejene na tiste, za katere raziskovalec meni, da so vsaj možno povezane.

² Bolečine v trebuhu vključujejo naslednjo skupino po MedDRA prednostnih izrazov: bolečine v zgornjem delu trebuha.

³ Kožni izpuščaj vključuje naslednjo skupino po MedDRA prednostnih izrazov: kožni izpuščaj, eritematozni izpuščaj, generalizirani izpuščaj, makularni izpuščaj, makulopapularni izpuščaj, morbiliformni izpuščaj, papularni izpuščaj, pruritični izpuščaj.

⁴ Pireksija vključuje naslednjo skupino po MedDRA prednostnih izrazov: vročica, zvišana telesna temperatura.

*Glejte poglavje 4.4.

Splošni varnostni profil v 96. in 124. tednu v študiji FLAIR je bil skladen s tistim, ugotovljenim v 48. tednu, brez novih ugotovitev o varnosti. V podaljšani fazi študije FLAIR uvedba režima CAB LA + RPV LA s takojšnjim injiciranjem ni odkrila nobenih novih varnostnih pomislekov, povezanih z izpustitvijo faze uvajalnega peroralnega zdravljenja (glejte poglavje 5.1).

Opis izbranih neželenih učinkov

Zvečanje telesne mase

V časovni točki 48. teden so preiskovanci v študijah FLAIR in ATLAS, ki so prejeli kombinacijo zdravila Vocabria in rilpivirina, pridobili mediano 1,5 kg telesne mase. Preiskovanci, ki so nadaljevali s trenutnim protiretrovirusnim zdravljenjem (CAR - current antiretroviral therapy) so pridobili mediano 1 kg (združena analiza). V individualnih študijah FLAIR in ATLAS je bilo mediano povečanje telesne mase v skupinah, ki sta prejemale kombinacijo zdravila Vocabria in rilpivirina 1,3 kg (FLAIR) in 1,8 kg (ATLAS) v primerjavi z 1,5 kg (FLAIR) in 0,3 kg (ATLAS) v CAR skupinah.

V časovni točki 48. teden je bilo mediano povečanje telesne mase v študiji ATLAS-2M v obeh skupinah s kombinacijo zdravila Vocabria in rilpivirina, tisti z mesečnim odmerjanjem in tisti z odmerjanjem na 2 meseca, 1,0 kg.

Spremembe v izvidih laboratorijskih biokemijskih preiskav

Pri zdravljenju z zdravilom Vocabria in rilpivirinom so opazili majhna neprogresivna povečanja celokupnega bilirubina (brez klinične zlatenice). Te spremembe se ne smatrajo za klinično pomembne, ker verjetno odsevajo tekmovalno med kabotegravirjem in nekonjugiranim bilirubinom za skupno pot izločanja (UGT1A1).

V kliničnih študijah so pri preiskovancih, ki so prejeli kombinacijo zdravila Vocabria in rilpivirina, opazili zvišanje vrednosti transaminaz (ALT/AST). Ta zvišanja so bila sprva pripisana akutnemu virusnemu hepatitisu. Nekaj preiskovancev na peroralni terapiji je imelo zvišanje vrednosti transaminaz povezano z domnevno z zdravili povezano hepatotoksičnostjo; te spremembe so bile reverzibilne po prenehanju zdravljenja (glejte poglavje 4.4).

V kliničnih preskušanjih z zdravilom Vocabria in rilpivirinom so opazili zvišanje vrednosti lipaz; pojavnost zvišanja lipaz stopnje 3 in 4 je bila večja pri kombinaciji zdravila Vocabria in rilpivirina v primerjavi s CAR. Ta zvišanja so bila v splošnem asimptomatska in niso vodila v prenehanje zdravljenja s kombinacijo zdravila Vocabria in rilpivirina. V študiji ATLAS-2M so poročali o enem smrtnem primeru pankreatitisa z lipazo stopnje 4 in spremljajočimi zavajajočimi dejavniki (vključno z anamnezo pankreatitisa), pri čemer ni bilo mogoče izključiti vzročnosti režima injiciranja.

Pediatrična populacija

Na osnovi podatkov iz analize v 16. (kohorta 1C, n = 30) in 24. tednu (kohorta 2, n = 144) študije MOCHA (IMPAACT 2017) niso ugotovili novih varnostnih pomislekov pri mladostnikih (starih najmanj 12 let in s telesno maso 35 kg ali več) v primerjavi z varnostnim profilom, ki je bil ugotovljen pri odraslih.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Specifičnega zdravljenja pri prevelikem odmerjanju zdravila Vocabria ni. V primeru prevelikega odmerjanja je treba bolnike zdraviti s podporno terapijo in jih ustrezno spremljati.

Znano je, da se kabotegravir v veliki meri veže na plazemske beljakovine; zato je malo verjetno, da bi dializa pomagala pri odstranjevanju zdravila iz telesa.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za sistemsko zdravljenje virusnih infekcij, zaviralci integraze, oznaka ATC: J05AJ04.

Mehanizem delovanja

Kabotegravir zavira HIV integrazo z vezavo na aktivno mesto integraze in preprečuje prenos zapisa pri vgradnji retrovirusne deoksiribonukleinske kisline (DNK), ki je bistvenega pomena za replikacijski cikel HIV.

Farmakodinamični učinki

Protivirusno delovanje v celični kulturi

Kabotegravir je deloval protivirusno proti laboratorijskim sevom divjega tipa HIV-1. Povprečna koncentracija kabotegravirja, potrebna za zmanjšanje virusne replikacije za 50 % (EC_{50}), je bila v mononuklearnih celicah periferne krvi (MCPK) 0,22 nM, v celicah 293T 0,74 nM in v celicah MT-4 0,57 nM. Kabotegravir je v celični kulturi deloval protivirusno proti skupini 24 kliničnih izolatov HIV-1 (trije v vsaki podskupini skupine M: A, B, C, D, E, F in G in 3 v skupini O); vrednosti EC_{50} za HIV-1 so bile od 0,02 nM do 1,06 nM. Vrednosti EC_{50} kabotegravirja proti trem kliničnim izolatom HIV-2 so bile od 0,10 nM do 0,14 nM. Kliničnih podatkov o bolnikih s HIV-2 ni.

Protivirusno delovanje v kombinaciji z drugimi zdravili

Nobeno zdravilo z inherentno proti-HIV aktivnostjo ni bilo antagonistično protiretrovirusni aktivnosti kabotegravirja (izvedena so bila *in vitro* ovrednotenja v kombinaciji z rilpivirinom, lamivudinom, tenofovirjem in emtricitabinom).

Odpornost in vitro

Izolacija iz divjega tipa HIV-1 in delovanje proti odpornim sevom: med 112-dnevnim preходом seva IIIB niso opazili virusov z več kot 10-kratnim povečanjem EC_{50} kabotegravirja. Po prehodu divjega tipa HIV-1 (s polimorfizmom T124A) so se v prisotnosti kabotegravirja pojavile naslednje mutacije integraze (IN): Q146L (razpon kratnika spremembe: od 1,3 do 4,6), S153Y (razpon kratnika spremembe: od 2,8 do 8,4) in I162M (2,8-kratna sprememba). Kot je omenjeno zgoraj, je detekcija T124A selekcija že obstoječe manjšinske različice, ki nima diferencialne občutljivosti za kabotegravir. Med prehodom divjega tipa HIV-1 NL-432 v prisotnosti 6,4 nM kabotegravirja do 56. dne niso bile izbrane nobene aminokislinske substitucije v regiji integraze.

Med multiplimi mutanti so največja kratnika spremembe opazili pri mutantih, ki so imeli Q148K ali Q148R. E138K/Q148H je občutljivost za kabotegravir zmanjšal 0,92-krat, E138K/Q148R 12-krat in E138K/Q148K 81-krat. G140C/Q148R je občutljivost za kabotegravir zmanjšal 22-krat in G140S/Q148R 12-krat. Medtem ko N155H ni spremenil občutljivosti za kabotegravir, je N155H/Q148R občutljivost zanj 61-krat zmanjšal. Drugi multipli mutanti, ki so povzročili od 5- do 10-kratno spremembo, so: T66K/L74M (6,3-krat), G140S/Q148K (5,6-krat), G140S/Q148H (6,1-krat) in E92Q/N155H (5,3-krat).

Odpornost in vivo

V združenih preskušanjih FLAIR in ATLAS je merila potrjenega virološkega neuspeha (CVF - confirmed virologic failure) izpolnjevalo majhno število preiskovancev. V združeni analizi je bilo 7 primerov CVF s kombinacijo kabotegravirja in rilpivirina (7/591, 1,2 %) in 7 primerov CVF s trenutno protiretrovirusno shemo (7/591, 1,2 %). Trije bolniki s CVF s kombinacijo kabotegravirja in rilpivirina v preskušanju FLAIR, za katere so bili na voljo podatki o odpornosti, so imeli podtip A1. Poleg tega sta imela 2 od 3 bolnikov s CVF med zdravljenjem nastalo odpornost proti zaviralcem integraze povezano s substitucijo Q148R, 1 od 3 pa je imel G140R z zmanjšano fenotipsko občutljivostjo za kabotegravir. Vsi 3 bolniki s CVF so imeli eno substitucijo, povezano z odpornostjo proti rilpivirinu: K101E, E138E/A/K/T ali E138K; 2 od teh 3 sta imela zmanjšano fenotipsko občutljivost za rilpivirin. 3 bolniki s CVF v preskušanju ATLAS so imeli podtipe A, A1 in AG. Eden od 3 bolnikov s CVF je imel ob neuspehu substitucijo N155H, ki je povezana z odpornostjo proti zaviralcem integraze, in zmanjšano fenotipsko občutljivost za kabotegravir. Vsi 3 bolniki s CVF so imeli ob neuspehu eno substitucijo, povezano z odpornostjo proti rilpivirinu: E138A, E138E/K ali E138K in so imeli zmanjšano fenotipsko občutljivost za rilpivirin. Pri 2 od teh 3 bolnikov s CVF so ob neuspehu opažene substitucije, povezane z odpornostjo proti rilpivirinu, opažali tudi izhodiščno v DNK HIV-1 v MCPK. Sedmi bolnik s CVF (preskušanje FLAIR) nikoli ni dobil injekcije.

Substitucije, povezane z odpornostjo proti dolgodelujočim injekcijam kabotegravirja, opažene v združeni analizi preskušanj ATLAS in FLAIR, so bile G140R (n = 1), Q148R (n = 2) in N155H (n = 1).

V študiji ATLAS-2M je 10 preiskovancev do 48. tedna izpolnjevalo merila CVF: 8 preiskovancev (1,5 %) v skupini z uporabo na 8 tednov in 2 preiskovanca (0,4 %) v skupini z uporabo na 4 tedne. Osem preiskovancev je izpolnjevalo merila CVF 24. teden ali prej.

V skupini z uporabo na 8 tednov je izhodiščno imelo 5 preiskovancev z odpornostjo proti rilpivirinu povezane mutacije Y181Y/C + H221H/Y, Y188Y/F/H/L, Y188L, E138A ali E138E/A in 1 preiskovanec

mutacijo z odpornostjo proti kabotegravirju G140G/R (poleg omenjene mutacije Y188Y/F/H/L, povezane z odpornostjo proti rilpivirinu). Ob času suma na virološki neuspeh (SVF - suspected virologic failure) je imelo v skupini z uporabo na 8 tednov mutacije, povezane z odpornostjo proti rilpivirinu, 6 preiskovancev; 2 preiskovanca sta imela dodatno K101E in 1 preiskovanec je imel dodatno E138E/K od izhodišča do časa SVF. Kratnik spremembe za rilpivirin je bil nad biološko mejo pri 7 preiskovancih in je segal od 2,4 do 15. Pet od 6 preiskovancev s substitucijo, povezano z odpornostjo proti rilpivirinu, je imelo tudi substitucije, povezane z odpornostjo proti zaviralcem prenosa zapisa integraze (INSTI - integrase strand transfer inhibitor) N155H (n = 2), Q148R in Q148Q/R + N155N/H (n = 2). Substitucijo INSTI L74I, so ugotovili pri 4/7 preiskovancev. Določanje integrarnega genotipa in fenotipa pri enem preiskovancu ni bilo uspešno, pri drugem pa ni bilo na voljo fenotipa za kabotegravir. Kratniki sprememb med preiskovanci v skupini z uporabo na 8 tednov so bili od 0,6 do 9,1 za kabotegravir, od 0,8 do 2,2 za dolutegravir in od 0,8 do 1,7 za biktegravir.

V skupini z uporabo na 4 tedne izhodiščno noben preiskovanec ni imel substitucij, povezanih z odpornostjo proti rilpivirinu ali INSTI. En preiskovanec je imel substitucijo NNRTI G190Q, v kombinaciji s polimorfizmom NNRTI V189I. Ob času SVF je imel en preiskovanec med zdravljenjem nastali mutaciji, povezani z odpornostjo proti rilpivirinu, K101E + M230L, drugi pa je ohranil substitucijo NNRTI G190Q + V189I in je imel dodatno V179V/I. Oba preiskovanca sta imela zmanjšano fenotipsko občutljivost za rilpivirin. Oba preiskovanca sta imela tudi mutacije, povezane z odpornostjo proti INSTI, in sicer ali Q148R + E138E/K ali N155N/H ob SVF, 1 preiskovanec pa je imel zmanjšano občutljivost za kabotegravir. Noben preiskovanec ni imel L74I, ki je substitucija INSTI. Med preiskovanci v skupini z uporabo na 4 tedne sta bila kratnika spremembe 1,8 in 4,6 za kabotegravir, 1,0 in 1,4 za dolutegravir in 1,1 in 1,5 za biktegravir.

Klinična učinkovitost in varnost

Odrasli

Učinkovitost kombinacije kabotegravirja in rilpivirina so ocenjevali v dveh randomiziranih, multicentričnih, odprtih študijah neinferiornosti faze III z aktivno kontrolo in vzporednimi skupinami: FLAIR (študija 201584) in ATLAS (študija 201585). Primarna analiza je bila izvedena potem, ko so vsi preiskovanci opravili obisk v 48. tednu ali predčasno prenehali sodelovati v študiji.

Bolniki z virološko supresijo (20 tednov na predhodni shemi na osnovi dolutegravirja)

V študiji FLAIR je 629 s HIV-1 okuženih preiskovancev, predhodno nezdravljenih s protiretrovirusnimi zdravili, 20 tednov prejelo shemo, ki je obsegala INSTI dolutegravir (bodisi dolutegravir/abakavir/lamivudin ali dolutegravir in še 2 druga nukleozidna zaviralca reverzne transkriptaze, če so bili preiskovanci HLA-B*5701-pozitivni). Preiskovance z virološko supresijo (HIV-1 RNK < 50 kopij na ml, n = 566), so potem randomizirali v razmerju 1:1 ali na prejemanje sheme s kabotegravirjem in rilpivirinom ali na nadaljevanje trenutne protiretrovirusne sheme. Preiskovanci, randomizirani na prejemanje kombinirane sheme kabotegravirja in rilpivirina, so zdravljenje začeli s peroralnim uvajalnim odmerkom: eno 30 mg tableto kabotegravirja in eno 25 mg tableto rilpivirina vsak dan vsaj 4 tedne. Sledilo je zdravljenje z injekcijami kabotegravirja (1. mesec 600 mg injekcija, od 2. meseca naprej 400 mg injekcija) v kombinaciji z injekcijami rilpivirina (1. mesec 900 mg injekcija, od 2. meseca naprej 600 mg injekcija) vsak mesec nadaljnjih 44 tednov. To študijo so podaljšali na 96 tednov.

Bolniki z virološko supresijo (vsaj 6 mesecev stabilni na predhodnem protiretrovirusnem zdravljenju)

V študiji ATLAS so 616 preiskovancev, okuženih s HIV-1, ki so že prejeli protiretrovirusno zdravljenje in z virološko supresijo (vsaj 6 mesecev) (HIV-1 RNK < 50 kopij na ml) randomizirali v razmerju 1:1 ali na prejemanje sheme s kabotegravirjem in rilpivirinom ali na nadaljevanje trenutne protiretrovirusne sheme. Preiskovanci, randomizirani na prejemanje kombinirane sheme kabotegravirja in rilpivirina, so zdravljenje začeli s peroralnim uvajalnim odmerkom: eno 30 mg tableto kabotegravirja in eno 25 mg tableto rilpivirina vsak dan vsaj 4 tedne. Sledilo je zdravljenje z injekcijami kabotegravirja (1. mesec 600 mg injekcija, od 2. meseca naprej 400 mg injekcija) v kombinaciji z injekcijami rilpivirina (1. mesec 900 mg injekcija, od 2. meseca naprej 600 mg injekcija) vsak mesec nadaljnjih 44 tednov. Kot tretjo terapevtsko skupino zdravil je v študiji ATLAS izhodiščno pred randomizacijo 50 % preiskovancev

prejemalo NNRTI, 17 % preiskovancev zaviralec proteaze (PI - protease inhibitor) in 33 % preiskovancev INI; to je bilo primerljivo med obema skupinama zdravljenja.

Združeni podatki

V združeni analizi je bila izhodiščno v skupini s kombinacijo kabotegravirja in rilpivirina mediana starost preiskovancev 38 let, 27 % je bilo žensk, 27 % je bilo nebelcev, 1 % je bil starih ≥ 65 let in 7 % je imelo število celic CD4⁺ manj kot 350 celic na mm³; te značilnosti so bile primerljive med obema skupinama zdravljenja.

Primarni opazovani dogodek obeh študij je bil delež preiskovancev s HIV-1 RNK v plazmi ≥ 50 kopij/ml po 48 tednih (algoritem »Snapshot« za populacijo z namenom zdravljenja (ITT-E - intention to treat - exposed)).

V združeni analizi dveh ključnih študij je bila kombinacija kabotegravirja in rilpivirina neinferiorna trenutni protiretrovirusni shemi (CAR) glede deleža preiskovancev s HIV-1 RNK v plazmi ≥ 50 kopij/ml po 48 tednih (1,9 % v prvi, 1,7 % v drugi). Prilagojena razlika v zdravljenju med kombinacijo kabotegravirja in rilpivirina in trenutno protiretrovirusno shemo (0,2; 95 % IZ: -1,4, 1,7) v združeni analizi je izpolnjevala merilo neinferiornosti (zgornja meja 95-odstotnega IZ pod 4 %).

Primarni opazovani dogodek in drugi izidi 48. teden (vključno z izidi glede na ključne izhodiščne dejavnike) za študiji FLAIR in ATLAS so prikazani v preglednicah 4 in 5.

Preglednica 4 Virološki izidi randomiziranega zdravljenja v študijah FLAIR in ATLAS 48. teden (»Snapshot« analiza)

	FLAIR		ATLAS		Združeni podatki	
	kabotegravir + RPV N = 283	CAR N = 283	kabotegravir + RPV N = 308	CAR N = 308	kabotegravir + RPV N = 591	CAR N = 591
HIV-1 RNK $\geq$ 50 kopij/ml† (%)	6 (2,1)	7 (2,5)	5 (1,6)	3 (1,0)	11 (1,9)	10 (1,7)
Razlika v zdravljenju % (95 % IZ)*	-0,4 (-2,8; 2,1)		0,7 (-1,2; 2,5)		0,2 (-1,4; 1,7)	
HIV-1 RNK < 50 kopij/ml (%)	265 (93,6)	264 (93,3)	285 (92,5)	294 (95,5)	550 (93,1)	558 (94,4)
Razlika v zdravljenju % (95 % IZ)*	0,4 (-3,7; 4,5)		-3,0 (-6,7; 0,7)		-1,4 (-4,1; 1,4)	
Brez viroloških podatkov v oknu 48. teden (%)	12 (4,2)	12 (4,2)	18 (5,8)	11 (3,6)	30 (5,1)	23 (3,9)
Razlogi						
Prenehanje sodelovanja v študiji/prenehanje jemanja zdravila v študiji zaradi neželenega dogodka ali smrti (%)	8 (2,8)	2 (0,7)	11 (3,6)	5 (1,6)	19 (3,2)	7 (1,2)
Prenehanje sodelovanja v študiji/prenehanje jemanja zdravila v študiji zaradi drugih razlogov (%)	4 (1,4)	10 (3,5)	7 (2,3)	6 (1,9)	11 (1,9)	16 (2,7)
Manjkajoči podatki v oknu, toda sodelovanje v študiji (%)	0	0	0	0	0	0

* Prilagojeno za izhodiščne stratifikacijske dejavnike.

† Vključuje preiskovance, ki so prenehali sodelovati zaradi pomanjkanja učinkovitosti, v času prenehanja niso bili v supresiji.

N = število preiskovancev v vsaki terapevtski skupini, IZ = interval zaupanja, CAR = trenutna protiretrovirusna shema.

Preglednica 5 Delež preiskovancev s plazemsko HIV-1 RNK ≥ 50 kopij/ml 48. teden glede na ključne izhodiščne dejavnike ("Snapshot" izidi).

Izhodiščni dejavniki		Združeni podatki iz študij FLAIR in ATLAS	
		kabotegravir + RPV N = 591 n/N (%)	CAR N = 591 n/N (%)
Izhodiščno število CD4+ (celic/mm³)	< 350	0/42	2/54 (3,7)
	≥ 350 do < 500	5/120 (4,2)	0/117
	≥ 500	6/429 (1,4)	8/420 (1,9)
Spol	moški	6/429 (1,4)	9/423 (2,1)
	ženske	5/162 (3,1)	1/168 (0,6)
Rasa	belci	9/430 (2,1)	7/408 (1,7)
	črni Afričani/Američani	2/109 (1,8)	3/133 (2,3)
	azijci/ostali	0/52	0/48
ITM	< 30 kg/m ²	6/491 (1,2)	8/488 (1,6)
	≥ 30 kg/m ²	5/100 (5,0)	2/103 (1,9)
Starost (leta)	< 50	9/492 (1,8)	8/466 (1,7)
	≥ 50	2/99 (2,0)	2/125 (1,6)
Izhodiščna protivirusna terapija pri randomizaciji	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)

ITM = indeks telesne mase

PI = zaviralec proteaze

INI = zaviralec integraze

NNRTI = nenukleozidni zaviralec reverzne transkriptaze

V študijah FLAIR in ATLAS so bile razlike v zdravljenju primerljive glede na izhodiščne značilnosti (število CD4+, spol, rasa, ITM, starost, izhodiščna tretja terapevtska skupina zdravil).

96. teden FLAIR

V študiji FLAIR so se rezultati po 96 tednih skladali z rezultati po 48 tednih. Delež preiskovancev s HIV-1 RNK v plazmi ≥ 50 kopij/ml je bil v skupini s kombinacijo kabotegravirja in rilpivirina (n = 283) 3,2 % in v skupini s trenutno protiretrovirusno shemo (n = 283) 3,2 % (prilagojena razlika v zdravljenju med prvo in drugo skupino 0,0 [95 % IZ: -2,9; 2,9]). Delež preiskovancev s HIV-1 RNK v plazmi < 50 kopij/ml je bil v skupini s kombinacijo kabotegravirja in rilpivirina 87 % in v skupini s trenutno protiretrovirusno shemo 89 % (prilagojena razlika v zdravljenju med prvo in drugo skupino -2,8 [95 % IZ: -8,2; 2,5]).

124. teden FLAIR Takojšnje injiciranje proti peroralnemu uvajalnemu zdravljenju

V študiji FLAIR je bila v 124. tednu opravljena ocena varnosti in učinkovitosti za bolnike, ki so se v podaljšani fazi odločili za prehod (v 100. tednu) z abakavirja/dolutegravirja/lamivudina na kabotegravir plus rilpivirin. Preiskovanci so dobili možnost, da preklopijo s fazo peroralnega uvajalnega zdravljenja ali brez nje, tako da so ustvarili skupino s peroralnim uvajalnim zdravljenjem (n = 121) in skupino s takojšnjim injiciranjem (n = 111).

V 124. tednu je bil delež preiskovancev s HIV-1 RNA ≥ 50 kopij/ml 0,8 % v skupini s peroralnim uvajalnim zdravljenjem in 0,9 % v skupini s takojšnjim injiciranjem. Delež virološke supresije (HIV-1 RNA < 50 c/ml) je bil podoben v obeh skupinah, tako v skupini s peroralnim uvajalnim zdravljenjem (93,4 %), kot v skupini s takojšnjim injiciranjem (99,1 %).

Odmerjanje na vsaka 2 meseca

Bolniki z virološko supresijo (vsaj 6 mesecev stabilni na predhodnem protiretrovirusnem zdravljenju)

Učinkovitost in varnost injekcij kabotegravirja na vsaka 2 meseca so ocenili v eni randomizirani, multicentrični, odprti študiji neinferiornosti faze IIIb z vzporednimi skupinami, ATLAS-2M (207966). Primarna analiza je bila izvedena potem, ko so vsi preiskovanci opravili obisk v 48. tednu ali so predčasno prenehali sodelovati v študiji.

V študiji ATLAS-2M so 1.045 s HIV-1 okuženih preiskovancev, ki so predhodno že prejeli protiretrovirusno zdravljenje in so bili v virološki supresiji, randomizirali v razmerju 1:1 na prejemanje sheme injekcij kabotegravirja in rilpivirina ali enkrat na 2 meseca ali enkrat na mesec. Tisti preiskovanci, ki uvidoma niso bili zdravljeni s kabotegravirjem/rilpivirinom, so vsaj 4 tedne prejeli uveljavljeno peroralno zdravljenje z eno 30 mg tableto kabotegravirja in eno 25 mg tableto rilpivirina na dan. Preiskovanci, randomizirani na mesečne injekcije kabotegravirja (1. mesec 600 mg injekcija, od 2. meseca naprej 400 mg injekcija) in injekcije rilpivirina (1. mesec 900 mg injekcija, od 2. meseca naprej 600 mg injekcija) so zdravljenje prejeli dodatnih 44 tednov. Preiskovanci, randomizirani v skupino, da so na 2 meseca prejeli injekcije kabotegravirja (600 mg injekcija 1., 2. in 4. mesec ter nato vsaka 2 meseca) in injekcije rilpivirina (900 mg injekcija 1., 2. in 4. mesec ter nato vsaka 2 meseca), so zdravljenje prejeli dodatnih 44 tednov. Pred randomizacijo je kombinacijo kabotegravirja in rilpivirina 0 tednov prejelo 63 % preiskovancev, od 1 do 24 tednov 13 % preiskovancev in > 24 tednov 24 % preiskovancev.

Izhodiščna mediana starost preiskovancev je bila 42 let, 27 % je bilo žensk, 27 % je bilo nebelcev, 4 % so bili stari ≥ 65 let in 6 % je imelo izhodiščno število celic CD4+ manj kot 350 celic/mm³; te značilnosti so bile primerljive med obema skupinama zdravljenja.

Primarni opazovani dogodek v študiji ATLAS-2M je bil delež preiskovancev s HIV-1 RNK v plazmi ≥ 50 kopij/ml po 48 tednih (algoritem »Snapshot« za populacijo z namenom zdravljenja).

V študiji ATLAS-2M je bila kombinacija kabotegravirja in rilpivirina, uporabljena na 2 meseca, po 48 tednih neinferiorna kombinaciji kabotegravirja in rilpivirina, uporabljeni vsak mesec, kar zadeva delež preiskovancev s HIV-1 RNK v plazmi ≥ 50 kopij/ml (1,7 % med uporabo na 2 meseca, 1,0 % med uporabo vsak mesec). Prilagojena razlika v zdravljenju med kombinacijo kabotegravirja in rilpivirina, uporabljeno na 2 meseca in uporabljeno vsak mesec (0,8; 95 % IZ: -0,6; 2,2), je izpolnila merilo neinferiornosti (zgornja meja 95 % IZ pod 4 %).

Preglednica 6 Virološki izidi randomiziranega zdravljenja v študiji ATLAS-2M 48. teden (“Snapshot” analiza)

	Odmerjanje na 2 meseca	Mesečno odmerjanje
	N = 522 (%)	N = 523 (%)
HIV-1 RNK ≥ 50 kopij/ml[†] (%)	9 (1,7)	5 (1,0)
Razlika v zdravljenju % (95 % IZ)*	0,8 (-0,6; 2,2)	
HIV-1 RNK < 50 kopij/ml (%)	492 (94,3)	489 (93,5)
Razlika v zdravljenju % (95 % IZ)*	0,8 (-2,1; 3,7)	
Brez viroloških podatkov v oknu 48. teden	21 (4,0)	29 (5,5)
Razlogi:		
Prenehanje sodelovanja v študiji zaradi neželenega dogodka ali smrti (%)	9 (1,7)	13 (2,5)
Prenehanje sodelovanja v študiji zaradi drugih razlogov (%)	12 (2,3)	16 (3,1)
Manjkajoči podatki v oknu, toda sodelovanje v študiji (%)	0	0

* Prilagojeno za izhodiščne stratifikacijske dejavnike.

† Vključuje preiskovance, ki so prenehali sodelovati zaradi pomanjkanja učinkovitosti, v času prenehanja niso bili v supresiji.

N = število preiskovancev v vsaki terapevtski skupini, IZ = interval zaupanja, CAR = trenutna protivirusna shema.

Preglednica 7 Delež preiskovancev s plazemsko HIV-1 RNK ≥ 50 kopij/ml 48. teden glede na ključne izhodiščne dejavnike (“Snapshot” izidi).

Izhodiščni dejavniki		Število HIV-1 RNK ≥ 50 kopij/ml/skupaj ocenjenih (%)	
		Odmerjanje na 2 meseca	Mesečno odmerjanje
Izhodiščno število CD4+ celic (celic/mm ³)	< 350	1/ 35 (2,9)	1/ 27 (3,7)
	350 do < 500	1/ 96 (1,0)	0/ 89
	≥ 500	7/391 (1,8)	4/407 (1,0)
Spol	moški	4/385 (1,0)	5/380 (1,3)
	ženske	5/137 (3,5)	0/143
Rasa	belci	5/370 (1,4)	5/393 (1,3)
	nebelci	4/152 (2,6)	0/130
	črnci/afroameričani	4/101 (4,0)	0/ 90
	nečrnci/afroameričani	5/421 (1,2)	5/421 (1,2)
ITM	< 30 kg/m ²	3/409 (0,7)	3/425 (0,7)
	≥ 30 kg/m ²	6/113 (5,3)	2/98 (2,0)
Starost (leta)	< 35	4/137 (2,9)	1/145 (0,7)

Izhodiščni dejavniki		Število HIV-1 RNK ≥ 50 kopij/ml/skupaj ocenjenih (%)	
		Odmerjanje na 2 meseca	Mesečno odmerjanje
	35 do < 50	3/242 (1,2)	2/239 (0,8)
	≥ 50	2/143 (1,4)	2/139 (1,4)
Predhodna izpostavljenost CAB/RPV	nič	5/327 (1,5)	5/327 (1,5)
	1-24 tednov	3/69 (4,3)	0/68
	> 24 tednov	1/126 (0,8)	0/128

ITM = indeks telesne mase

V študiji ATLAS-2M ni bilo klinično pomembnih razlik med zdravljenjema, kar zadeva primarni opazovani dogodek glede na izhodiščne značilnosti (število limfocitov CD4+, spol, rasa, ITM, starost in predhodna izpostavljenost kabotegravirju/rilpivirinu).

Rezultati učinkovitosti v 96. tednu so skladni z rezultati primarno opazovanega dogodka v 48. tednu. Kombinacija kabotegravirja z injekcijami rilpivirina, uporabljena na 2 meseca, je bila neinferiorna kombinaciji kabotegravirja in rilpivirina, uporabljeni vsak mesec. Delež oseb, ki so imele RNA HIV-1 v plazmi ≥ 50 c/ml v 96. tednu pri uporabi kombinacije kabotegravirja z rilpivirinom na 2 meseca (n=522) in pri uporabi kombinacije kabotegravirja z rilpivirinom vsak mesec (n=523) je bil 2,1 % oziroma 1,1 % (prilagojena razlika v zdravljenju med kombinacijo kabotegravirja in rilpivirina, uporabljeno na 2 meseca in uporabljeno vsak mesec [1,0; 95 % IZ: -0,6; 2,5]). Delež preiskovancev, ki so imeli RNA HIV-1 v plazmi < 50 c/ml v 96. tednu pri kombinaciji kabotegravirja z rilpivirinom, uporabljeni na 2 meseca, in kombinaciji kabotegravirja z rilpivirinom, uporabljeni vsak mesec, je bil 91 % oziroma 90,2 % (prilagojena razlika v zdravljenju med kombinacijo kabotegravirja in rilpivirina, uporabljeno na 2 meseca in uporabljeno vsak mesec [0,8; 95 % IZ: -2,8; 4,3]).

Rezultati učinkovitosti v 152. tednu so skladni z rezultati primarno opazovanega dogodka v 48. in 96. tednu. Kombinacija kabotegravirja z injekcijami rilpivirina, uporabljena na 2 meseca, je bila neinferiorna kombinaciji kabotegravirja in rilpivirina, uporabljeni vsak mesec. V analizi ITT je bil delež oseb, ki so imele RNA HIV-1 v plazmi ≥ 50 c/ml v 152. tednu pri uporabi kombinacije kabotegravirja z rilpivirinom na 2 meseca (n=522) in uporabi kombinacije kabotegravirja z rilpivirinom vsak mesec (n=523) 2,7 % oziroma 1,0 % (prilagojena razlika v zdravljenju med kombinacijo kabotegravirja in rilpivirina, uporabljeno na 2 meseca in uporabljeno vsak mesec [1,7; 95 % IZ: 0,1; 3,3]). V analizi ITT je bil delež oseb, ki so imele RNA HIV-1 v plazmi < 50 c/ml v 152. tednu pri uporabi kombinacije kabotegravirja z rilpivirinom na 2 meseca in uporabi kombinacije kabotegravirja z rilpivirinom vsak mesec, 87 % oziroma 86 % (prilagojena razlika v zdravljenju med kombinacijo kabotegravirja z rilpivirinom, uporabljeno na 2 meseca in uporabljeno vsak mesec [1,5; 95 % IZ: -2,6; 5,6]).

Post hoc analize

Multivariabilne analize združenih študij faze III (ATLAS v trajanju 96 tednov, FLAIR v trajanju 124 tednov in ATLAS-2M v trajanju 152 tednov), so preučile vpliv različnih dejavnikov na tveganje za CVF (confirmed virologic failure). Analiza izhodiščnih dejavnikov (BFA - baseline factor analysis) je preučila izhodiščne značilnosti virusov in preiskovancev ter odmerne sheme; multivariabilna analiza (MVA - multivariable analysis) pa je vključevala osnovne dejavnike in je upoštevala poizhodiščne predvidevane koncentracije zdravila v plazmi na CVF z regresijskim modeliranjem in postopkom izbire spremenljivk. Pri skupno 4291 človek-letih je bila neprilagojena stopnja incidence CVF 0,54 na 100 človek-let. Poročali so o 23 CVF (1,4 % od 1651 posameznikov v teh študijah).

BFA je pokazala, da so bile mutacije za odpornost proti rilpivirinu (razmerje incidence IRR=21,65; $p<0,0001$), HIV-1 podtipa A6/A1 (IRR=12,87; $p<0,0001$) in indeks telesne mase (IRR=1,09 pri povečanju za 1 enoto, $p=0,04$; IRR=3,97 pri ≥ 30 kg/m², $p=0,01$) povezani s CVF. Druge spremenljivke,

vključno z uporabo na 4 tedne ali na 8 tednov, ženski spol ali mutacije za odpornost proti CAB/INSTI, niso bile značilno povezane s CVF. Kombinacija vsaj 2 od naslednjih ključnih izhodiščnih dejavnikov je bila povezana z večjim tveganjem za CVF: mutacije odpornosti proti rilpivirinu, HIV-1 podtipa A6/A1 ali ITM ≥ 30 kg/m² (glejte preglednico 8).

Preglednica 8 Virološki izidi v prisotnosti ključnih izhodiščnih dejavnikov mutacij, z odpornostjo na rilpivirin, podtip A6/A1¹ in ITM ≥ 30 kg/m²

Izhodiščni dejavniki (število)	Virološki uspehi (%) ²	Potrjen virološki neuspeh (%) 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
SKUPAJ (95 % interval zaupanja)	1231/1431 (86,0) (84,1%, 87,8%)	23/1431 (1,6) ⁶ (1,0%, 2,4%)

¹ Klasifikacija HIV-1 podtipa A1 ali A6 na podlagi Los Alamos National Library panela iz baze podatkov HIV Sequence (junij 2020)

² Na podlagi FDA »Snapshot« algoritma RNK < 50 kopij/ml v 48. tednu za ATLAS, v 124. tednu za FLAIR, v 152. tednu za ATLAS-2M.

³ Definirano kot dve zaporedni meritvi HIV RNK > 200 kopij/ml.

⁴ Pozitivna napovedna vrednost (PNV) < 2 %; Negativna napovedna vrednost (NNV) 98,5 %; občutljivost 34,8 %; specifičnost 71,7 %

⁵ PNV 19,3 %; NNV 99,1 %; občutljivost 47,8 %; specifičnost 96,7 %

⁶ Nabor analiziranih podatkov z vsemi nemanjkajočimi sospremenljivkami za izhodiščne dejavnike (od skupno 1651 posameznikov)

Pri bolnikih z vsaj dvema od teh dejavnikov tveganja je bil delež preiskovancev, ki so imeli CVF, višji kot pri bolnikih z nobenim dejavnikom tveganja ali z enim dejavnikom tveganja, pri čemer so CVF odkrili pri 6/24 bolnikov [25,0 %, 95 % IZ (9,8 %, 46,7 %)], zdravljenih z režimom odmerjanja vsaka 2 meseca, in 5/33 bolnikov [15,2 %, 95 % IZ (5,1 %, 31,9 %)], zdravljenih z režimom odmerjanja na mesec.

Peroralna premostitev z drugimi ART

V retrospektivni analizi združenih podatkov iz 3 kliničnih študij (FLAIR, ATLAS-2M in LATTE-2/studija 200056), je bilo vključenih 29 preiskovancev, ki so med zdravljenjem s kabotegravirjem prejeli peroralno premostitev z ART, ki ni kabotegravir, plus rilpivirin (alternativna peroralna premostitev) plus dolgodelujoče (LA - long acting) intramuskularne (IM) injekcije rilpivirina, v povprečnem trajanju 59 dni (25. in 75. percentil 53-135). Povprečna starost preiskovancev je bila 32 let, 14 % je bilo žensk, 31 % nebelcev, 97 % jih je prejelo režim na osnovi zaviralca integraze (INI) za alternativno peroralno premostitev, 41 % jih je prejelo NNRTI kot del njihovega alternativnega režima peroralne premostitve (vključno z rilpivirinom v 11/12 primerov) in 62 % jih je prejelo NRTI. Trije preiskovanci so izstopili med preoralno premostitvijo ali kmalu po peroralni premostitvi zaradi razlogov, ki niso bili povezani z varnostjo. Večina (≥ 96 %) preiskovancev je ohranila virološko supresijo (plazemska HIV-1 RNA < 50 c/ml). Med premostitvijo z alternativno peroralno premostitvijo in v obdobju po alternativni peroralni premostitvi (do 2 injekciji kabotegravirja in rilpivirina po peroralni premostitvi) niso opazili nobenega primera CVF (plazemska HIV-1 RNA ≥ 200 c/ml).

Pediatrična populacija

Varnost, prenašanje in farmakokinetika (PK - pharmacokinetics) dolgodelujoče oblike kabotegravirja za injiciranje v kombinaciji z dolgodelujočim rilpivirinom pri mladostnikih so bili ocenjeni v še vedno potekajoči multicentrični, odprti, neprimerjalni študiji faze I/II, MOCHA (IMPAACT 2017).

V kohorti 2 te študije je 144 mladostnikov z virusno supresijo prekinilo svoj predštudijski cART režim in prejelo eno 30 mg tableto kabotegravirja in eno 25 mg tableto rilpivirina enkrat dnevno vsaj 4 tedne, čemur so vsaka dva meseca sledile intramuskularne injekcije kabotegravirja (1. in 2. mesec: 600 mg in nato 600 mg vsaka dva meseca) in intramuskularne injekcije rilpivirina (1. in 2. mesec: 900 mg in nato 900 mg vsaka dva meseca).

V izhodišču je bila mediana starost udeležencev 15,0 let, mediana telesna masa je bila 48,5 kg (razpon: 35,2; 100,9), mediani ITM je bil 19,5 mg/m² (razpon: 16,0; 34,3), 51,4 % je bilo žensk, 98,6 % je bilo nebelcev in 4 udeleženci so imeli število celic CD4+ manj kot 350 celic na mm³.

Protivirusna aktivnost je bila ocenjena kot sekundarni cilj, s 139 od 144 udeležencev (96,5 %) (snapshot algoritem) z virusno supresijo (plazemske HIV-1 RNK vrednosti < 50 c/ml) v 24. tednu.

Evropska agencija za zdravila je začasno odložila zahtevo za predložitev rezultatov študij s filmsko obloženimi tabletami in s suspenzijo za injiciranje s podaljšanim sproščanjem s kabotegravirjem za eno ali več podskupin pediatrične populacije za zdravljenje okužbe s HIV-1. Glejte poglavje 4.2 za informacije o pediatrični uporabi.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Odrasli

Farmakokinetika kabotegravirja je podobna pri zdravih osebah in osebah, okuženih z virusom HIV. Farmakokinetična variabilnost kabotegravirja je zmerna. V študijah faze I na zdravih preiskovancih je bil interindividualni CVb% za AUC, C_{max} in C_{tau} v študijah zdravih preiskovancev od 26 do 34 %, v študijah s HIV-1 okuženih preiskovancev pa od 28 do 56 %. Intraindividualna variabilnost (CVw%) je nižja kot interindividualna variabilnost.

Preglednica 9 Farmakokinetični parametri po peroralnem jemanju kabotegravirja enkrat na dan pri odraslih udeležencih

Faza odmerjanja	Režim odmerjanja	Geometrična sredina (5., 95. percentil) ^a		
		AUC _(0-tau) ^b (µg•h/ml)	C _{max} (µg/ml)	C _{tau} (µg/ml)
peroralno uvajalno zdravljenje ^c	30 mg enkrat na dan	145 (93,5; 224)	8,0 (5,3; 11,9)	4,6 (2,8; 7,5)

^a Vrednosti farmakokinetičnih parametrov so temeljile na individualnih *post-hoc* ocenah iz populacijskih farmakokinetičnih modelov za bolnike v študijah FLAIR in ATLAS (n = 581)

^b tau je odmerni interval: 24 ur za peroralno jemanje

^c Vrednosti farmakokinetičnih parametrov peroralnega uvajalnega zdravljenja predstavljajo stanje dinamičnega ravnovesja.

Absorpcija

Po peroralni aplikaciji se kabotegravir hitro absorbira; za tablete je mediana T_{max} 3 ure po odmerku. Pri odmerjanju enkrat na dan je farmakokinetično stanje dinamičnega ravnovesja doseženo v 7 dneh. Kabotegravir se lahko jemlje s hrano ali brez nje. Hrana je povečala obseg absorpcije kabotegravirja. Biološka uporabnost kabotegravirja je neodvisna od vsebnosti obroka: hrana, bogata z maščobami, je povečala AUC_(0-∞) kabotegravirja za 14 % in C_{max} za 14 % glede na tešče. Ta povečanja niso bila klinično značilna.

Absolutna biorazpoložljivost kabotegravirja ni bila ugotovljena.

Porazdelitev

Podatki *in vitro* kažejo, da je kabotegravir v veliki meri (> 99 %) vezan na humane plazemske proteine. Po jemanju peroralnih tablet je bil srednji navidezni volumen (V_z/F) v plazmi 12,3 l. Pri ljudeh je bil ocenjen plazemski V_c/F kabotegravirja 5,27 l in V_p/F 2,43 l. Te ocene volumnov, če predpostavljamo visoko biorazpoložljivost, kažejo na to, da se nekaj kabotegravirja porazdeli v zunajcelični prostor.

Kabotegravir je prisoten v ženskem in moškem genitalnem traktu. Mediano razmerje cervikalno in vaginalno tkivo:plazma je bilo od 0,16 do 0,28 in mediano razmerje rektalno tkivo:plazma je bilo ≤ 0,08 po eni 400 mg intramuskularni injekciji (i.m.) 4, 8 in 12 tednov po odmerjanju.

Kabotegravir je prisoten v cerebrospinalni tekočini (CSF, cerebrospinal fluid). Pri s HIV okuženih preiskovancih, ki so prejeli shemo z injekcijami kabotegravirja in rilpivirina, je bilo razmerje koncentracije kabotegravirja med CSF in plazmo [mediana (razpon)] ($n = 16$) 0,003 (razpon: od 0,002 do 0,004) po enem tednu v stanju dinamičnega ravnovesja po injekciji dolgodelujočega kabotegravirja (uporabljenega na 4 tedne ali na 8 tednov). Skladno s terapevtskimi koncentracijami kabotegravirja v CSF, je bila CSF HIV-1 RNK ($n = 16$) < 50 celic/ml pri 100 % in < 2 celici/ml pri 15/16 (94 %) preiskovancev. Hkrati je bila plazemska HIV-1 RNK ($n = 18$) < 50 celic/ml pri 100 % in < 2 celici/ml pri 12/18 (66,7 %) preiskovancev.

In vitro kabotegravir ni bil substrat organskega anionskega polipeptidnega prenašalca (OATP - organic anion transporting polypeptide) 1B1, OATP2B1, OATP1B3 ali organskega kationskega prenašalca (OCT1, organic cation transporter).

Biotransformacija

Kabotegravir se presnavlja predvsem preko glukuronidacije z UGT1A1 in v manjši meri z UGT1A9. Kabotegravir je prevladujoča spojina, ki kroži v plazmi in predstavlja > 90 % celotnega plazemskega reaktivnega izotopa ogljika. Po peroralnem zaužitju se kabotegravir pri ljudeh izloča predvsem preko metabolizma; izločanje nespremenjenega kabotegravirja skozi ledvice je majhno (< 1 % odmerka). Sedemindeset odstotkov celotnega peroralnega odmerka kabotegravirja se nespremenjenega izloči z blatom. Ni znano, ali je vsa ali del te količine neabsorbirano zdravilo ali pa je posledica biliarnega izločanja glukuronidnega konjugata, ki se v črevesni svetlini razgradi, tako da nastane osnovna spojina. Opazili so, da je bil kabotegravir prisoten v duodenalnih vzorcih žolča. Glukuronidni presnovek je bil prisoten tudi v nekaterih, ampak ne vseh, duodenalnih vzorcih žolča. Sedemindvajset odstotkov celotnega peroralnega odmerka se izloči z urinom, predvsem v obliki glukuronidnega presnovka (75 % iz urina pridobljenega radioaktivnega materiala, 20 % celotnega odmerka).

Kabotegravir ni klinično pomemben zaviralec naslednjih encimov in prenašalcev: CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4, UGT1A1, UGT1A3, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9, UGT2B4, UGT2B7, UGT2B15 in UGT2B17, P-gp, BCRP, eksportna črpalka žolčnih soli (BSEP - bile salt export pump), OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3, prenašalci za ekstruzijo več zdravil in toksinov (MATE - multidrug and toxin extrusion) 1, MATE 2-K, z odpornostjo proti več zdravilom povezani protein (MRP - multidrug resistance-associated protein) 2 ali MRP4.

Izločanje

Povprečni končni razpolovni čas kabotegravirja je 41 ur, navidezni očistek kabotegravirja (CL/F) pa 0,21 l na uro.

Polimorfizmi

V meta analizi preskušanj zdravih in s HIV okuženih preiskovancev so s HIV okuženi preiskovanci z UGT1A1 genotipi s slabo presnovo kabotegravirja imeli 1,3- do 1,5-kratno povprečno povečanje AUC, C_{max} in C_{tau} kabotegravirja v stanju dinamičnega ravnovesja po administraciji dolgodelujoče injekcije v primerjavi s preiskovanci z genotipi, povezanimi z normalnim metabolizmom preko UGT1A1. Te razlike se ne smatrajo za klinično pomembne. Prilagoditev odmerka pri preiskovancih s polimorfizmom UGT1A1 ni potrebna.

Posebne populacije bolnikov

Spol

Populacijske farmakokinetične analize niso pokazale klinično pomembnega vpliva spola na izpostavljenost kabotegravirju, zato na podlagi spola odmerkov ni treba prilagajati.

Rasa

Populacijske farmakokinetične analize niso pokazale klinično pomembnega vpliva rase na izpostavljenost kabotegravirju, zato na podlagi rase odmerkov ni treba prilagajati.

Indeks telesne mase (ITM)

Populacijske farmakokinetične analize niso pokazale klinično pomembnega vpliva ITM-ja na izpostavljenost kabotegravirju, zato na podlagi ITM-ja odmerkov ni treba prilagajati.

Starejši

Populacijska farmakokinetična analiza kabotegravirja ni pokazala klinično pomembnega vpliva starosti na izpostavljenost kabotegravirju. Farmakokinetični podatki za kabotegravir pri preiskovancih, starejših od 65 let, so omejeni.

Okvara ledvic

Med preiskovanci s hudo okvaro ledvic (očistek kreatinina ≥ 15 do < 30 ml/min in ki niso na dializi) in ujemajočimi zdravimi preiskovanci niso opazili klinično pomembnih razlik v farmakokinetiki. Bolnikom z blago, zmerno ali hudo (brez dialize) okvaro ledvic odmerka ni treba prilagajati. Pri bolnikih na dializi kabotegravirja niso raziskali.

Okvara jeter

Med preiskovanci z zmerno okvaro jeter in ujemajočimi zdravimi preiskovanci niso opazili klinično pomembnih razlik v farmakokinetiki. Bolnikom z blago do zmerno okvaro jeter odmerka ni treba prilagoditi (Child-Pugh stopnja A ali B). Vpliva hude okvare jeter (Child-Pugh stopnja C) na farmakokinetiko kabotegravirja niso raziskali.

Pediatrična populacija

Populacijske farmakokinetične simulacije niso pokazale klinično pomembnih razlik v izpostavljenosti med mladostniki (starimi najmanj 12 let in s telesno maso 35 mg ali več) in s HIV-1 okuženimi ter neokuženimi odraslimi udeleženci iz razvojnega programa za kabotegravir, zato prilagoditev odmerka za mladostnike, ki tehtajo ≥ 35 kg, ni potrebna.

Preglednica 10 Farmakokinetični parametri po jemanju kabotegravirja peroralno enkrat na dan pri mladostnikih, starih 12 do manj kot 18 let (≥ 35 kg)

Faza odmerjanja	Režim odmerjanja	Geometrična sredina (5., 95. percentil) ^a		
		AUC _(0-tau) ^b ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$)	C _{max} ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	C _{tau} ($\mu\text{g}/\text{ml}$)
Peroralno uvajalno zdravljenje ^c	30 mg enkrat dnevno	203 (136, 320)	11 (7,4; 16,6)	6,4 (4,2; 10,5)

^a Vrednosti farmakokinetičnih parametrov so temeljile na individualnih *post-hoc* ocenah iz populacijskih farmakokinetičnih modelov tako za s HIV-1 okuženo mladostniško populacijo ($n = 147$) s telesno maso 35,2 – 98,5 kg, kot za s HIV-1 neokuženo mladostniško populacijo ($n = 62$) s telesno maso 39,9 – 167 kg.

^b tau je odmerni interval: 24 ur za peroralno jemanje.

^c Vrednosti farmakokinetičnih parametrov peroralnega uvajalnega zdravljenja predstavljajo stanje dinamičnega ravnovesja.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Karcinogenost in mutagenost

Kabotegravir v *in vitro* testih na bakterijah in gojenih sesalskih celicah ter v mikronukleusnem testu, izvedenem *in vivo* na glodalcih, ni bil mutagen ali klastogen. Kabotegravir v dolgotrajnih študijah na miših in podganah ni bil karcinogen.

Študije vpliva na razmnoževanje

Pri podganah, izpostavljenih peroralnim odmerkom do 1000 mg/kg/dan kabotegravirja (> 20 -kratnik izpostavljenosti pri človeku ob največjem priporočenem odmerku) ni bilo opaženih učinkov na moško ali žensko plodnost.

V študiji embriofetalnega razvoja niso ugotovili neželenih razvojnih izidov po peroralni uporabi kabotegravirja pri brejih kunkah vse do maternalnega toksičnega odmerka 2000 mg/kg/dan (0,66-kratnik izpostavljenosti pri človeku ob največjem priporočenem odmerku za človeka) ali brejih podganah v odmerkih do 1000 mg/kg/dan (> 30-kratnik izpostavljenosti pri človeku ob največjem priporočenem odmerku za človeka). Pri podganah so spremembe rasti plodov (zmanjšanje telesne mase) opazili pri odmerku 1000 mg/kg/dan. Študije na brejih podganah so pokazale, da kabotegravir prehaja skozi placento in ga je mogoče zaznati v plodovem tkivu.

Pri podganah so pre- in postnatalne (PPN) študije kabotegravirja ponovljivo izzvale zapoznel začetek skotitve ter povečanje števila mrtvorojenosti in umrljivost novorojenih živali pri 1000 mg/kg/dan (> 30-kratnik izpostavljenosti pri človeku ob največjem priporočenem odmerku za človeka). Manjši odmerek 5 mg/kg/dan kabotegravirja (približno 10-kratnik izpostavljenosti pri človeku ob največjem priporočenem odmerku za človeka) ni bil povezan z zapoznelo skotitvijo ali umrljivostjo novorojenih živali. V študijah na kuncih in podganah kotitev s carskim rezom ni vplivala na preživetje. Glede na razmerje izpostavljenosti pomen tega za človeka ni znan.

Toksičnost pri ponavljajočih odmerkih

Vpliv dolgotrajnega vsakodnevnega zdravljenja z velikimi odmerki kabotegravirja so ocenili v študijah toksičnosti pri ponavljajočih peroralnih odmerkih na podganah (26 tednov) in opicah (39 tednov). Pri peroralnih odmerkih kabotegravirja do 1000 mg/kg/dan na podganah ali 500 mg/kg/dan na opicah ni bilo z zdravilom povezanih neželenih učinkov.

V 14- in 28-dnevni študiji toksičnosti na opicah so opazili učinke na prebavila (izguba telesne mase, bruhanje, razpušeni/vodeni iztrebki in zmerne do hude dehidracije), ki so bili posledica lokalnega dajanja zdravila in ne sistemske toksičnosti.

V trimesečni študiji na podganah, ko je bil kabotegravir apliciran v obliki mesečne subkutane (s.c.) injekcije (do 100 mg/kg/odmerek); mesečne i.m. injekcije (do 75 mg/kg/odmerek) ali tedenske s.c. injekcije (100 mg/kg/odmerek), niso zasledili neželenih učinkov in novih tarčnih toksičnosti za organe (pri izpostavljenostih > 30-kratnik izpostavljenost pri človeku ob največjem priporočenem odmerku za človeka 400 mg i.m. odmerek).

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete

laktoza monohidrat
mikrokristalna celuloza (E460)
hipromeloza (E464)
natrijev karboksimetilškrob
magnezijev stearat

Obloga tablete

hipromeloza (E464)
titanov dioksid (E171)
makrogol (E1521)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

5 let

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje tega zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Bele plastenke iz HDPE (polietilen visoke gostote), zaprte z za otroke varnimi polipropilenskimi zaporkami in s polietilenom prevlečenim indukcijsko varjenim tesnilom. Ena plastenka vsebuje 30 filmsko obloženih tablet.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM)

EU/1/20/1481/001

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILO

Datum prve odobritve: 17. december 2020

Datum zadnjega podaljšanja:

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<https://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca (proizvajalcev), odgovornega (odgovornih) za sproščanje serij

Suspenzija s podaljšanim sproščanjem za injiciranje

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

Filmsko obložene tablete

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

V natisnjem navodilu za uporabo zdravila morata biti navedena ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sprostitve zadevne serije.

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

• Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

• Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).
- Dodatni ukrepi za zmanjševanje tveganj
- Obveznost izvedbe ukrepov po pridobitvi dovoljenja za promet

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora v določenem časovnem okviru izvesti naslednje ukrepe:

Opis	Do datuma
Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel prospektivno kohortno študijo (študija COMBINE-2) za zbiranje podatkov o bolnikih, da bi ocenil klinično učinkovitost, adherenco, vztrajanje in prenehanje jemanja po uvedbi dolgodelujoče sheme zdravljenja s kabotegravirjem in rilpivirinom. Študija bo spremljala tudi odpornost in odziv na poznejše protiretrovirusne sheme pri bolnikih, ki so prešli z dolgodelujoče sheme s kabotegravirjem in rilpivirinom na drugo shemo zdravljenja. Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo letno predložil vmesne rezultate študije in končne rezultate študije do septembra 2026.	september 2026
Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel petletno študijo uporabe zdravila (Drug Utilisation Study, DUS) v vsakdanji klinični praksi. Ta opazovalna kohortna študija bo pripomogla k boljšemu razumevanju populacije bolnikov, ki prejemajo sheme z dolgodelujočo injekcijo kabotegravirja in/ali dolgodelujočo injekcijo rilpivirina v rutinski klinični praksi. Študija bo ocenila vzorce uporabe, adherenco in klinično učinkovitost teh shem v obdobju trženja ter spremljala odpornost med virološkimi neuspehi, za katere so na voljo podatki o testiranju odpornosti. Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo letno predložil vmesne rezultate študije in končne rezultate DUS do septembra 2027.	september 2027

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA – 400 MG INJEKCIJA****1. IME ZDRAVILA**

Vocabria 400 mg suspenzija s podaljšanim sproščanjem za injiciranje
kabotegravir

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena viala vsebuje 400 mg kabotegravirja.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje tudi: manitol, polisorbit 20, makrogol in vodo za injekcije.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

suspenzija s podaljšanim sproščanjem za injiciranje

Vsebina: 1 viala

1 nastavek viala

1 injekcijska brizga

1 injekcijska igla

2 ml

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

Odprite tukaj.

za intramuskularno uporabo

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Ne zamrzujte.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/20/1481/002

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI NA VMESNI OVOJNINI**HRBTNI KARTONČEK – 400 MG INJEKCIJA****1. IME ZDRAVILA**

Vocabria 400 mg suspenzija s podaljšanim sproščanjem za injiciranje
kabotegravir

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI****4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

2 ml

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred pripravo zdravila Vocabria preberite navodila za uporabo.
za intramuskularno uporabo

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK****7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA****8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA****9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE****10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH
ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI****11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM****12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET****13. ŠTEVILKA SERIJE**

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH
NALEPKA NA VIALI – 400 MG INJEKCIJA

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Vocabria 400 mg suspenzija s podaljšanim sproščanjem za injiciranje
kabotegravir
i.m.

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

2 ml

6. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA – 600 MG INJEKCIJA****1. IME ZDRAVILA**

Vocabria 600 mg suspenzija s podaljšanim sproščanjem za injiciranje
kabotegravir

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena viala vsebuje 600 mg kabotegravirja.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje tudi: manitol, polisorbit 20, makrogol in vodo za injekcije.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

suspenzija s podaljšanim sproščanjem za injiciranje

Vsebina: 1 viala

1 nastavek viala

1 injekcijska brizga

1 injekcijska igla

3 ml

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

Odprite tukaj.

za intramuskularno uporabo

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Ne zamrzujte.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/20/1481/003

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI NA VMESNI OVOJNINI**HRBTNI KARTONČEK– 600 MG INJEKCIJA****1. IME ZDRAVILA**

Vocabria 600 mg suspenzija s podaljšanim sproščanjem za injiciranje
kabotegravir

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI****4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

3 ml

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred pripravo zdravila Vocabria preberite navodila za uporabo.
za intramuskularno uporabo

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK****7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA****8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA****9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE****10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH
ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI****11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM****12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET****13. ŠTEVILKA SERIJE**

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH
NALEPKA NA VIALI – 600 MG INJEKCIJA

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Vocabria 600 mg suspenzija s podaljšanim sproščanjem za injiciranje
kabotegravir
i.m.

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

3 ml

6. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA - TABLETE****1. IME ZDRAVILA**

Vocabria 30 mg filmsko obložene tablete
kabotegravir

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 30 mg kabotegravirja (v obliki natrijeve soli).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje laktozo monohidrat (glejte navodilo za uporabo).

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

30 tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH
ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/20/1481/001

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

vocabria

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI NA PRIMARNI OVOJNINI**NALEPKA NA PLASTENKI - TABLETE****1. IME ZDRAVILA**

Vocabria 30 mg filmsko obložene tablete
kabotegravir

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 30 mg kabotegravirja (v obliki natrijeve soli).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

30 tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH
ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI****11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

ViiV Healthcare BV

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/20/1481/001

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA
--

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI
--

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Vocabria 400 mg suspenzija s podaljšanim sproščanjem za injiciranje kabotegravir

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Tudi sami lahko k temu prispevate tako, da poročate o katerem koli neželenem učinku zdravila, ki bi se utegnil pojaviti pri vas. Glejte na koncu poglavja 4, kako poročati o neželenih učinkih.

Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Vocabria in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste dobili zdravilo Vocabria
3. Kako se dajejo injekcije zdravila Vocabria
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Vocabria
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Vocabria in za kaj ga uporabljamo

Injekcija zdravila Vocabria vsebuje učinkovino kabotegravir. Kabotegravir spada v skupino protiretrovirusnih zdravil, ki se imenuje *zaviralci integraze* (INI - integrase inhibitors).

Injekcija zdravila Vocabria se uporablja za zdravljenje okužbe z virusom HIV (virus humane imunske pomanjkljivosti) pri odraslih in mladostnikih (starih najmanj 12 let in ki tehtajo vsaj 35 kg), ki prejemajo tudi drugo protiretrovirusno zdravilo, ki se imenuje rilpivirin in pri katerih je okužba s HIV-1 pod nadzorom.

Injekcija zdravila Vocabria ne ozdravi okužbe z virusom HIV, ampak vzdržuje količino virusa v telesu na nizki ravni. To pomaga ohranjati število celic CD4 v vaši krvi. Celice CD4 so vrsta belih krvnih celic, ki so v telesu pomembne za boj proti okužbi.

Injekcija zdravila Vocabria se vedno daje v kombinaciji s še eno injekcijo protiretrovirusnega zdravila, ki se imenuje *rilpivirin injekcija*. Za informacije o tem zdravilu preberite navodilo za uporabo za rilpivirin.

2. Kaj morate vedeti, preden boste dobili zdravilo Vocabria

Ne prejmite injekcije zdravila Vocabria:

- če se je pri vas kadar koli pojavil hud kožni izpuščaj, luščenje kože, mehurji in/ali razjede v ustih.
- če ste **alergični** na kabotegravir ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).
- če jemljete katerega koli od naslednjih zdravil, saj lahko vplivajo na delovanje zdravila Vocabria:
 - **karbamazepin, okskarbazepin, fenitoin, fenobarbital** (zdravila za zdravljenje epilepsije in preprečevanje napadov).
 - **rifampicin ali rifapentin** (zdravila za zdravljenje nekaterih bakterijskih okužb, kot je tuberkuloza).

➔ **Povejte zdravniku**, če menite, da to velja za vas.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Hude kožne reakcije:

V povezavi z zdravljenjem z zdravilom Vocabria so zelo redko poročali o resnih kožnih reakcijah, Stevens-Johnsonovem sindromu in toksični epidermalni nekrolizi. Prenehajte uporabljati zdravilo Vocabria in takoj poiščite zdravniško pomoč, če opazite katerega od simptomov, povezanih s temi resnimi kožnimi reakcijami.

➔ **Preberite informacije** v poglavju 4 tega navodila ('Možni neželeni učinki').

Alergijske reakcije

Zdravilo Vocabria vsebuje kabotegravir, ki je zaviralec integraze. Zaviralci integraze, vključno s kabotegravirjem, lahko povzročijo hudo alergijsko reakcijo, tako imenovano *preobčutljivostno reakcijo*. Pomembne znake in simptome morate poznati, da boste nanje pozorni med prejemanjem zdravila Vocabria.

➔ **Preberite informacije** v poglavju 4 tega navodila.

Težave z jetri, vključno s hepatitisom B in/ali C

Povejte zdravniku, če imate ali ste kdaj imeli težave z jetri, vključno s hepatitisom B in/ali C. Zdravnik vam bo morda ocenil resnost okvare jeter preden se bo odločil ali lahko jemljete zdravilo Vocabria.

Bodite pozorni na pomembne simptome

Pri nekaterih bolnikih, ki jemljejo zdravila za zdravljenje okužbe s HIV, se razvijejo določena stanja, ki so lahko resna. Pomembne znake in simptome morate poznati, da boste nanje pozorni med jemanjem zdravila Vocabria. Med temi so:

- simptomi okužb
- simptomi okvare jeter.

➔ **Preberite informacije** v poglavju 4 tega navodila (»Možni neželeni učinki«).

Če se vam pojavijo simptomi okužbe ali okvare jeter:

➔ **Nemudoma se posvetujte z zdravnikom.** Ne jemljite drugih zdravil za zdravljenje okužbe ne da bi se predhodno posvetovali z zdravnikom.

Redni obiski zdravnika so pomembni

Za nadzor vaše okužbe s HIV in za preprečitev poslabšanja vaše bolezni je pomembno, da se **udeležite načrtovanih obiskov pri zdravniku**, kjer prejmete injekcijo zdravila Vocabria. Če razmišljate o prenehanju zdravljenja, se pogovorite z zdravnikom. Če boste injekcijo zdravila Vocabria prejeli prepozno ali če prenehate prejemati zdravilo Vocabria, boste morali jemati druga zdravila za zdravljenje okužbe s HIV in za zmanjšanje tveganja za razvoj virusne odpornosti.

Injekcija zdravila Vocabria je dolgotrajno zdravilo. Če z zdravljenjem prenehate, lahko nizke koncentracije kabotegravirja (učinkovina v zdravilu Vocabria) ostanejo v vašem sistemu do 12 mesecev ali več po vaši zadnji injekciji. Te nizke koncentracije kabotegravirja vas ne bodo varovale pred virusom in virus lahko postane odporen. Če prejimate mesečne injekcije, morate v roku 1 meseca od vaše zadnje injekcije zdravila Vocabria pričeti z drugim zdravljenjem okužbe s HIV; če prejimate injekcije vsaka 2 meseca, pa morate z zdravljenjem pričeti v roku dveh mesecev od zadnje injekcije zdravila Vocabria.

Otroci in mladostniki

To zdravilo ni namenjeno otrokom, starim manj kot 12 let, ali mladostnikom, ki tehtajo manj kot 35 kg, ker njegova uporaba pri teh bolnikih ni bila raziskana.

Druga zdravila in injekcija zdravila Vocabria

Obvestite zdravnika, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo, vključno z zdravili, ki ste jih kupili brez recepta.

Zdravila Vocabria se ne sme dajati z nekaterimi drugimi zdravili (glejte odstavek 'Ne prejmite zdravila Vocabria injekcija' zgoraj v poglavju 2).

Nekatera zdravila lahko vplivajo na delovanje zdravila Vocabria ali povečajo verjetnost, da se pri vas pojavijo **neželeni učinki**. Tudi zdravilo Vocabria lahko vpliva na delovanje nekaterih drugih zdravil.

Povejte zdravniku, če jemljete:

- **rifabutin** (za zdravljenje nekaterih bakterijskih okužb, kot je tuberkuloza).
- ➔ **Obvestite zdravnika ali farmacevta**, če jemljete to zdravilo. Zdravnik se lahko odloči, da potrebujete dodatne kontrolne preglede.

Nosečnost in dojenje

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev:

- ➔ **Posvetujte se z zdravnikom** preden dobite injekcijo zdravila Vocabria.

Nosečnost

- **Uporaba zdravila Vocabria med nosečnostjo ni priporočljiva.** Če je potrebno, bo zdravnik ocenil koristi za vas in tveganje za vašega otroka, v primeru, da bi prejeli injekcije zdravila Vocabria med nosečnostjo. Če načrtujete zanositev, **se predhodno pogovorite z zdravnikom.**
- Če ste zanosili, ne prenehajte z obiski pri zdravniku, kjer prejmete injekcijo zdravila Vocabria, ne da bi se posvetovali z zdravnikom.

Dojenje

Dojenje **ni priporočljivo** pri ženskah, ki so okužene z virusom HIV, ker se lahko okužba z virusom HIV z materinim mlekom prenese na dojenčka.

Ni znano, ali sestavine injekcije zdravila Vocabria lahko prehajajo v materino mleko. Kljub temu je mogoče, da lahko kabotegravir 12 mesecev po zadnji injekciji zdravila Vocabria še vedno prehaja v materino mleko.

Če dojite ali razmišljate o tem, da bi dojili, **se glede tega čim prej pogovorite** z zdravnikom.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Zdravilo Vocabria vam lahko povzroči omotico in ima druge neželene učinke, ki lahko zmanjšajo zbranost.

- ➔ **Ne vozite ali upravljajte strojev**, če niste prepričani, da zdravilo na vas tako ne vpliva.

Pomembne informacije o nekaterih sestavinah zdravila Vocabria

Injekcija zdravila Vocabria vsebuje polisorbata. To zdravilo vsebuje 40 mg polisorbata na 2 ml odmerka. Povejte zdravniku, če imate znane alergije.

3. Kako se dajejo injekcije zdravila Vocabria

Zdravilo Vocabria boste dobili **v obliki injekcije**, bodisi enkrat na mesec ali enkrat na 2 meseca, hkrati z drugo injekcijo zdravila, imenovanega rilpivirin. Zdravnik vam bo svetoval glede sheme odmerjanja.

Medicinska sestra ali zdravnik vam bosta dala zdravilo Vocabria v obliki injekcije v mišico vaše zadnjice (*intramuskularna ali i.m. injekcija*).

Ob začetku zdravljenja z zdravilom Vocabria se lahko z zdravnikom odločita, da začnete zdravljenje s tabletami kabotegravirja ali pa takoj z injekcijo zdravila Vocabria:

- Če se odločite začeti zdravljenje s tabletami, vam bo zdravnik naročil:
 - da približno **en mesec** jemljete eno 30 mg tableto zdravila Vocabria in eno 25 mg tableto rilpivirina enkrat na dan
 - da nato **vsak mesec ali vsaka 2 meseca** prejimate **injekcije**.

Ta prvi mesec s tabletami Vocabria in rilpivirina se imenuje peroralno **uvajalno obdobje**. To obdobje omogoča vašemu zdravniku, da oceni, ali je smiselno nadaljevati z injekcijami.

Shema injiciranja za mesečno odmerjanje

	Kdaj	
Katero zdravilo	Prva injekcija	Druga in nadaljevalne, mesečne injekcije
zdravilo Vocabria	600 mg injekcija	400 mg injekcija vsak mesec
rilpivirin	900 mg injekcija	600 mg injekcija vsak mesec

Shema injiciranja za odmerjanje na 2 meseca

Katero zdravilo	Kdaj	
	Prva in druga injekcija, v razmiku enega meseca	Tretja injekcija in nadaljevalne, vsaka dva meseca
zdravilo Vocabria	600 mg injekcija	600 mg injekcija vsaka 2 meseca
rilpivirin	900 mg injekcija	900 mg injekcija vsaka 2 meseca

Če izpustite injekcijo zdravila Vocabria

➔ **Nemudoma pokličite zdravnika**, da se dogovorite za nov termin

Za nadzor vaše okužbe s HIV in za preprečitev poslabšanja vaše bolezni je pomembno, da se držite rednih načrtovanih obiskov pri zdravniku, kjer prejmete injekcijo zdravila Vocabria. Če razmišljate o prenehanju zdravljenja, se posvetujte z zdravnikom.

Če mislite, da ne boste uspeli dobiti vaše injekcije zdravila Vocabria v običajnem terminu, **se pogovorite z zdravnikom**. Zdravnik vam bo morda priporočil, da namesto injekcije jemljete tablete zdravila Vocabria ali drugo zdravilo za zdravljenje okužbe s HIV, dokler ne boste spet zmožni dobiti injekcije zdravila Vocabria.

Če ste prejeli večji odmerek injekcije zdravila Vocabria, kot bi smeli

Zdravilo vam bo injiciral zdravnik ali medicinska sestra, zato je malo verjetno, da boste prejeli prevelik odmerek. Če ste zaskrbljeni, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro.

Ne prenehajte s prejemanjem injekcij zdravila Vocabria, ne da bi se prej posvetovali z zdravnikom

Prejemajte injekcije zdravila Vocabria tako dolgo, kot vam priporoča zdravnik. Ne prenehajte s prejemanjem zdravila, razen če vam to priporoči zdravnik. Če prenehate, vam mora zdravnik uvesti drugo zdravljenje okužbe s HIV v roku enega meseca od vaše zadnje injekcije zdravila Vocabria, če prejimate mesečne injekcije oziroma v roku dveh mesecev od vaše zadnje injekcije zdravila Vocabria, če prejimate injekcije vsaka dva meseca, da se zmanjša tveganje za razvoj virusne odpornosti.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Prenehajte uporabljati zdravilo Vocabria in takoj poiščite zdravniško pomoč, če opazite katerega od naslednjih simptomov:

- rdečkaste, nenabrekle lise na telesu v obliki tarče ali kroga, ki imajo pogosto mehurje na sredini, luščenje kože, razjede v ustih, grlu, nosu, na spolovilih in očeh. Pred nastopom teh resnih kožnih izpuščajev se lahko pojavijo zvišana telesna temperatura in gripi podobni simptomi (Stevens-Johnsonov sindrom, toksična epidermalna nekroliza). Te resne kožne reakcije so zelo redke (pojavijo se lahko pri **največ 1 od 10 000** bolnikov).

Alergijske reakcije

Zdravilo Vocabria vsebuje kabotegravir, ki je zaviralec integraze. Zaviralci integraze, vključno s kabotegravirjem, lahko povzročijo hudo alergijsko reakcijo, tako imenovano preobčutljivostno reakcijo. Te preobčutljivostne reakcije so občasne (pojavijo se lahko pri največ **1 od 100** ljudi).

Če se vam pojavi kateri od naslednjih simptomov:

- kožna reakcija (*izpuščaj, koprivnica*)
- zvišana telesna temperatura (*vročina*)
- pomanjkanje energije (*utrujenost*)
- otekanje, včasih obraza ali ust (*angioedem*), ki povzroča oteženo dihanje
- bolečine v mišicah ali sklepih.

➔ **Nemudoma obiščite zdravnika.** Zdravnik se lahko odloči, da pri vas opravi teste za pregled jeter, ledvic ali krvi in vam naroči, da prenehate z jemanjem zdravila Vocabria.

Zelo pogosti neželeni učinki

Ti se lahko pojavijo pri **več kot 1 od 10** ljudi:

- glavobol
- reakcije na mestu injiciranja. V kliničnih študijah so bile večinoma blage do zmerne in so sčasoma postale manj pogoste. Simptomi lahko vključujejo:
 - bolečino (ki lahko redko vključuje začasne težave pri hoji), nelagodje, otrdlina
- vročica (*pireksija*), ki se lahko pojavi v enem tednu po injekcijah.

Pogosti neželeni učinki

Ti se lahko pojavijo pri **največ 1 od 10** ljudi:

- depresija
- tesnoba
- nenormalne sanje
- težave s spanjem (*nespečnost*)
- omotica
- slabost (*navzea*)
- bruhanje
- bolečine v trebuhu (*abdominalne bolečine*)
- vetrovi (*flatulenca*)
- diareja
- kožni izpuščaj
- bolečina v mišicah (*mialgija*)
- pomanjkanje energije (*utrujenost*)
- šibkost (*astenija*)
- splošno slabo počutje
- zvečanje telesne mase

- reakcije na mestu injiciranja. V kliničnih študijah je bila večina na splošno blagih do zmernih in so sčasoma postale manj pogoste. Simptomi lahko vključujejo: rdečico, srbenje, oteklino, toploto, podplutbe (ki lahko vključujejo spremembo barve ali kopičenje krvi pod kožo).

Občasni neželeni učinki

Ti se lahko pojavijo pri **največ 1 od 100** ljudi:

- poskus samomora in samomorilne misli (zlasti pri bolnikih, ki so že prej imeli depresijo ali težave z duševnim zdravjem)
- alergijska reakcija (*preobčutljivost*)
- koprivnica (*urtikarija*)
- otekanje, včasih obraza ali ust (*angioedem*), ki povzroča oteženo dihanje
- občutek zaspanosti (*somnolenca*)
- občutek omotice med ali po injiciranju. To lahko privede do omedlevice.
- poškodbe jeter (znaki lahko vključujejo porumenelost kože in beločnic, izgubo apetita, srbenje, občutljivost trebuha, svetlo obarvanje blata ali nenavadno temen urin)
- spremembe v jetrnih testih (zvišanje vrednosti *transaminaz* ali zvišanje vrednosti *bilirubina*)

reakcije na mestu injiciranja. V kliničnih študijah je bila večina na splošno blagih do zmernih in so sčasoma postale manj pogoste. Simptomi lahko vključujejo: odrevenelost, manjše krvavitve, ognojek (nabiranje gnoja) ali celulitis (toplota, oteklost ali rdečina).

Drugi neželeni učinki, ki se lahko pokažejo v preiskavah krvi

- zvišanje vrednosti lipaz (snov, ki nastaja v trebušni slinavki).

Drugi neželeni učinki

Pri ljudeh, ki za zdravljenje okužbe s HIV prejemajo zdravilo Vocabria in rilpivirin, se lahko pojavijo drugi neželeni učinki.

Pankreatitis

Če se vam pojavi huda bolečina v trebuhu, je to lahko posledica vnetja vaše trebušne slinavke (pankreatitis).

➔ **Obvestite zdravnika**, še posebej, če se bolečina razširi in poslabša.

Simptomi okužbe in vnetja

Osebe z napredovalo okužbo s HIV (AIDS) imajo oslabljen imunski sistem in večjo verjetnost, da se pri njih razvije hujša okužba (*oportunistične okužbe*). Ob začetku zdravljenja se imunski sistem okrepi, da se telo začne boriti proti okužbam.

Lahko se pojavijo simptomi okužbe in vnetja, ki jih lahko povzročijo:

- stare, prikrita okužbe, ki se ponovno razplamtijo, ko se telo bori z njimi
- imunski sistem, ki napada zdrava telesna tkiva (*avtoimunske bolezni*).

Simptomi avtoimunskih bolezni se lahko pojavijo več mesecev po tem, ko ste začeli jemati zdravila za zdravljenje okužbe z virusom HIV.

Simptomi lahko vključujejo:

- **oslabelost mišic** in/ali **bolečine v mišicah**
- **bolečine v sklepih** ali **otekanje sklepov**
- **oslabelost**, ki se začne v rokah in stopalih in se širi navzgor proti trupu
- **palpitacije** ali **tremor**
- **hiperaktivnost** (pretiran nemir in gibanje).

Če se pri vas pojavijo simptomi okužbe:

➔ **Takoj obvestite zdravnika.** Brez zdravnikovega nasveta ne jemljite drugih zdravil za zdravljenje okužbe.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na **nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V**. S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Vocabria

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na nalepki in škatli poleg oznake EXP. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Ne zamrzujte.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Vocabria

- Učinkovina je kabotegravir.

Ena 2 ml viala vsebuje 400 mg kabotegravirja.

Druge sestavine zdravila so:

manitol (E421)

polisorbat 20 (E432)

makrogol (E1521)

voda za injekcije

Izgled zdravila Vocabria in vsebina pakiranja

Suspenzija kabotegravirja s podaljšanim sproščanjem za injiciranje je na voljo v viali iz rjavega stekla z gumijastim zamaškom. Pakiranje vsebuje tudi 1 injekcijsko brizgo, 1 nastavek viala in 1 injekcijsko iglo.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

ViiV Healthcare BV

Van Asch van Wijckstraat 55H,

3811 LP Amersfoort

Nizozemska

Proizvajalec

GlaxoSmithKline Manufacturing SpA

Strada Provinciale Asolana, 90

San Polo di Torrile

Parma, 43056

Italija

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

België/Belgique/Belgien

ViiV Healthcare srl/bv

Tél/Tel: + 32 (0) 10 85 65 00

Lietuva

ViiV Healthcare BV

Tel: + 370 80000334

България

Luxembourg/Luxemburg

ViiV Healthcare BV
Τηλ.: + 359 80018205

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

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

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

Eesti
ViiV Healthcare BV
Tel: + 372 8002640

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

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

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

Hrvatska
ViiV Healthcare BV
Tel: + 385 80078089

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

Magyarország
ViiV Healthcare BV
Tel.: + 36 80088309

Malta
ViiV Healthcare BV
Tel: + 356 80065004

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

Norge
GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00

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

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

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

România
ViiV Healthcare BV
Tel: + 4021 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

ViiV Healthcare BV
Τηλ: + 357 80070017

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

Latvija

ViiV Healthcare BV
Tel: + 371 80205045

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne {MM/LLLL}

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<https://www.ema.europa.eu>.

Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju:

Navodila za uporabo 2 ml injekcije zdravila Vocabria:

Pregled

Za celoten odmerek sta potrebni dve injekciji: **zdravilo VOCABRIA in rilpivirin**

2 ml kabotegravirja in 2 ml rilpivirina.

Kabotegravir in rilpivirin sta suspenziji, ki ju ni treba nadalje redčiti ali rekonstituirati. Koraki priprave so enaki za obe zdravili. Da se prepreči izguba suspenzije, je treba pri pripravi suspenzije za injiciranje skrbno upoštevati ta navodila.

Kabotegravir in rilpivirin sta namenjena samo intramuskularni uporabi. Obe injekciji morata biti aplicirani na glutealni mesti.

Opomba: Priporočljivo je ventroglutealno mesto. Vrstni red injiciranja ni pomemben.



Informacije glede shranjevanja

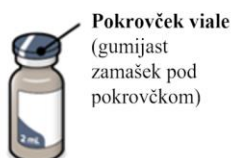
Ne zamrzujte.

Pakiranje vsebuje

- 1 viala kabotegravirja
- 1 nastavek viala
- 1 injekcijska brizga
- 1 injekcijska igla (0,65 mm, 38 mm [23 gauge, 1,5 inčev])

Upoštevajte konstrukcijo bolnika in po medicinski presoji izberite primerno dolžino injekcijske igle.

Viala kabotegravirja



Pokrovček viala
(gumijast
zamašek pod
pokrovčkom)

Nastavek viala



Injekcijska brizga



Bat brizge

Injekcijska igla



Ščitnik igle

Zamašek igle

Potrebovali boste tudi

- nesterilne rokavice
- 2 alkoholna robčka
- 2 zloženca gaze
- ustrezen vsebnik za odstranjevanje ostrih predmetov

Pred začetkom poskrbite za to, da imate blizu pakiranje rilpivirina.



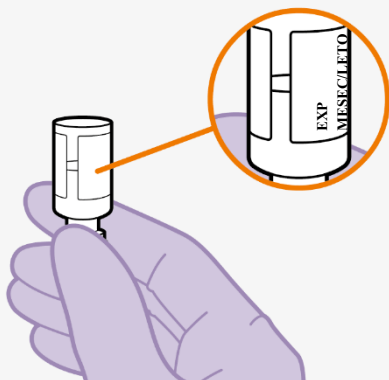
eno 2-ml pakiranje rilpivirina



Priprava

1. Preglejte vialo

Preverite rok uporabnosti in izgled zdravila



- Preverite, da rok uporabnosti ni že pretekel.
- Nemudoma preverite vialo. Če opazite prisotnost tuje snovi, zdravila ne uporabite.

Opomba: Viala kabotegravirja je iz rjavo obarvanega stekla.

Ne uporabite v primeru pretečenega roka uporabnosti.

2. Počakajte 15 minut

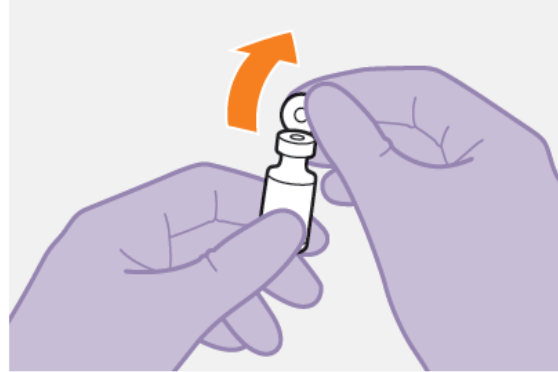
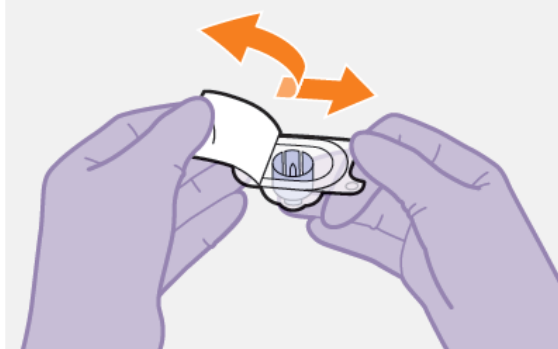


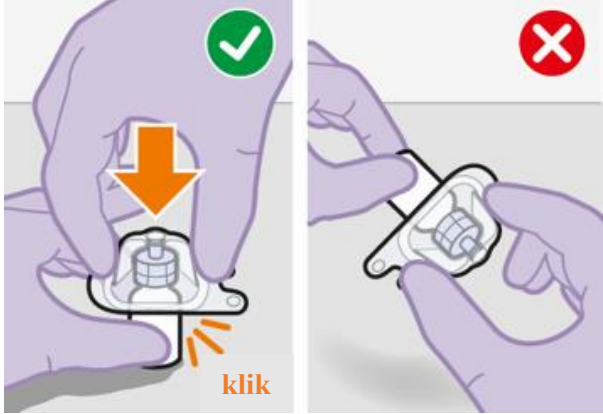
Počakajte 15 minut



- Če je bilo pakiranje shranjeno v hladilniku, ga vzemite iz hladilnika in pred injiciranjem počakajte vsaj 15 minut, da se zdravilo segreje na sobno temperaturo.

3. Močno pretresite

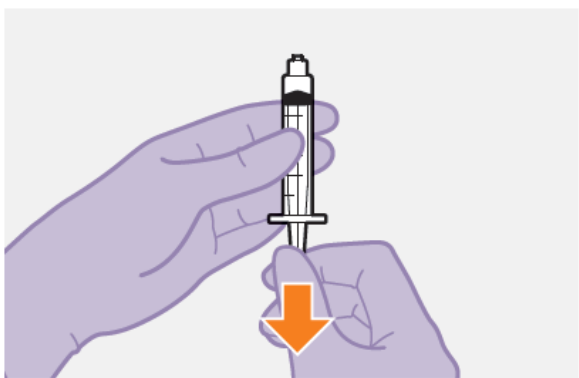
	• Trdno držite vialo in jo močno stresajte celih 10 sekund, kot je prikazano.
4. Preglejte suspenzijo	
	• Obrnite vialo in preverite premešano suspenzijo, ki mora biti enotnega izgleda. Če suspenzija ni enotnega izgleda, ponovno stresite vialo. • Normalno je, da vidite tudi majhne mehurčke zraka. Opomba: Vrstni red priprave viale ni pomemben.
5. Odstranite pokrovček viale	
	• Z viale odstranite zaporko. • Gumijasti zamašek obrišite z alkoholnim robčkom. Pazite, da se nič ne dotakne gumijastega zamaška, po tem ko ste ga obrisali.
6. Odprite nastavek viale	
	• Odlepite papirno podlogo z ovojnine nastavka viale. Opomba: Ne odstranite nastavka iz njegove ovojnine do naslednjega koraka. Nastavek ne bo padel ven, če se ovojnino obrne navzdol.
7. Pritrdite nastavek viale	

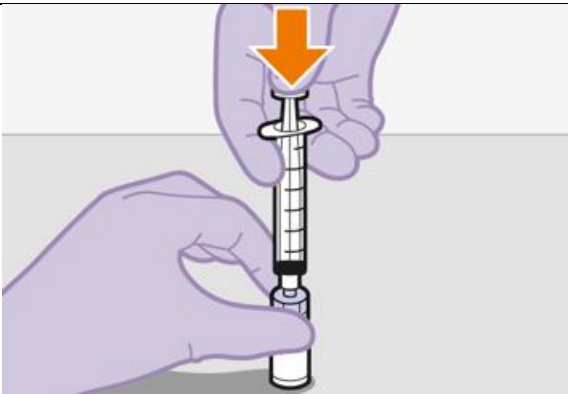
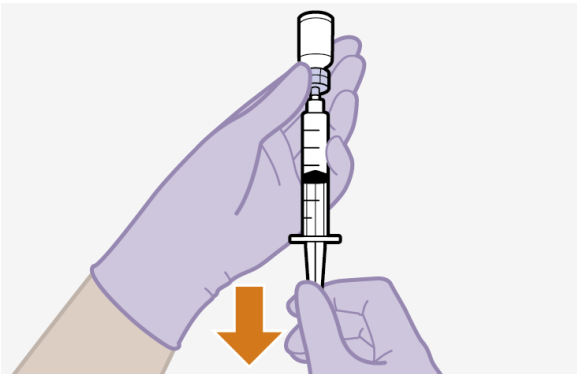
	• Postavite vialo na ravno površino. • Pritisnite nastavek viale naravnost navzdol na vialo, kot je prikazano. • Nastavek vial se mora varno zaskočiti na svoje mesto.
---	--

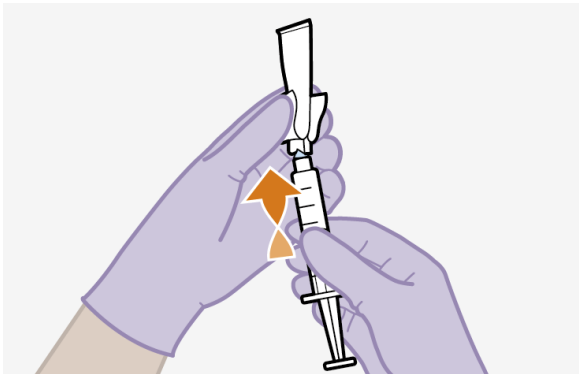
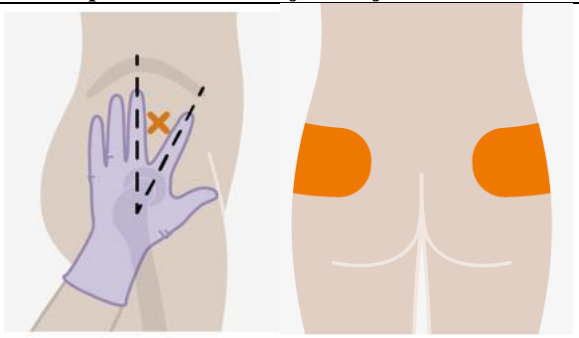
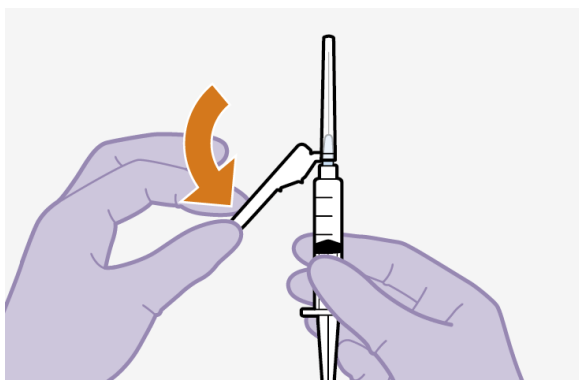
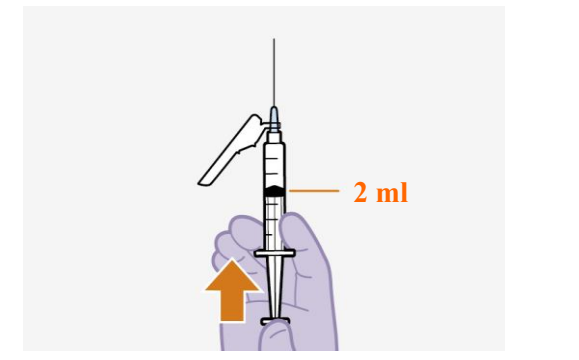
8. Odstranite ovojnino

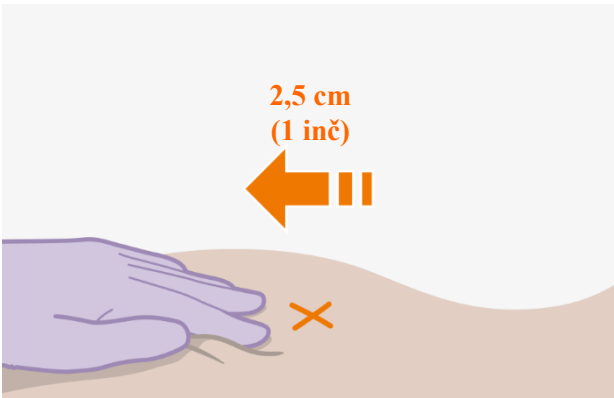
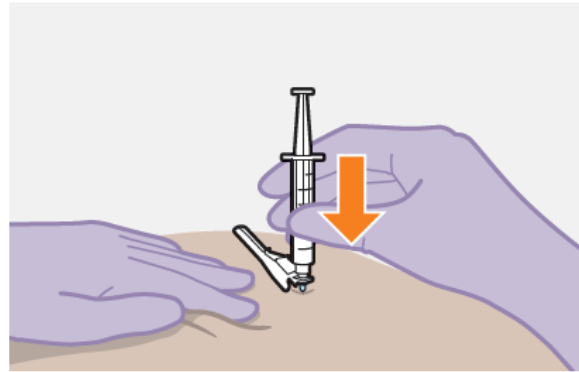
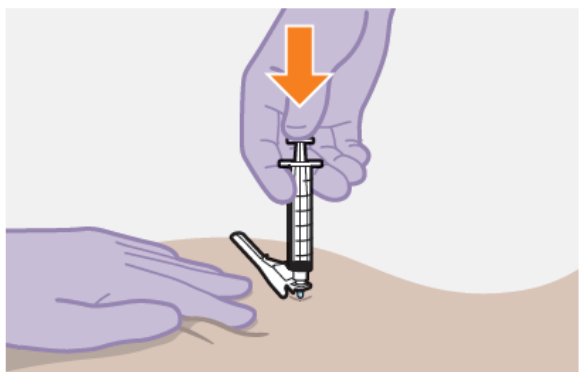
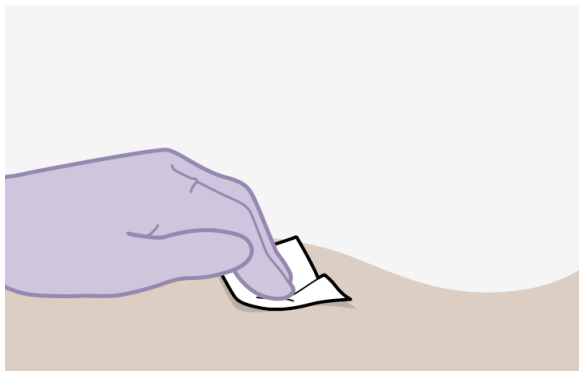
	• Dvignite ovojnino nastavka vial, kot je prikazano.
--	--

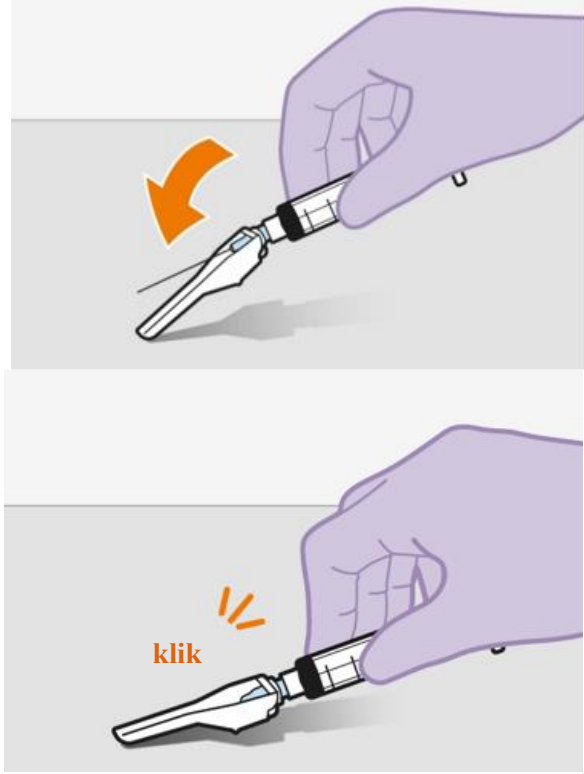
9. Pripravite injekcijsko brizgo

	• Vzemite injekcijsko brizgo iz ovojnine. • Povlecite 1 ml zraka v injekcijsko brizgo. To bo pozneje pripomoglo k lažjemu vbrizganju tekočine.
---	---

10. Pritrdite injekcijsko brizgo 	• Trdno držite nastavek viala in vialo, kot je prikazano. • Injekcijsko brizgo trdno privijte na nastavek viala.
11. Pritisnite bat 	• Pritisnite bat injekcijske brizge do konca nazdol, da potisnete zrak v vialo.
12. Počasi povlecite odmerek 	• Obrnite injekcijsko brizgo in vialo in v injekcijsko brizgo počasi povlecite toliko tekočine, kot je mogoče. To je lahko večja količina kot željeni odmerek. Opomba: Držite injekcijsko brizgo v pokončnem položaju, da se izognete iztekanju suspenzije.
13. Odvijte injekcijsko brizgo 	• Bat brizge trdno držite na mestu, kot je prikazano, da preprečite iztek suspenzije. Običajno je čutiti nekaj povratnega pritiska. • Odvijte injekcijsko brizgo z nastavka viala in pri tem držite nastavek viala, kot je prikazano. Opomba: Preverite, da je suspenzija kabotegravirja enotnega izgleda in da je bele do svetlo roza barve.
14. Pritrdite injekcijsko iglo	

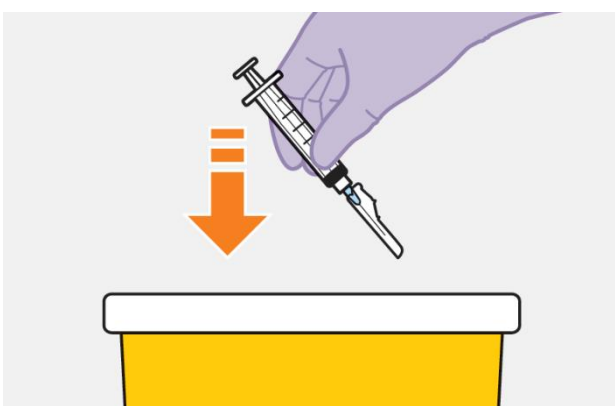
	• Delno odprite ovojnino injekcijske igle, da bo spodnji del igle izpostavljen. • Še vedno držite injekcijsko brizgo v pokončnem položaju in z zasukom trdno pritrdite injekcijsko brizgo na injekcijsko iglo. • Odstranite ovojnino injekcijske igle.
Injiciranje	
15. Pripravite mesto injiciranja	
 Ventroglutealno Dorzoglutealno	Injekciji morata biti injicirani na glutealni mesti. Izmed spodnjih izberite mesto za injiciranje: • Ventroglutealno (priporočljivo) • Dorzoglutealno (zgornji zunanji kvadrant) Opomba: Samo za intramuskularno glutealno uporabo. Ne injicirajte intravensko.
16. Odstranite pokrovček	
	• Odmaknite ščitnik igle stran od injekcijske igle. • Odstranite pokrovček z injekcijske igle.
17. Odstranite odvečno tekočino	
	• Držite injekcijsko brizgo tako, da injekcijska igla kaže navzgor. Pritisnite bat injekcijske brizge do 2 ml odmerka, da odstranite odvečno tekočino in morebitne zračne mehurčke. Opomba: Očistite mesto injiciranja z alkoholnim robčkom. Pustite, da se koža posuši preden nadaljujete.
18. Nategnite kožo	

	Uporabite z-tehniko vbrizgavanja, da do največje možne mere zmanjšate uhajanje zdravila z mesta injiciranja. • Povlecite kožo, ki pokriva mesto injiciranja, tako, da jo premaknete za približno 2,5 cm (1 inč) od mesta injiciranja. • Ohranite jo v tem položaju za injiciranje.
19. Vstavite injekcijsko iglo 	• Vstavite injekcijsko iglo v celotni dolžini oziroma dovolj globoko, da doseže mišico.
20. Injicirajte odmerek 	• Še vedno držite kožo raztegnjeno – počasi pritiskajte bat injekcijske brizge do konca. • Prepričajte se, da je injekcijska brizga prazna. • Izvlecite iglo in takoj sprostite raztegnjeno kožo.
21. Določite mesto injiciranja 	• Z uporabo gaze pritisnite na mesto injiciranja. • V primeru krvavitve se lahko uporabi majhen povoj. Ne masirajte tega območja.
22. Poskrbite za injekcijsko iglo	

	• Zaprite ščitnik igle na injekcijsko iglo. • S pomočjo trdne površine nežno pritisnite, da se ščitnik igle zaskoči na svoje mesto. • Ščitnik igle bo ob tem naredil »klik«.
---	--

Po injiciranju

23. Varno zavržite

	• Zavržite uporabljene injekcijske igle, injekcijske brizge, viale in nastavke vial v skladu z lokalnimi predpisi.
---	--

Ponovite za drugo zdravilo

 Ponovite vse korake za drugo zdravilo.	Če še niste injicirali obeh zdravil, se držite korakov za pripravo in injiciranje za rilpivirin, ki ima svoja specifična navodila za uporabo.
--	--

Vprašanja in odgovori

1. Kako dolgo lahko zdravilo ostane v injekcijski brizgi?

Ko se suspenzijo enkrat povleče v injekcijsko brizgo, je injekcijo treba z mikrobiološkega stališča uporabiti takoj.

Kemična in fizikalna stabilnost med uporabo sta bili dokazani za 2 uri pri temperaturi 25 °C.

2. Zakaj moram v vialo injicirati zrak?

Injiciranje 1 ml zraka v vialo pripomore k lažjemu vbizganju odmerka v injekcijsko brizgo.

Brez zraka lahko nekaj tekočine nenamerno steče nazaj v vialo, pri čemer je v injekcijski brizgi ostane manj kot je predvideno.

3. Ali je zaporedje dajanja zdravil pomembno?

Ne, zaporedje ni pomembno.

4. Če je bilo pakiranje shranjeno v hladilniku, ali je varno hitreje segreti vialo do sobne temperature?

Najbolje je, da se pusti vialo segreti na sobno temperaturo po naravni poti. Kljub temu lahko čas segrevanja skrajšate z uporabo toplote vaših rok.

Ne uporabljajte drugih metod segrevanja.

5. Zakaj se priporoča injiciranje na ventroglutealno mesto?

Ventroglutealni pristop, v mišico gluteus medius, je priporočljiv, ker je lociran stran od glavnih živcev in krvnih žil. Dorzoglutealni pristop, v mišico gluteus maximus, je sprejemljiv, če mu daje prednost pri izbiri zdravstveni delavec. Injekcije se ne sme uporabljati na nobenem drugem mestu.

Navodilo za uporabo

Vocabria 600 mg suspenzija s podaljšanim sproščanjem za injiciranje kabotegravir

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Tudi sami lahko k temu prispevate tako, da poročate o katerem koli neželenem učinku zdravila, ki bi se utegnil pojaviti pri vas. Glejte na koncu poglavja 4, kako poročati o neželenih učinkih.

Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Vocabria in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste dobili zdravilo Vocabria
3. Kako se dajejo injekcije zdravila Vocabria
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Vocabria
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Vocabria in za kaj ga uporabljamo

Injekcija zdravila Vocabria vsebuje učinkovino kabotegravir. Kabotegravir spada v skupino protiretrovirusnih zdravil, ki se imenuje *zaviralci integraze* (INI - integrase inhibitors).

Injekcija zdravila Vocabria se uporablja za zdravljenje okužbe z virusom HIV (virus humane imunske pomanjkljivosti) pri odraslih in mladostnikih (starih najmanj 12 let in ki tehtajo vsaj 35 kg), ki prejemajo tudi drugo protiretrovirusno zdravilo, ki se imenuje rilpivirin in pri katerih je okužba s HIV-1 pod nadzorom.

Injekcija zdravila Vocabria ne ozdravi okužbe z virusom HIV, ampak vzdržuje količino virusa v telesu na nizki ravni. To pomaga ohranjati število celic CD4 v vaši krvi. Celice CD4 so vrsta belih krvnih celic, ki so v telesu pomembne za boj proti okužbi.

Injekcija zdravila Vocabria se vedno daje v kombinaciji s še eno injekcijo protiretrovirusnega zdravila, ki se imenuje *rilpivirin injekcija*. Za informacije o tem zdravilu preberite navodilo za uporabo za rilpivirin.

2. Kaj morate vedeti, preden boste dobili zdravilo Vocabria

Ne prejmite injekcije zdravila Vocabria:

- če se je pri vas kadar koli pojavil hud kožni izpuščaj, luščenje kože, mehurji in/ali razjede v ustih.
- če ste **alergični** na kabotegravir ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).
- če jemljete katerega koli od naslednjih zdravil, saj lahko vplivajo na delovanje zdravila Vocabria:
 - **karbamazepin, okskarbazepin, fenitoin, fenobarbital** (zdravila za zdravljenje epilepsije in preprečevanje napadov).
 - **rifampicin ali rifapentin** (zdravila za zdravljenje nekaterih bakterijskih okužb, kot je tuberkuloza).

➔ **Povejte zdravniku**, če menite, da to velja za vas.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Hude kožne reakcije:

V povezavi z zdravljenjem z zdravilom Vocabria so zelo redko poročali o resnih kožnih reakcijah, Stevens-Johnsonovem sindromu in toksični epidermalni nekrolizi. Prenehajte uporabljati zdravilo Vocabria in takoj poiščite zdravniško pomoč, če opazite katerega od simptomov, povezanih s temi resnimi kožnimi reakcijami.

➔ **Preberite informacije** v poglavju 4 tega navodila ('Možni neželeni učinki').

Alergijske reakcije

Zdravilo Vocabria vsebuje kabotegravir, ki je zaviralec integraze. Zaviralci integraze, vključno s kabotegravirjem, lahko povzročijo hudo alergijsko reakcijo, tako imenovano *preobčutljivostno reakcijo*. Pomembne znake in simptome morate poznati, da boste nanje pozorni med prejemanjem zdravila Vocabria.

➔ **Preberite informacije** v poglavju 4 tega navodila.

Težave z jetri, vključno s hepatitisom B in/ali C

Povejte zdravniku, če imate ali ste kdaj imeli težave z jetri, vključno s hepatitisom B in/ali C. Zdravnik vam bo morda ocenil resnost okvare jeter preden se bo odločil ali lahko jemljete zdravilo Vocabria.

Bodite pozorni na pomembne simptome

Pri nekaterih bolnikih, ki jemljejo zdravila za zdravljenje okužbe s HIV, se razvijejo določena stanja, ki so lahko resna. Pomembne znake in simptome morate poznati, da boste nanje pozorni med jemanjem zdravila Vocabria. Med temi so:

- simptomi okužb
- simptomi okvare jeter.

➔ **Preberite informacije** v poglavju 4 tega navodila (»Možni neželeni učinki«).

Če se vam pojavijo simptomi okužbe ali okvare jeter:

➔ **Nemudoma se posvetujte z zdravnikom.** Ne jemljite drugih zdravil za zdravljenje okužbe ne da bi se predhodno posvetovali z zdravnikom.

Redni obiski zdravnika so pomembni

Za nadzor vaše okužbe s HIV in za preprečitev poslabšanja vaše bolezni je pomembno, da se **udeležite načrtovanih obiskov pri zdravniku**, kjer prejmete injekcijo zdravila Vocabria. Če razmišljate o prenehanju zdravljenja, se pogovorite z zdravnikom. Če boste injekcijo zdravila Vocabria prejeli prepozno ali če prenehate prejemati zdravilo Vocabria, boste morali jemati druga zdravila za zdravljenje okužbe s HIV in za zmanjšanje tveganja za razvoj virusne odpornosti.

Injekcija zdravila Vocabria je dolgotrajno zdravilo. Če z zdravljenjem prenehate, lahko nizke koncentracije kabotegravirja (učinkovina v zdravilu Vocabria) ostanejo v vašem sistemu do 12 mesecev ali več po vaši zadnji injekciji. Te nizke koncentracije kabotegravirja vas ne bodo varovale pred virusom in virus lahko postane odporen. Če prejimate mesečne injekcije, morate v roku 1 meseca od vaše zadnje injekcije zdravila Vocabria pričeti z drugim zdravljenjem okužbe s HIV; če prejimate injekcije vsaka 2 meseca, pa morate z zdravljenjem pričeti v roku dveh mesecev od zadnje injekcije zdravila Vocabria.

Otroci in mladostniki

To zdravilo ni namenjeno otrokom, starim manj kot 12 let, ali mladostnikom, ki tehtajo manj kot 35 kg, ker njegova uporaba pri teh bolnikih ni bila raziskana.

Druga zdravila in injekcija zdravila Vocabria

Obvestite zdravnika, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo, vključno z zdravili, ki ste jih kupili brez recepta.

Zdravila Vocabria se ne sme dajati z nekaterimi drugimi zdravili (glejte odstavek 'Ne prejmite zdravila Vocabria injekcija' zgoraj v poglavju 2).

Nekatera zdravila lahko vplivajo na delovanje zdravila Vocabria ali povečajo verjetnost, da se pri vas pojavijo **neželeni učinki**. Tudi zdravilo Vocabria lahko vpliva na delovanje nekaterih drugih zdravil.

Povejte zdravniku, če jemljete:

- **rifabutin** (za zdravljenje nekaterih bakterijskih okužb, kot je tuberkuloza)
- ➔ **Obvestite zdravnika ali farmacevta**, če jemljete to zdravilo. Zdravnik se lahko odloči, da potrebujete dodatne kontrolne preglede.

Nosečnost in dojenje

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev:

- ➔ **Posvetujte se z zdravnikom** preden dobite injekcijo zdravila Vocabria.

Nosečnost

- **Uporaba zdravila Vocabria med nosečnostjo ni priporočljiva.** Če je potrebno, bo zdravnik ocenil koristi za vas in tveganje za vašega otroka, v primeru, da bi prejeli injekcije zdravila Vocabria med nosečnostjo. Če načrtujete zanositev, **se predhodno pogovorite z zdravnikom.**
- Če ste zanosili, ne prenehajte z obiski pri zdravniku, kjer prejmete injekcijo zdravila Vocabria, ne da bi se posvetovali z zdravnikom.

Dojenje

Dojenje **ni priporočljivo** pri ženskah, ki so okužene z virusom HIV, ker se lahko okužba z virusom HIV z materinim mlekom prenese na dojenčka.

Ni znano, ali sestavine injekcije zdravila Vocabria lahko prehajajo v materino mleko. Kljub temu je mogoče, da lahko kabotegravir 12 mesecev po zadnji injekciji zdravila Vocabria še vedno prehaja v materino mleko.

Če dojite ali razmišljate o tem, da bi dojili, **se glede tega čim prej pogovorite** z zdravnikom.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Zdravilo Vocabria vam lahko povzroči omotico in ima druge neželene učinke, ki lahko zmanjšajo zbranost.

- ➔ **Ne vozite ali upravljajte strojev**, če niste prepričani, da zdravilo na vas tako ne vpliva.

Pomembne informacije o nekaterih sestavinah zdravila Vocabria

Injekcija zdravila Vocabria vsebuje polisorbata. To zdravilo vsebuje 40 mg polisorbata na 2 ml odmerka. Povejte zdravniku, če imate znane alergije.

3. Kako se dajejo injekcije zdravila Vocabria

Zdravilo Vocabria boste dobili v **obliki injekcije**, bodisi enkrat na mesec ali enkrat na 2 meseca, hkrati z drugo injekcijo zdravila, imenovanega rilpivirin. Zdravnik vam bo svetoval glede sheme odmerjanja.

Medicinska sestra ali zdravnik vam bo dal zdravilo Vocabria v obliki injekcije v mišico vaše zadnjice (*intramuskularna ali i.m. injekcija*).

Ob začetku zdravljenja z zdravilom Vocabria se lahko z zdravnikom odločita, da začnete zdravljenje s tabletami Vocabria ali pa takoj z injekcijo zdravila Vocabria:

- Če se odločite začeti zdravljenje s tabletami, vam bo zdravnik naročil:
 - da približno **en mesec** jemljite eno 30 mg tableto zdravila Vocabria in eno 25 mg tableto rilpivirina enkrat na dan
 - da nato **vsak mesec ali vsaka 2 meseca** prejimate **injekcije**.

Ta prvi mesec s tabletami Vocabria in rilpivirina se imenuje peroralno **uvajalno obdobje**. To obdobje omogoča vašemu zdravniku, da oceni, ali je smiselno nadaljevati z injekcijami.

Shema injiciranja za mesečno odmerjanje

	Kdaj	
Katero zdravilo	Prva injekcija	Druga in nadaljevalne, mesečne injekcije
zdravilo Vocabria	600 mg injekcija	400 mg injekcija vsak mesec
rilpivirin	900 mg injekcija	600 mg injekcija vsak mesec

Shema injiciranja za odmerjanje na 2 meseca

Katero zdravilo	Kdaj	
	Prva in druga injekcija, v razmiku enega meseca	Tretja injekcija in nadaljevalne, vsaka dva meseca
zdravilo Vocabria	600 mg injekcija	600 mg injekcija vsaka 2 meseca
rilpivirin	900 mg injekcija	900 mg injekcija vsaka 2 meseca

Če izpustite injekcijo zdravila Vocabria

➔ **Nemudoma pokličite zdravnika**, da se dogovorite za nov termin

Za nadzor vaše okužbe s HIV in za preprečitev poslabšanja vaše bolezni je pomembno, da se držite rednih načrtovanih obiskov pri zdravniku, kjer prejmete injekcijo zdravila Vocabria. Če razmišljate o prenehanju zdravljenja, se posvetujte z zdravnikom.

Če mislite, da ne boste uspeli dobiti vaše injekcije zdravila Vocabria v običajnem terminu, **se pogovorite z zdravnikom**. Zdravnik vam bo morda priporočil, da namesto injekcije jemljete tablete zdravila Vocabria ali drugo zdravilo za zdravljenje okužbe s HIV, dokler ne boste spet zmožni dobiti injekcije zdravila Vocabria.

Če ste prejeli večji odmerek injekcije zdravila Vocabria, kot bi smeli

Zdravilo vam bo injiciral zdravnik ali medicinska sestra, zato je malo verjetno, da boste prejeli prevelik odmerek. Če ste zaskrbljeni, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro.

Ne prenehajte s prejetjem injekcij zdravila Vocabria, ne da bi se prej posvetovali z zdravnikom

Prejemajte injekcije zdravila Vocabria tako dolgo, kot vam priporoča zdravnik. Ne prenehajte s prejetjem zdravila, razen če vam to priporoči zdravnik. Če prenehate, vam mora zdravnik uvesti drugo zdravljenje okužbe s HIV v roku enega meseca od vaše zadnje injekcije zdravila Vocabria, če prejemate mesečne injekcije oziroma v roku dveh mesecev od vaše zadnje injekcije zdravila Vocabria, če prejemate injekcije vsaka dva meseca, da se zmanjša tveganje za razvoj virusne odpornosti.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Prenehajte uporabljati zdravilo Vocabria in takoj poiščite zdravniško pomoč, če opazite katerega od naslednjih simptomov:

- rdečkaste, nenabrekle lise na telesu v obliki tarče ali kroga, ki imajo pogosto mehurje na sredini, luščenje kože, razjede v ustih, grlu, nosu, na spolovilih in očeh. Pred nastopom teh resnih kožnih izpuščajev se lahko pojavijo zvišana telesna temperatura in gripi podobni simptomi (Stevens-Johnsonov sindrom, toksična epidermalna nekroliza). Te resne kožne reakcije so zelo redke (pojavijo se lahko pri **največ 1 od 10 000** bolnikov).

Alergijske reakcije

Zdravilo Vocabria vsebuje kabotegravir, ki je zaviralec integraze. Zaviralci integraze, vključno s kabotegravirjem, lahko povzročijo hudo alergijsko reakcijo, tako imenovano preobčutljivostno reakcijo, Te preobčutljivostne reakcije so občasne (pojavijo se lahko pri **največ 1 od 100** ljudi).

Če se vam pojavi kateri od naslednjih simptomov:

- kožna reakcija (*izpuščaj, koprivnica*)
- zvišana telesna temperatura (*vročina*)
- pomanjkanje energije (*utrujenost*)
- otekanje, včasih obraza ali ust (*angioedem*), ki povzroča oteženo dihanje
- bolečine v mišicah ali sklepih.

➔ **Nemudoma obiščite zdravnika.** Zdravnik se lahko odloči, da pri vas opravi teste za pregled jeter, ledvic ali krvi in vam naroči, da prenehate z jemanjem zdravila Vocabria.

Zelo pogosti neželeni učinki

Ti se lahko pojavijo pri **več kot 1 od 10** ljudi:

- glavobol
- reakcije na mestu injiciranja. V kliničnih študijah so bile večinoma blage do zmerne in so sčasoma postale manj pogoste. Simptomi lahko vključujejo:
 - bolečino (ki lahko redko vključuje začasne težave pri hoji), nelagodje, otrdlina
- vročica (*pireksija*), ki se lahko pojavi v enem tednu po injekcijah.

Pogosti neželeni učinki

Ti se lahko pojavijo pri **največ 1 od 10** ljudi:

- depresija
- tesnoba
- nenormalne sanje
- težave s spanjem (*nespečnost*)

- omotica
- slabost (*navzea*)
- bruhanje
- bolečine v trebuhu (*abdominalne bolečine*)
- vetrovi (*flatulenca*)
- diareja
- kožni izpuščaj
- bolečina v mišicah (*mialgija*)
- pomanjkanje energije (*utrujenost*)
- šibkost (*astenija*)
- splošno slabo počutje
- zvečanje telesne mase.
- reakcije na mestu injiciranja. V kliničnih študijah je bila večina na splošno blagih do zmernih in so sčasoma postale manj pogoste. Simptomi lahko vključujejo: rdečico, srbenje, oteklino, toploto, podplutbe (ki lahko vključujejo spremembo barve ali kopičenje krvi pod kožo).

Občasni neželeni učinki

Ti se lahko pojavijo pri **največ 1 od 100** ljudi:

- poskus samomora in samomorilne misli (zlasti pri bolnikih, ki so že prej imeli depresijo ali težave z duševnim zdravjem)
- alergijska reakcija (*preobčutljivost*)
- koprivnica (*urtikarija*)
- otekanje, včasih obraza ali ust (*angioedem*), ki povzroča oteženo dihanje
- občutek zaspanosti (*somnolenca*)
- občutek omotice med ali po injiciranju. To lahko privede do omedlevice.
- poškodbe jeter (znaki lahko vključujejo porumenelost kože in beločnic, izgubo apetita, srbenje, občutljivost trebuha, svetlo obarvanje blata ali nenavadno temen urin)
- spremembe v jetrnih testih (zvišanje vrednosti *transaminaz* ali zvišanje vrednosti *bilirubina*)
- reakcije na mestu injiciranja. V kliničnih študijah je bila večina na splošno blagih do zmernih in so sčasoma postale manj pogoste. Simptomi lahko vključujejo: odrevenelost, manjše krvavitve, ognojek (nabiranje gnoja) ali celulitis (toplota, oteklost ali rdečina).

Drugi neželeni učinki, ki se lahko pokažejo v preiskavah krvi

- zvišanje vrednosti lipaz (snov, ki nastaja v trebušni slinavki).

Drugi neželeni učinki

Pri ljudeh, ki za zdravljenje okužbe s HIV prejemajo zdravilo Vocabria in rilpivirin, se lahko pojavijo drugi neželeni učinki.

Pankreatitis

Če se vam pojavi huda bolečina v trebuhu, je to lahko posledica vnetja vaše trebušne slinavke (pankreatitis).

➔ **Obvestite zdravnika**, še posebej, če se bolečina razširi in poslabša.

Simptomi okužbe in vnetja

Osebe z napredovalo okužbo s HIV (AIDS) imajo oslavljen imunski sistem in večjo verjetnost, da se pri njih razvije hujša okužba (*oportunistične okužbe*). Ob začetku zdravljenja se imunski sistem okrepi, da se telo začne boriti proti okužbam.

Lahko se pojavijo simptomi okužbe in vnetja, ki jih lahko povzročijo:

- stare, prikriti okužbe, ki se ponovno razplamtijo, ko se telo bori z njimi
- imunski sistem, ki napada zdrava telesna tkiva (*avtoimunske bolezni*).

Simptomi avtoimunskih bolezni se lahko pojavijo več mesecev po tem, ko ste začeli jemati zdravila za zdravljenje okužbe z virusom HIV.

Simptomi lahko vključujejo:

- **oslabelost mišic** in/ali **bolečine v mišicah**
- **bolečine v sklepih** ali **otekanje sklepov**
- **oslabelost**, ki se začne v rokah in stopalih in se širi navzgor proti trupu
- **palpitacije** ali **tremor**
- **hiperaktivnost** (pretiran nemir in gibanje).

Če se pri vas pojavijo simptomi okužbe:

➔ **Takoj obvestite zdravnika.** Brez zdravnikovega nasveta ne jemljite drugih zdravil za zdravljenje okužbe.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Vocabria

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na nalepki in škatli poleg oznake EXP. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Ne zamrzujte.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Vocabria

- Učinkovina je kabotegravir.

Ena 3 ml viala vsebuje 600 mg kabotegravirja.

Druge sestavine zdravila so:

manitol (E421)

polisorbat 20 (E432)

makrogol (E1521)

voda za injekcije

Izgled zdravila Vocabria in vsebina pakiranja

Suspenzija kabotegravirja s podaljšanim sproščanjem za injiciranje je na voljo v viali iz rjavega stekla z gumijastim zamaškom. Pakiranje vsebuje tudi 1 injekcijsko brizgo, 1 nastavek viala in 1 injekcijsko iglo.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

ViiV Healthcare BV

Van Asch van Wijckstraat 55H,

3811 LP Amersfoort

Nizozemska

Proizvajalec

GlaxoSmithKline Manufacturing SpA

Strada Provinciale Asolana, 90
San Polo di Torile
Parma, 43056
Italija

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

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 8006500

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

ViiV Healthcare BV
Tel: + 372 8002640

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

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

Hrvatska

ViiV Healthcare BV
Tel: + 385 800787089

România

ViiV Healthcare BV
Tel: + 40 800672524

Ireland

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

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 802005045

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne {MM/LLLL}

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<https://www.ema.europa.eu>.

Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju:

Navodila za uporabo 3 ml injekcije zdravila Vocabria:

Pregled

Za celoten odmerek sta potrebni dve injekciji: **zdravilo VOCABRIA in rilpivirin**

3 ml kabotegravirja in 3 ml rilpivirina.

Kabotegravir in rilpivirin sta suspenziji, ki ju ni treba nadalje redčiti ali rekonstituirati. Koraki priprave so enaki za obe zdravili. Da se prepreči izguba suspenzije, je treba pri pripravi suspenzije za injiciranje skrbno upoštevati ta navodila.

Kabotegravir in rilpivirin sta namenjena samo intramuskularni uporabi. Obe injekciji morata biti aplicirani na glutealni mesti.

Opomba: Priporočljivo je ventroglutealno mesto. Vrstni red injiciranja ni pomemben.



Informacije glede shranjevanja

Ne zamrzujte.

Pakiranje vsebuje

- 1 viala kabotegravirja
- 1 nastavek viale
- 1 injekcijska brizga
- 1 injekcijska igla (0,65 mm, 38 mm [23 gauge, 1,5 inčev])

Upoštevajte konstrukcijo bolnika in po medicinski presoji izberite primerno dolžino injekcijske igle.

Viala kabotegravirja



Pokrovček viale
(gumijast zamašek
pod pokrovčkom)

Nastavek viale



Injekcijska brizga



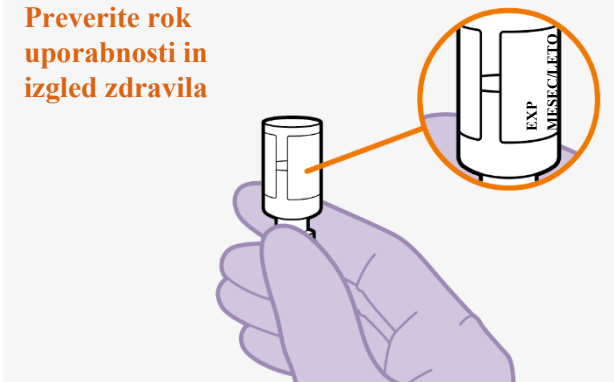
Bat brizge

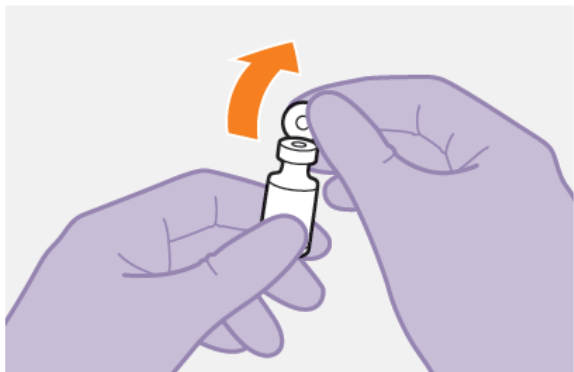
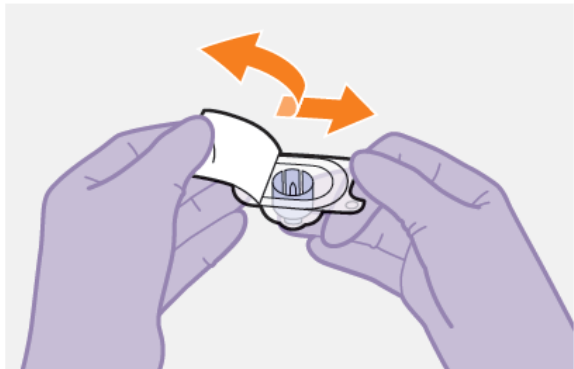
Injekcijska igla

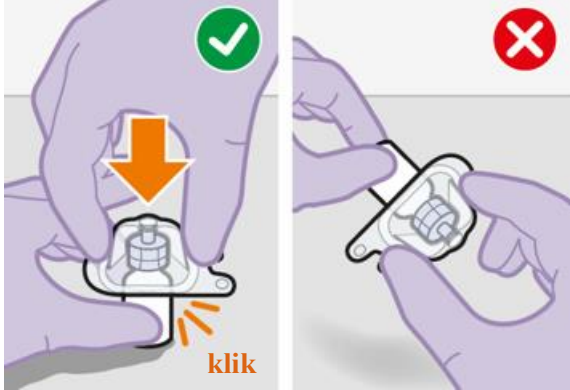
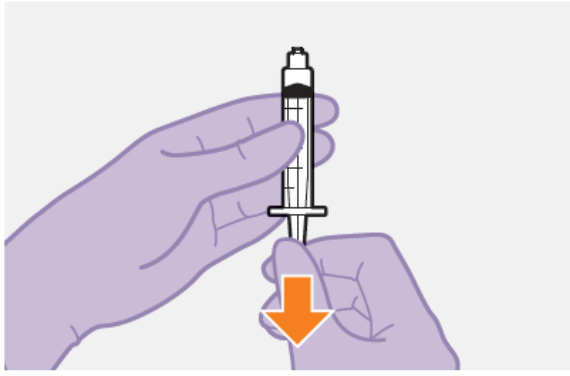


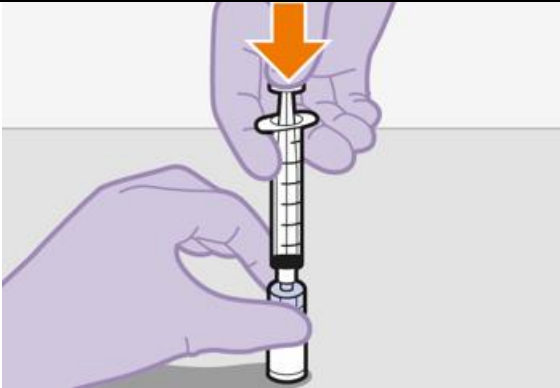
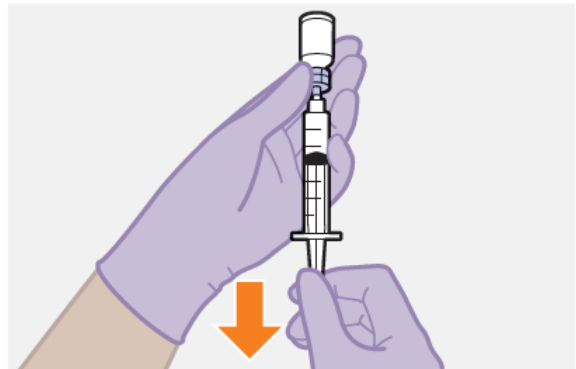
Ščitnik igle

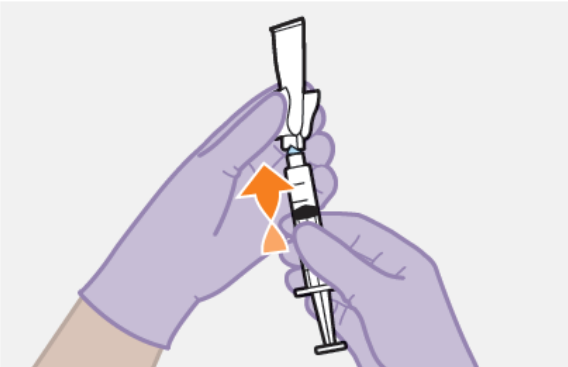
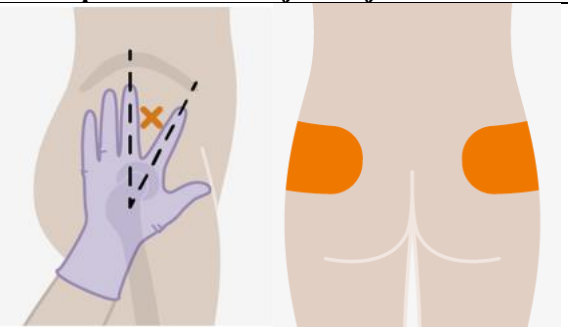
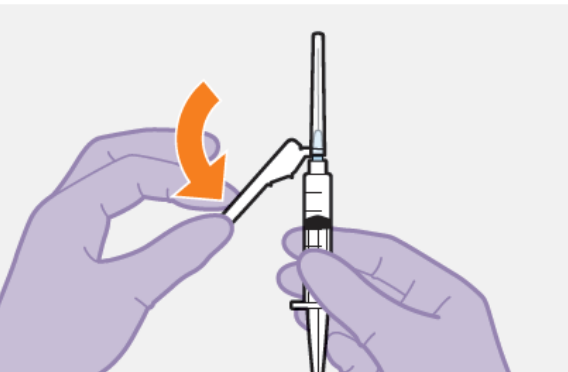
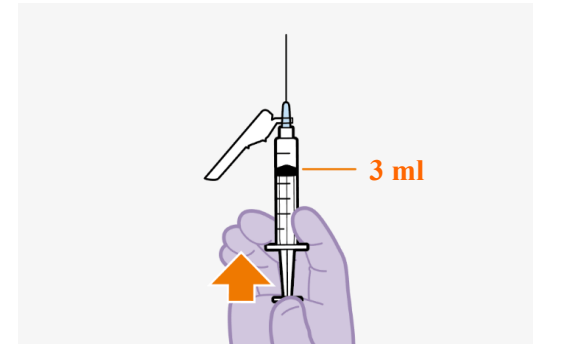
Zamašek igle

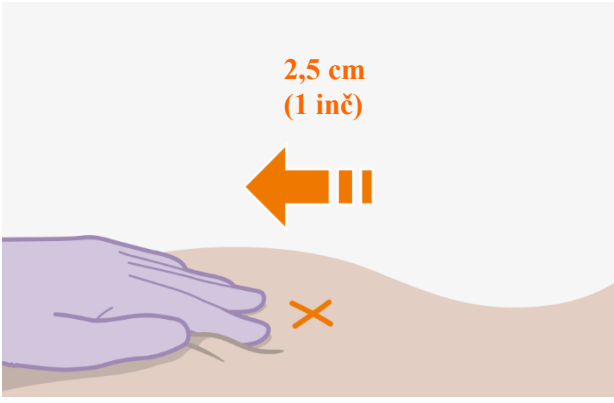
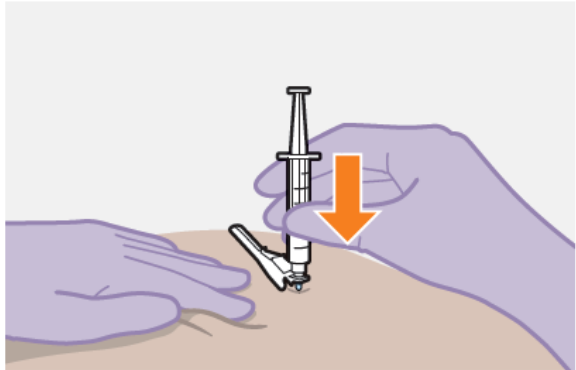
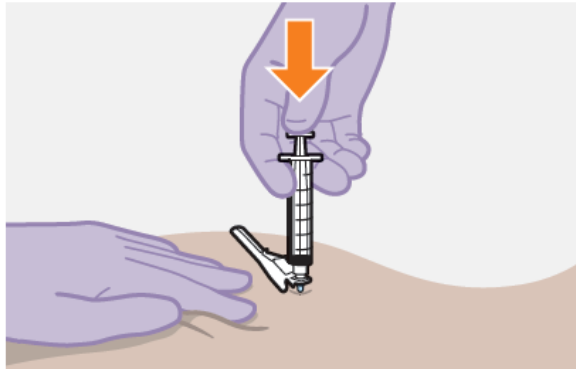
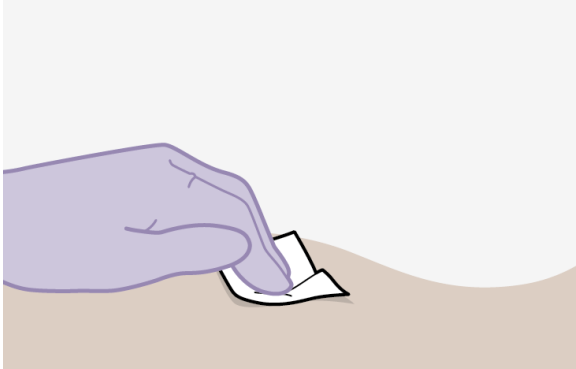
Potrebovali boste tudi • nesterilne rokavice • 2 alkoholna robčka • 2 zloženca gaze • ustrezen vsebnik za odstranjevanje ostrih predmetov Pred začetkom poskrbite, da imate blizu pakiranje rilpivirina. eno 3-ml pakiranje rilpivirina + 	
Priprava	
1. Preglejte vialo	
Preverite rok uporabnosti in izgled zdravila 	• Preverite, da rok uporabnosti ni že pretekel. • Nemudoma preverite vialo. Če opazite prisotnost tuje snovi, zdravila ne uporabite. Opomba: Viala kabotegravirja je iz rjavo obarvanega stekla. Ne uporabite v primeru pretečenega roka uporabnosti.
2. Počakajte 15 minut	
	• Če je bilo pakiranje shranjeno v hladilniku, ga vzemite iz hladilnika in pred injiciranjem počakajte vsaj 15 minut, da se zdravilo segreje na sobno temperaturo.
3. Močno pretresite	

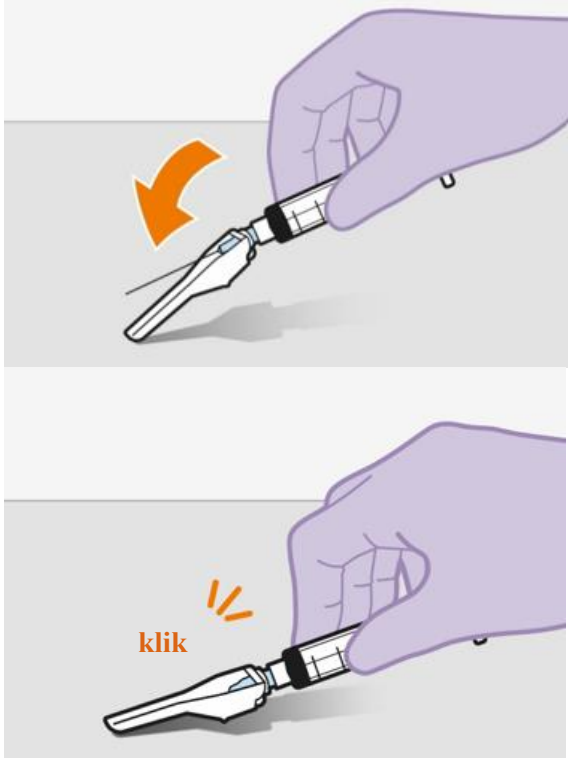
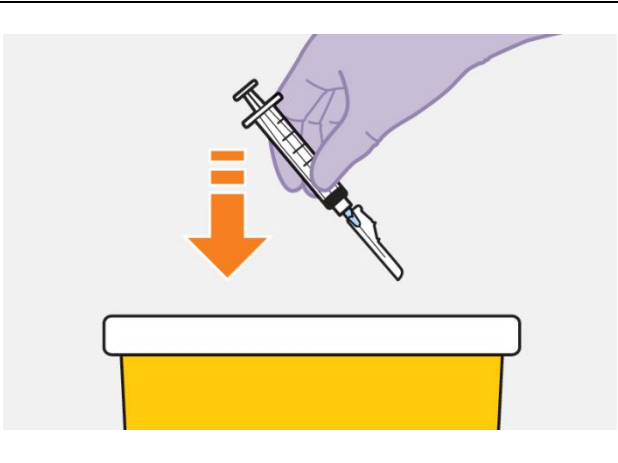
	• Trdno držite vialo in jo močno stresajte celih 10 sekund, kot je prikazano.
4. Preglejte suspenzijo	
	• Obrnite vialo in preverite premešano suspenzijo, ki mora biti enotnega izgleda. Če suspenzija ni enotnega izgleda, ponovno stresite vialo. • Normalno je, da vidite tudi majhne mehurčke zraka. Opomba: Vrstni red priprave vial ni pomemben.
5. Odstranite pokrovček vial	
	• Z viale odstranite zaporko. • Gumijasti zamašek obrišite z alkoholnim robčkom. Pazite, da se nič ne dotakne gumijastega zamaška, po tem ko ste ga obrisali.
6. Odprite nastavek vial	
	• Odlepite papirno podlogo z ovojnine nastavka vial. Opomba: Ne odstranite nastavka iz njegove ovojnine do naslednjega koraka. Nastavek ne bo padel ven, če se ovojnino obrne navzdol.
7. Pritrdite nastavek vial	

	• Postavite vialo na ravno površino. • Pritisnite nastavke viala naravnost navzdol na vialo, kot je prikazano. • Nastavek viala se mora varno zaskočiti na svoje mesto.
8. Odstranite ovojnino 	• Dvignite ovojnino nastavka viala, kot je prikazano.
9. Pripravite injekcijsko brizgo 	• Vzemite injekcijsko brizgo iz ovojnine. • Povlecite 1 ml zraka v injekcijsko brizgo. To bo pozneje pripomoglo k lažjemu vbrizganju tekočine.

10. Pritrdite injekcijsko brizgo 	• Trdno držite nastavek viala in vialo, kot je prikazano. • Injekcijsko brizgo trdno privijte na nastavek viala.
11. Pritisnite bat 	• Pritisnite bat injekcijske brizge do konca nazdol, da potisnete zrak v vialo.
12. Počasi povlecite odmerek 	• Obrnite injekcijsko brizgo in vialo in v injekcijsko brizgo počasi povlecite toliko tekočine, kot je mogoče. To je lahko večja količina kot željeni odmerek. Opomba: Držite injekcijsko brizgo v pokončnem položaju, da se izognete iztekanju suspenzije.
13. Odvijte injekcijsko brizgo 	• Bat brizge trdno držite na mestu, kot je prikazano, da preprečite iztekanje suspenzije. Običajno je čutiti nekaj povratnega pritiska. • Odvijte injekcijsko brizgo z nastavka viala in pri tem držite nastavek viala, kot je prikazano. Opomba: Preverite, da je suspenzija kabotegravirja enotnega izgleda in da je bele do svetlo roza barve.
14. Pritrdite injekcijsko iglo	

	• Delno odprite ovojnino injekcijske igle, da bo spodnji del igle izpostavljen. • Še vedno držite injekcijsko brizgo v pokončnem položaju in z zasukom trdno pritrdite injekcijsko brizgo na injekcijsko iglo. Odstranite ovojnino injekcijske igle.
Injiciranje	
15. Pripravite mesto injiciranja	
 Ventroglutealno Dorzoglutealno	Injekciji morata biti injicirani na glutealni mesti. Izmed spodnjih izberite mesto za injiciranje: • Ventroglutealno (priporočljivo) • Dorzoglutealno (zgornji zunanji kvadrant) Opomba: Samo za intramuskularno glutealno uporabo. Ne injicirajte intravensko.
16. Odstranite pokrovček	
	• Prepognite ščitnik igle stran od injekcijske igle. • Odstranite pokrovček z injekcijske igle.
17. Odstranite odvečno tekočino	
	• Držite injekcijsko brizgo tako, da injekcijska igla kaže navzgor. Pritisnite bat injekcijske brizge do 3 ml odmerka, da odstranite odvečno tekočino in morebitne zračne mehurčke. Opomba: Očistite mesto injiciranja z alkoholnim robčkom. Pustite, da se koža posuši preden nadaljujete
18. Nategnite kožo	

	Uporabite z-tehniko vbrizgavanja, da do največje možne mere zmanjšate uhajanje zdravila z mesta injiciranja. • Povlecite kožo, ki pokriva mesto injiciranja, tako, da jo premaknete za približno 2,5 cm (1 inč) od mesta injiciranja. • Ohranite jo v tem položaju za injiciranje.
19. Vstavite injekcijsko iglo 	• Vstavite injekcijsko iglo v celotni dolžini oziroma dovolj globoko, da doseže mišico.
20. Injicirajte odmerek 	• Še vedno držite kožo raztegnjeno – počasi pritiskajte bat injekcijske brizge do konca. • Prepričajte se, da je injekcijska brizga prazna. • Izvlecite iglo in takoj sprostite raztegnjeno kožo.
21. Določite mesto injiciranja 	• Z uporabo gaze pritisnite na mesto injiciranja. • V primeru krvavitve se lahko uporabi majhen povoj. Ne masirajte tega območja.
22. Poskrbite za injekcijsko iglo	

	• Zaprite ščitnik igle na injekcijsko iglo. • S pomočjo trdne površine nežno pritisnite, da se ščitnik igle zaskoči na svoje mesto. • Ščitnik igle bo ob tem naredil »klik«.
Po injiciranju	
23. Varno zavržite	
	• Zavržite uporabljene injekcijske igle, injekcijske brizge, vial in nastavke vial v skladu z lokalnimi predpisi.
Ponovite za drugo zdravilo	
 Ponovite vse korake za drugo zdravilo.	Če še niste injicirali obeh zdravil, se držite korakov za pripravo in injiciranje za rilpivirin, ki ima svoja specifična navodila za uporabo.
Vprašanja in odgovori	
1. Kako dolgo lahko zdravilo ostane v injekcijski brizgi? Ko se suspenzijo enkrat povleče v injekcijsko brizgo, je injekcijo treba z mikrobiološkega stališča uporabiti takoj.	

Kemična in fizikalna stabilnost med uporabo sta bili dokazani za 2 uri pri temperaturi 25 °C.

2. Zakaj moram v vialo injicirati zrak?

Injiciranje 1 ml zraka v vialo pripomore k lažjemu vbizganju odmerka v injekcijsko brizgo.

Brez zraka lahko nekaj tekočine nenamerno steče nazaj v vialo, pri čemer je v injekcijski brizgi ostane manj kot je predvideno.

3. Ali je zaporedje dajanja zdravil pomembno?

Ne, zaporedje ni pomembno.

4. Če je bilo pakiranje shranjeno v hladilniku, ali je varno hitreje segreti vialo do sobne temperature?

Najbolje je, da se pusti vialo segreti na sobno temperaturo po naravni poti. Kljub temu lahko čas segrevanja skrajšate z uporabo toplote vaših rok.

Ne uporabljajte drugih metod segrevanja.

5. Zakaj se priporoča injiciranje na ventroglutealno mesto?

Ventroglutealni pristop, v mišico gluteus medius, je priporočljiv, ker je lociran stran od glavnih živcev in krvnih žil. Dorzoglutealni pristop, v mišico gluteus maximus, je sprejemljiv, če mu daje prednost pri izbiri zdravstveni delavec. Injekcije se ne sme uporabljati na nobenem drugem mestu.

Navodilo za uporabo

Vocabria 30 mg filmsko obložene tablete kabotegravir

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Tudi sami lahko k temu prispevate tako, da poročate o katerem koli neželenem učinku zdravila, ki bi se utegnil pojaviti pri vas. Glejte na koncu poglavja 4, kako poročati o neželenih učinkih.

Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Vocabria tablete in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Vocabria tablete
3. Kako jemati zdravilo Vocabria tablete
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Vocabria tablete
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Vocabria in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Vocabria tablete vsebuje učinkovino kabotegravir. Kabotegravir spada v skupino protiretrovirusnih zdravil, ki se imenuje *zaviralci integraze* (INI - integrase inhibitors).

Zdravilo Vocabria tablete se uporablja za zdravljenje okužbe z virusom HIV (virus humane imunske pomanjkljivosti) pri odraslih in mladostnikih (starih najmanj 12 let in ki tehtajo vsaj 35 kg), ki jemljejo tudi drugo protiretrovirusno zdravilo, ki se imenuje rilpivirin in pri katerih je okužba s HIV-1 pod nadzorom.

Zdravilo Vocabria tablete ne ozdravi okužbe z virusom HIV, ampak vzdržuje količino virusa v telesu na nizki ravni. To pomaga ohranjati število celic CD4 v vaši krvi. Celice CD4 so vrsta belih krvnih celic, ki so v telesu pomembne za boj proti okužbi.

Zdravnik vam bo svetoval, da jemljite zdravilo Vocabria tablete, preden boste prvič dobili zdravilo Vocabria injekcija.

Če prejimate zdravilo Vocabria injekcija, a vaše injekcije ne morete dobiti, vam bo zdravnik morda priporočil, da namesto tega jemljete zdravilo Vocabria tablete, dokler ne boste mogli ponovno dobiti injekcije.

Zdravilo Vocabria tablete se za zdravljenje okužbe z virusom HIV vedno daje v kombinaciji z drugim protiretrovirusnim zdravilom, ki se imenuje *rilpivirin tablete*. Zdravilo Vocabria in tablete rilpivirina bodo nadomestile vašo trenutno protiretrovirusna zdravila. Za informacije o tem zdravilu preberite navodilo za uporabo za rilpivirin.

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Vocabria

Ne jemljite zdravila Vocabria tablete:

- če se je pri vas kadar koli pojavil hud kožni izpuščaj, luščenje kože, mehurji in/ali razjede v ustih.
- če ste **alergični** na kabotegravir ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).
- če jemljete katero od naslednjih zdravil, saj lahko vplivajo na delovanje zdravila Vocabria:
 - **karbamazepin, okskarbazepin, fenitoin, fenobarbital** (zdravila za zdravljenje epilepsije in preprečevanje napadov).
 - **rifampicin ali rifapentin** (zdravila za zdravljenje nekaterih bakterijskih okužb, kot je tuberkuloza).

➔ Če menite, da to velja za vas, **povejte svojemu zdravniku.**

Opozorila in previdnostni ukrepi

Hude kožne reakcije:

V povezavi z zdravljenjem z zdravilom Vocabria so zelo redko poročali o resnih kožnih reakcijah, Stevens-Johnsonovem sindromu in toksični epidermalni nekrolizi. Prenehajte uporabljati zdravilo Vocabria in takoj poiščite zdravniško pomoč, če opazite katerega od simptomov, povezanih s temi resnimi kožnimi reakcijami.

➔ **Preberite informacije** v poglavju 4 tega navodila ('Možni neželeni učinki').

Alergijske reakcije

Zdravilo Vocabria vsebuje kabotegravir, ki je zaviralec integraze. Zaviralci integraze, vključno s kabotegravirjem, lahko povzročijo hudo alergijsko reakcijo, tako imenovano preobčutljivostno reakcijo. Pomembne znake in simptome morate poznati, da boste nanje pozorni med prejemanjem zdravila Vocabria.

➔ **Preberite informacije** v poglavju 4 tega navodila.

Težave z jetri, vključno s hepatitisom B in/ali C

Povejte zdravniku, če imate ali ste kdaj imeli težave z jetri, vključno s hepatitisom B in/ali C. Zdravnik vam bo morda ocenil resnost okvare jeter preden se bo odločil ali lahko jemljete zdravilo Vocabria.

Bodite pozorni na pomembne simptome

Pri nekaterih bolnikih, ki jemljejo zdravila za zdravljenje okužbe s HIV, se razvijejo določena stanja, ki so lahko resna. Pomembne znake in simptome morate poznati, da boste nanje pozorni med jemanjem zdravila Vocabria. Med temi so:

- simptomi okužb
- simptomi okvare jeter.

➔ **Preberite informacije** v poglavju 4 tega navodila (»Možni neželeni učinki«).

Če se pri vas pojavijo simptomi okužbe ali okvare jeter:

➔ **Takoj obvestite zdravnika.** Brez zdravnikovega nasveta ne jemljite drugih zdravil za zdravljenje okužbe.

Otroci in mladostniki

To zdravilo ni namenjeno otrokom, starim manj kot 12 let, ali mladostnikom, ki tehtajo manj kot 35 kg, ker njegova uporaba pri teh bolnikih ni bila raziskana.

Druga zdravila in zdravilo Vocabria tablete

Obvestite zdravnika, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo, vključno z zdravili, ki ste jih kupili brez recepta.

Zdravilo Vocabria se ne sme jemati hkrati z nekaterimi drugimi zdravili (glejte 'Ne jemljite zdravila Vocabria tablete' zgoraj v poglavju 2):

Nekatera zdravila lahko vplivajo na delovanje zdravila Vocabria ali povečajo verjetnost, da se pri vas pojavijo **neželeni učinki**. Tudi zdravilo Vocabria lahko vpliva na delovanje nekaterih drugih zdravil.

Povejte zdravniku, če jemljete katero od zdravil z naslednjega seznama:

- **Zdravila, imenovana antacidi, za zdravljenje prebavnih motenj in zgage.** Antacidi lahko preprečijo absorpcijo učinkovine v zdravilu Vocabria tablete v vaše telo.
V 2 urah pred jemanjem zdravila Vocabria ali vsaj 4 ure po tem, ko ste ga vzeli, **ne jemljite teh zdravil**.
- **rifabutin** (za zdravljenje nekaterih bakterijskih okužb, kot je tuberkuloza).
- ➔ **Obvestite zdravnika ali farmacevta**, če jemljete kar koli od navedenega. Zdravnik se lahko odloči, da potrebujete dodatne kontrolne preglede.

Nosečnost in dojenje

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev:

➔ **Posvetujte se z zdravnikom** pred začetkom jemanja zdravila Vocabria .

Nosečnost

- **Uporaba zdravila Vocabria med nosečnostjo ni priporočljiva.** Če je potrebno, bo zdravnik ocenil koristi za vas in tveganje za vašega otroka, v primeru, da bi jemali zdravilo Vocabria injekcije med nosečnostjo. Če načrtujete zanositev, **se predhodno pogovorite z zdravnikom**.
- Če ste zanosili, ne prenehajte z jemanjem zdravila Vocabria, ne da bi se posvetovali z zdravnikom.

Dojenje

Dojenje **ni priporočljivo** pri ženskah, ki so okužene z virusom HIV, ker se lahko okužba z virusom HIV z materinim mlekom prenese na dojenčka..

Ni znano, ali sestavine zdravila Vocabria tablete lahko prehajajo v materino mleko.

Če dojite ali razmišljate o dojenju, **se o tem čim prej pogovorite** s svojim zdravnikom.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Zdravilo Vocabria vam lahko povzroči omotico in ima druge neželene učinke, ki lahko zmanjšajo zbranost.

➔ **Ne vozite ali upravljajte strojev**, če niste prepričani, da zdravilo na vas tako ne vpliva.

Pomembni podatki o nekaterih sestavinah zdravila Vocabria

Če vam je zdravnik povedal, da ne prenašate nekaterih sladkorjev, se pred uporabo tega zdravila posvetujte s svojim zdravnikom.

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na tableto, kar v bistvu pomeni »brez natrija«.

3. Kako jemati zdravilo Vocabria

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Zdravilo Vocabria tablete je treba vedno vzeti skupaj s še enim zdravilom za zdravljenje okužbe s HIV (tablete rilpivirina). Natančno morate slediti tudi navodilom za uporabo rilpivirina. Navodila za uporabo so priložena pakiranju rilpivirina.

Odmerna shema za zdravilo Vocabria tablete, ki jim sledijo mesečne injekcije

Katero zdravilo	Kdaj		
	1. mesec (vsaj 28 dni)	2. mesec po enem mesecu jemanja tablet	Od 3. meseca naprej
zdravilo Vocabria	30 mg tableta enkrat na dan	600 mg injekcija	400 mg injekcija mesečno
rilpivirin	25 mg tableta enkrat na dan	900 mg injekcija	600 mg injekcija mesečno

Odmerna shema za zdravilo Vocabria tablete, ki jim sledijo injekcije na vsaka 2 meseca

Katero zdravilo	Kdaj		
	1. mesec (vsaj 28 dni)	2. in 3. mesec po enem mesecu jemanja tablet	Od 5. meseca naprej
zdravilo Vocabria	30 mg tableta enkrat na dan	600 mg injekcija	600 mg injekcija vsaka 2 meseca
rilpivirin	25 mg tableta enkrat na dan	900 mg injekcija	900 mg injekcija vsaka 2 meseca

Ob začetku zdravljenja z zdravilom Vocabria se lahko z zdravnikom odločita, da začnete zdravljenje s tabletami Vocabria ali pa takoj z injekcijo zdravila Vocabria:

- Če se odločite začeti zdravljenje s tabletami, vam bo zdravnik naročil:
 - da približno **en mesec** jemljite eno 30 mg tableto zdravila Vocabria in eno 25 mg tableto rilpivirina tablet enkrat na dan
 - da nato **vsak mesec ali vsaka 2 meseca** prejimate **injekcije**

Prvi mesec jemanja tablet zdravila Vocabria in rilpivirina se imenuje peroralno **uvajalno obdobje**. To obdobje omogoča vašemu zdravniku, da oceni, ali je smiselno nadaljevati z injekcijami.

Kako jemati tablete

Zdravilo Vocabria tablete je treba pogoltniti z manjšo količino vode.

Zdravilo Vocabria se lahko jemlje s hrano ali brez. Kadar se zdravilo Vocabria vzame hkrati z rilpivirinom, je treba obe tableti vzeti skupaj s hrano.

Če ne morete dobiti vaše injekcije zdravila Vocabria

Če ne morete dobiti vaše injekcije zdravila Vocabria, vam bo zdravnik morda priporočil, da namesto tega jemljete zdravilo Vocabria tablete ali drugo zdravilo za zdravljenje okužbe s HIV, dokler niste pripravljeni ponovno dobiti injekcije.

Antacidi

Antacidi, ki se uporabljajo za zdravljenje **prebavnih motenj** in **zgage**, lahko preprečijo absorpcijo zdravila Vocabria v telo in povzročijo, da je zdravilo manj učinkovito.

V 2 urah pred jemanjem zdravila Vocabria ali vsaj 4 ure po tem, ko ste ga vzeli, **ne jemljite antacida**. Posvetujte se z zdravnikom o jemanju zdravil za zmanjševanje kisline (antacidov) skupaj z zdravilom Vocabria tablete.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Vocabria, kot bi smeli

Če ste vzeli preveč tablet zdravila Vocabria, **se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom**. Po možnosti jima pokažite platenko zdravila Vocabria.

Če ste pozabili vzeti zdravilo Vocabria

Če v 12 urah od časa, ko ponavadi vzamete zdravilo Vocabria, opazite, da ste ga pozabili vzeti, vzemite pozabljeno tableto takoj ko je mogoče. Če to opazite po 12 urah, izpusite pozabljeni odmerek in vzemite naslednji odmerek kot običajno.

➔ **Ne vzemite dvojnega odmerka**, da bi nadomestili pozabljeno tableto.

Če bruhate manj kot 4 ure po tem, ko ste vzeli zdravilo Vocabria, vzemite drugo tableto. Če bruhate več kot 4 ure po tem, ko ste vzeli zdravilo Vocabria, ne rabite vzeti tablete do naslednjega predvidenega odmerka.

Ne prenehajte z jemanjem zdravila Vocabria, ne da bi se prej posvetovali z zdravnikom

Jemljite zdravilo Vocabria tako dolgo, kot vam priporoča zdravnik. Ne prenehajte z jemanjem, razen če vam to priporoči zdravnik.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Prenehajte uporabljati zdravilo Vocabria in takoj poiščite zdravniško pomoč, če opazite katerega od naslednjih simptomov:

- rdečkaste, nenabrekle lise na telesu v obliki tarče ali kroga, ki imajo pogosto mehurje na sredini, luščenje kože, razjede v ustih, grlu, nosu, na spolovilih in očeh. Pred nastopom teh resnih kožnih izpuščajev se lahko pojavijo zvišana telesna temperatura in gripi podobni simptomi (Stevens-Johnsonov sindrom, toksična epidermalna nekroliza). Te resne kožne reakcije so zelo redke (pojavijo se lahko pri **največ 1 od 10 000** bolnikov).

Alergijske reakcije

Zdravilo Vocabria vsebuje kabotegravir, ki je zaviralec integraze. Zaviralci integraze, vključno s kabotegravirjem, lahko povzročijo hudo alergijsko reakcijo, tako imenovano preobčutljivostno reakcijo. Te preobčutljivostne reakcije so občasne (pojavijo se lahko pri največ **1 od 100** ljudi).

Če se vam pojavi kateri od naslednjih simptomov:

- kožna reakcija (*izpuščaj, koprivnica*)
- zvišana telesna temperatura (*vročina*)
- pomanjkanje energije (*utrujenost*)
- otekanje, včasih obraza ali ust (*angioedem*), ki povzroča oteženo dihanje
- bolečine v mišicah ali sklepih.

➔ **Nemudoma obiščite zdravnika**. Zdravnik se lahko odloči, da pri vas opravi teste za pregled jeter, ledvic ali krvi in vam naroči, da prenehate z jemanjem zdravila Vocabria.

Zelo pogosti neželeni učinki

Ti se lahko pojavijo pri **več kot 1 od 10** ljudi:

- glavobol
- vročica (*pireksija*).

Pogosti neželeni učinki

Ti se lahko pojavijo pri **največ 1 od 10** ljudi:

- depresija
- tesnoba

- nenormalne sanje
- težave s spanjem (*nespečnost*)
- omotica
- slabost (*navzea*)
- bruhanje
- bolečine v trebuhu (*abdominalne bolečine*)
- vetrovi (*flatulenca*)
- diareja
- kožni izpuščaj
- bolečina v mišicah (*mialgija*)
- pomanjkanje energije (*utrujenost*)
- šibkost (*astenija*)
- splošno slabo počutje
- zvečanje telesne mase.

Občasni neželeni učinki

Ti se lahko pojavijo pri **največ 1 od 100** ljudi:

- poskus samomora in samomorilne misli (zlasti pri bolnikih, ki so že prej imeli depresijo ali težave z duševnim zdravjem)
- alergijska reakcija (*preobčutljivost*)
- koprivnica (*urtikarija*)
- otekanje, včasih obraza ali ust (*angioedem*), ki povzroča oteženo dihanje
- občutek zaspanosti (*somnolenca*)
- poškodbe jeter (znaki lahko vključujejo porumenelost kože in beločnic, izgubo apetita, srbenje, občutljivost trebuha, svetlo obarvanje blata ali nenavadno temen urin)
- spremembe v jetrnih testih (zvišanje vrednosti *transaminaz* ali zvišanje vrednosti *bilirubina*).

Drugi neželeni učinki, ki se lahko pokažejo v preiskavah krvi

- zvišanje vrednosti lipaz (snov, ki nastaja v trebušni slinavki)

Drugi možni neželeni učinki

Pri ljudeh, ki za zdravljenje okužbe s HIV jemljejo zdravilo Vocabria in rilpivirin, se lahko pojavijo drugi neželeni učinki.

Pankreatitis

Če se vam pojavi huda bolečina v trebuhu, je to lahko posledica vnetja vaše trebušne slinavke (pankreatitis).

➔ **Obvestite zdravnika**, še posebej, če se bolečina razširi in poslabša.

Simptomi okužbe in vnetja

Osebe z napredovalo okužbo s HIV (AIDS) imajo oslavljen imunski sistem in večjo verjetnost, da se pri njih razvije hujša okužba (*oportunistične okužbe*). Ob začetku zdravljenja se imunski sistem okrepi, da se telo začne boriti proti okužbam.

Lahko se pojavijo simptomi okužbe in vnetja, ki jih lahko povzročijo:

- stare, prikriti okužbe, ki se ponovno razplamtijo, ko se telo bori z njimi
- imunski sistem, ki napada zdrava telesna tkiva (*avtoimunske bolezni*).

Simptomi avtoimunskih bolezni se lahko pojavijo več mesecev po tem, ko ste začeli jemati zdravila za zdravljenje okužbe z virusom HIV.

Simptomi lahko vključujejo:

- **oslabelost mišic** in/ali **bolečine v mišicah**

- **bolečine v sklepih ali otekanje sklepov**
- **oslabelost**, ki se začne v rokah in stopalih in se širi navzgor proti trupu
- **palpitacije ali tremor**
- **hiperaktivnost** (pretiran nemir in gibanje).

Če se pri vas pojavijo simptomi okužbe in vnetja ali če opazite katerega izmed zgornjih simptomov:

➔ **Takoj obvestite zdravnika.** Brez zdravnikovega nasveta ne jemljite drugih zdravil za zdravljenje okužbe.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Vocabria

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in platenki poleg oznake EXP. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Za shranjevanje zdravila ni posebnih temperaturnih omejitev.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Vocabria

Učinkovina je kabotegravir. Ena tableta vsebuje 30 mg kabotegravirja.

Druge sestavine zdravila so:

Jedro tablete

laktoza monohidrat
mikrokristalna celuloza (E460)
hipromeloza (E464)
natrijev karboksimetilškrob
magnezijev stearat

Obloga tablete

hipromeloza (E464)
titanov dioksid (E171)
makrogol (E1521)

Izgled zdravila Vocabria in vsebina pakiranja

Vocabria filmsko obložene tablete so bele, ovalne, filmsko obložene tablete, ki imajo na eni strani vtisnjeno oznako 'SV CTV',

Filmsko obložene tablete so na voljo v platenki, zaprti z zaporko, varno za otroke.

Ena plastenka vsebuje 30 filmsko obloženih tablet.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

Proizvajalec

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

ViiV Healthcare BV
Tel: + 370 8000334

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
vii.med.info@viihealthcare.com

Nederland

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

Eesti

ViiV Healthcare BV
Tel: + 372 8002640

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

ViiV Healthcare SAS
Tél.: + 33 (0)1 39 17 69 69

Portugal

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

Infomed@viivhealthcare.com

viiv.fi.pt@viivhealthcare.com

Hrvatska

ViiV Healthcare BV Tel: + 385 800787089

România

ViiV Healthcare BV
Tel: + 40 800672524

Ireland

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

Slovenija

ViiV Healthcare BV
Tel: + 386 80688869

Ísland

Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000

Slovenská republika

ViiV Healthcare BV
Tel: + 421 800500589

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

ViiV Healthcare BV
Τηλ: + 357 80070017

Sverige

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

Latvija

ViiV Healthcare BV
Tel: + 371 80205045

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne {MM/LLLL}

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<https://www.ema.europa.eu>.