ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

▼Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

400 mg

Vocabria 400 mg zawiesina do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu

600 mg

Vocabria 600 mg zawiesina do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

400 mg

Każda fiolka zawiera 400 mg kabotegrawiru w 2 ml.

600 mg

Każda fiolka zawiera 600 mg kabotegrawiru w 3 ml.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Zawiesina do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu.
Biała lub jasnoróżowa zawiesina.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt Vocabria do wstrzykiwań jest wskazany, w skojarzeniu z rylpiwiryną do wstrzykiwań, w leczeniu zakażenia ludzkim wirusem niedoboru odporności typu 1 (HIV-1) u dorosłych pacjentów z supresją wirusologiczną (HIV-1 RNA <50 kopii/ml), stosujących stały schemat leczenia przeciwretrowirusowego, bez rozpoznanej obecnie lub uprzednio oporności na leki z grupy nienukleozydowych inhibitorów odwrotnej transkryptazy (NNRTI) lub inhibitorów integrazy (INI) i bez niepowodzenia wirusologicznego w wywiadzie, związanego z zastosowaniem tych leków (patrz punkty 4.2, 4.4 i 5.1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Produkt Vocabria powinni przepisywać lekarze mający doświadczenie w leczeniu zakażenia HIV.

Każde wstrzyknięcie powinno być wykonane przez pracownika fachowego personelu medycznego.

Produkt Vocabria do wstrzykiwań jest wskazany w leczeniu zakażenia HIV-1 w skojarzeniu z rylpiwiryną do wstrzykiwań, dlatego w celu uzyskaniu informacji dotyczących zalecanego dawkowania należy zapoznać się z oddzielną informacją o leku dotyczącą rylpiwiryny do

wstrzykiwań.

<u>Przed rozpoczęciem stosowania produktu Vocabria do wstrzykiwań</u>, pracownicy fachowego personelu medycznego powinni starannie wyselekcjonować pacjentów wyrażających zgodę na przewidziany schemat wykonywania wstrzyknięć i pouczyć ich o znaczeniu przestrzegania przyjętego harmonogramu wizyt związanych z podaniem leku. Ma to na celu podtrzymanie supresji wirusologicznej oraz zmniejszenie ryzyka nawrotu wiremii i możliwości rozwoju oporności związanej z pominięciem dawek.

<u>Po odstawieniu produktu Vocabria i rylpiwiryny do wstrzykiwań</u> niezbędne jest wdrożenie innego, zapewniającego pełną supresję wirusologiczną schematu leczenia przeciwretrowirusowego nie później niż miesiąc po zastosowaniu ostatniej dawki produktu Vocabria, jeśli był podawany raz na miesiąc i nie później niż dwa miesiące po zastosowaniu ostatniej dawki produktu Vocabria, jeśli podawany był raz na dwa miesiące (patrz punkt 4.4).

Pracownik ochrony zdrowia może wraz z pacjentem podjąć decyzję o zastosowaniu kabotegrawiru w postaci tabletek jako doustnego leczenia wprowadzającego przed rozpoczęciem podawania kabotegrawiru w postaci wstrzyknięć, w celu oceny tolerancji kabotegrawiru (patrz Tabela 1) lub też rozpocząć u pacjenta leczenie z bezpośrednim zastosowaniem produktu Vocabria do wstrzykiwań (patrz zalecenia dotyczące dawkowania w schemacie podawania raz na miesiąc przedstawione w Tabeli 2 i w schemacie podawania raz na dwa miesiące przedstawione w Tabeli 3).

<u>Dawkowanie</u>

Dorośli

<u>Doustne leczenie wprowadzające</u>

W przypadku wdrożenia doustnego leczenia wprowadzającego, kabotegrawir należy stosować w postaci doustnej jednocześnie z rylpiwiryną w postaci doustnej przez około miesiąc (co najmniej 28 dni) w celu oceny tolerancji kabotegrawiru i rylpiwiryny (patrz punkt 4.4). Należy stosować jedną tabletkę zawierającą 30 mg kabotegrawiru jednocześnie z jedną tabletką zawierającą 25 mg rylpiwiryny raz na dobę. Podczas jednoczesnego stosowania z rylpiwiryną, kabotegrawir w postaci tabletek należy przyjmować podczas posiłku (patrz oddzielna informacja o leku dotycząca kabotegrawiru w postaci tabletek).

Tabela 1. Schemat dawkowania w doustnym leczeniu wprowadzającym u dorosłych

	DOUSTNE LECZENIE WPROWADZAJĄCE
Produkt leczniczy	**Przez jeden miesiąc (przynajmniej 28 dni), a następnie dawka początkowa w postaci wstrzyknięcia[a]**
Kabotegrawir	30 mg raz na dobę
Rylpiwiryna	25 mg raz na dobę

[a]patrz schemat podawania wstrzyknięć raz na miesiąc w Tabeli 2 i schemat podawania raz na dwa miesiące w Tabeli 3.

<u>Dawkowanie raz na miesiąc</u>
Dawka początkowa w postaci wstrzyknięcia (dawka 600 mg odpowiadająca zawartości fiolki 3 ml)
W ostatnim dniu stosowania bieżącego schematu leczenia przeciwretrowirusowego lub doustnego leczenia wprowadzającego, zalecana u dorosłych dawka początkowa produktu Vocabria do wstrzykiwań to 600 mg w postaci pojedynczego wstrzyknięcia domięśniowego. Produkt Vocabria do wstrzykiwań i rylpiwiryna do wstrzykiwań powinny być podawane w oddzielne miejsca wstrzyknięcia w okolicy pośladków podczas tej samej wizyty.

Dawka podtrzymująca w postaci wstrzyknięć (dawka 400 mg odpowiadająca zawartości fiolki 2 ml)

Po podaniu dawki początkowej w postaci wstrzyknięcia, dawka podtrzymująca produktu Vocabria u dorosłych to 400 mg raz na miesiąc w postaci pojedynczego wstrzyknięcia domięśniowego. Produkt Vocabria do wstrzykiwań i rylpiwiryna do wstrzykiwań powinny być podawane w oddzielne miejsca wstrzyknięcia w okolice pośladków podczas tej samej wizyty. Pacjentom można podać wstrzyknięcia do 7 dni przed lub po wyznaczonej dacie przyjęcia dawki, zgodnie ze schematem dawkowania 400 mg raz na miesiąc.

Tabela 2. Zalecane dawkowanie u dorosłych w schemacie podawania domięśniowego raz na miesiąc

	DAWKA POCZĄTKOWA W POSTACI WSTRZYKNIĘCIA	**DAWKA PODTRZYMUJĄCA W POSTACI WSTRZYKNIĘCIA**
Produkt leczniczy	**Podanie dawki początkowej wpostaci wstrzyknięcia w ostatnim dniu bieżącej terapii przeciwretrowirusowej (ang. *antiretroviral therapy, ART*) lub doustnego leczenia wprowadzającego, jeśli jest stosowane**	**Miesiąc po podaniu dawki początkowej w postaci wstrzyknięcia i raz na miesiąc w kolejnych miesiącach**
Vocabria	600 mg	400 mg
Rylpiwiryna	900 mg	600 mg

<u>*Dawkowanie raz na dwa miesiące*</u>
Dawki początkowe w postaci wstrzyknięć – podawane w odstępie jednego miesiąca (dawka 600 mg)
W ostatnim dniu stosowania bieżącego schematu leczenia przeciwretrowirusowego lub doustnego leczenia wprowadzającego, zalecana u dorosłych dawka początkowa produktu Vocabria do wstrzykiwań to 600 mg w postaci pojedynczego wstrzyknięcia domięśniowego.

Po upływie jednego miesiąca, należy podać drugą dawkę 600 mg produktu Vocabria w postaci wstrzyknięcia domięśniowego.
Pacjentom można podać drugie rozpoczynające leczenie wstrzyknięcie 600 mg do 7 dni przed lub po wyznaczonej dacie przyjęcia dawki.

Produkt Vocabria do wstrzykiwań i rylpiwiryna do wstrzykiwań powinny być podawane w oddzielne miejsca wstrzyknięcia w okolicy pośladków podczas tej samej wizyty.

Dawki podtrzymujące w postaci wstrzyknięć – podawane w odstępie dwóch miesięcy (dawka 600 mg)
Po podaniu dawek początkowych w postaci wstrzyknięć, dawka podtrzymująca produktu Vocabria u dorosłych to 600 mg raz na 2 miesiące w postaci pojedynczego wstrzyknięcia domięśniowego.
Produkt Vocabria do wstrzykiwań i rylpiwiryna do wstrzykiwań powinny być podawane w oddzielne miejsca wstrzyknięcia w okolice pośladków podczas tej samej wizyty. Pacjentom można podać wstrzyknięcia do 7 dni przed lub po wyznaczonej dacie przyjęcia dawki, zgodnie ze schematem dawkowania 600 mg raz na 2 miesiące.

Tabela 3. Zalecane dawkowanie u dorosłych w schemacie podawania domięśniowego raz na 2 miesiące

	DAWKI POCZĄTKOWE W POSTACI WSTRZYKNIĘĆ	**DAWKA PODTRZYMUJĄCA W POSTACI WSTRZYKNIĘĆ**
Produkt leczniczy	**Podanie dawki początkowej w postaci wstrzyknięcia w ostatnim dniu bieżącej terapii ART lub doustnego leczenia wprowadzającego, jeśli jest stosowane. Miesiąc później należy podać drugą dawkę początkową w postaci wstrzyknięcia.**	**Dwa miesiące po podaniu ostatniej dawki początkowej i raz na dwa miesiące w kolejnych miesiącach**
Vocabria	600 mg	600 mg
Rylpiwiryna	900 mg	900 mg

Zalecenia dotyczące dawkowania w razie zmiany ze schematu podawania wstrzyknięć raz na miesiąc na schemat podawania wstrzyknięć raz na dwa miesiące
Pacjentom zmieniającym schemat podawania dawek podtrzymujących w postaci wstrzyknięć ze schematu raz na miesiąc na schemat podawania dawek podtrzymujących w postaci wstrzyknięć raz na 2 miesiące, należy podać pojedynczą dawkę 600 mg produktu Vocabria w postaci wstrzyknięcia domięśniowego po upływie miesiąca od wstrzyknięcia ostatniej dawki podtrzymującej 400 mg, a następnie podawać 600 mg raz na dwa miesiące.

Zalecenia dotyczące dawkowania w razie zmiany ze schematu podawania wstrzyknięć raz na dwa miesiące na schemat podawania wstrzyknięć raz na miesiąc
Pacjentom zmieniającym schemat podawania dawek podtrzymujących w postaci wstrzyknięć ze schematu raz na 2 miesiące na schemat podawania dawek podtrzymujących w postaci wstrzyknięć raz miesiąc, należy podać pojedynczą dawkę 400 mg produktu Vocabria w postaci wstrzyknięcia domięśniowego po upływie 2 miesięcy od wstrzyknięcia ostatniej dawki podtrzymującej 600 mg, a następnie podawać 400 mg raz na miesiąc.

Pominięcie dawki
Pacjentów, którzy pominęli zaplanowaną wizytę związaną z podaniem dawki, należy ponownie poddać ocenie klinicznej w celu zapewnienia, że wznowienie leczenia jest właściwe. W celu zapoznania się z zaleceniami dotyczących dawkowania po pominięciu wstrzyknięcia, patrz Tabele 4 i 5.

Pominięcie wstrzyknięcia w schemacie raz na miesiąc
Jeśli pacjent zamierza ominąć termin wyznaczonej wizyty związanej z podaniem dawki o więcej niż 7 dni, można zastosować leczenie doustne (jedna tabletka 30 mg kabotegrawiru i jedna tabletka 25 mg rylpiwiryny raz na dobę) w celu zastąpienia do 2 kolejnych comiesięcznych wizyt związanych z podaniem leku. Dostępne są ograniczone dane dotyczące stosowania dodatkowego leczenia doustnego w postaci innej w pełni skutecznej terapii przeciwretrowirusowej (ang. *antiretroviral therapy,* ART) (głównie opartej na INI), zapewniającej pełną supresję wirusologiczną (patrz punkt 5.1). Zaleca się, aby leczenie doustne trwające dłużej niż dwa miesiące przeprowadzić z zastosowaniem alternatywnego schematu leczenia doustnego.

Pierwszą dawkę w schemacie leczenia doustnego należy przyjąć po upływie miesiąca (+/- 7 dni) od przyjęcia ostatnich wstrzyknięć produktu Vocabria i rylpiwiryny. Leczenie z zastosowaniem wstrzyknięć należy wznowić w dniu zakończenia leczenia doustnego, zgodnie z zaleceniami przedstawionymi w Tabeli 4.

Tabela 4. Zalecenia dotyczące dawkowania produktu Vocabria do wstrzykiwań po pominięciu wstrzyknięć lub zastosowaniu leczenia doustnego u pacjentów leczonych według schematu dawkowania w postaci wstrzyknięć raz na miesiąc

Czas od ostatniego wstrzyknięcia	**Zalecenia**
≤2 miesięcy:	Jak najszybciej wznowić leczenie według schematu 400 mg w postaci wstrzyknięcia raz na miesiąc.
>2 miesięcy:	Ponownie zastosować u pacjenta dawkę początkową 600 mg, a następnie kontynuować leczenie według schematu 400 mg w postaci wstrzyknięcia raz na miesiąc.

Pominięcie wstrzyknięcia w schemacie raz na 2 miesiące
Jeśli pacjent zamierza ominąć termin wyznaczonej wizyty związanej z podaniem dawki o więcej niż 7 dni, można zastosować leczenie doustne (jedna tabletka 30 mg kabotegrawiru i jedna tabletka 25 mg rylpiwiryny raz na dobę) w celu zastąpienia jednej wizyty związanej z podaniem leku odbywającej się raz na 2 miesiące. Dostępne są ograniczone dane dotyczące stosowania dodatkowego leczenia doustnego w postaci innej w pełni skutecznej terapii przeciwretrowirusowej (ang. *antiretroviral therapy,* ART) (głównie opartej na INI), zapewniającej pełną supresję wirusologiczną (patrz punkt 5.1). Zaleca się, aby leczenie doustne trwające dłużej niż dwa miesiące przeprowadzić z zastosowaniem alternatywnego schematu leczenia doustnego.

Pierwszą dawkę w schemacie leczenia doustnego należy przyjąć po upływie dwóch miesięcy (+/- 7 dni) od przyjęcia ostatnich wstrzyknięć kabotegrawiru i rylpiwiryny. Leczenie z zastosowaniem wstrzyknięć należy wznowić w dniu zakończenia leczenia doustnego, zgodnie z zaleceniami przedstawionymi w Tabeli 5.

Tabela 5. Zalecenia dotyczące dawkowania produktu Vocabria do wstrzykiwań po pominięciu wstrzyknięć lub zastosowaniu leczenia doustnego u pacjentów leczonych według schematu dawkowania w postaci wstrzyknięć raz na 2 miesiące

Pominięta wizyta związana z dawkowaniem	**Czas od ostatniego wstrzyknięcia**	**Zalecenia (wszystkie wstrzyknięcia 3 ml)**
Wstrzyknięcie 2	**≤2 miesiące**	Jak najszybciej wznowić leczenie z zastosowaniem wstrzyknięcia 600 mg i kontynuować według schematu dawkowania w postaci wstrzyknięć raz na 2 miesiące.
	>2 miesiące	Ponownie zastosować u pacjenta dawkę początkową 600 mg, następnie drugą dawkę początkową 600 mg w postaci wystrzyknięcia miesiąc później, po czym kontynuować leczenie według schematu dawkowania w postaci wstrzyknięć raz na 2 miesiące.
Wstrzyknięcie 3 lub później	**≤3 miesiące**	Jak najszybciej wznowić leczenie z zastosowaniem wstrzyknięcia 600 mg i kontynuować według schematu dawkowania w postaci wstrzyknięć raz na 2 miesiące.
	>3 miesiące	Ponownie zastosować u pacjenta dawkę początkową 600 mg, następnie drugą dawkę początkową 600 mg w postaci wystrzyknięcia miesiąc później, po czym kontynuować leczenie według schematu dawkowania w postaci wstrzyknięć raz na 2 miesiące.

Pacjenci w podeszłym wieku
Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów w podeszłym wieku. Dane dotyczące zastosowania kabotegrawiru u pacjentów w wieku 65 lat i starszych są ograniczone (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności nerek
Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów z łagodnymi, umiarkowanymi i ciężkimi

zaburzeniami czynności nerek (CrCL <30 ml/min i nie dializowanych [patrz punkt 5.2]). Zastosowanie kabotegrawiru nie było badane u pacjentów z krańcową niewydolnością nerek otrzymujących leczenie nerkozastępcze. Kabotegrawir wiąże się z białkami w ponad 99%, dlatego nie oczekuje się, aby dializa zmieniała ekspozycję na kabotegrawir. U pacjentów otrzymujących leczenie nerkozastępcze kabotegrawir należy stosować z ostrożnością.

Zaburzenia czynności wątroby
Nie jest konieczne dostosowanie dawki u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa A lub B w skali Childa-Pugha). Nie badano zastosowania kabotegrawiru u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasa C w skali Childa-Pugha [patrz punkt 5.2]). U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby kabotegrawir należy stosować z ostrożnością.

Dzieci i młodzież
Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Vocabria u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Brak dostępnych danych.

Sposób podawania

Podanie domięśniowe. Należy zachować ostrożność, aby uniknąć nieumyślnego wstrzyknięcia do naczynia krwionośnego.

Produkt Vocabria powinien być podawany przez pracownika fachowego personelu medycznego. W celu uzyskania instrukcji dotyczących podawania, patrz „Instrukcja użycia” w Ulotce dla pacjenta. Należy dokładnie przestrzegać tych instrukcji podczas przygotowania zawiesiny do wstrzykiwań, aby uniknąć wycieku.

Produkt Vocabria do wstrzykiwań powinien być zawsze stosowany w skojarzeniu z rylpiwiryną do wstrzykiwań. Kolejność wykonania wstrzyknięć nie jest istotna. Należy zapoznać się z drukami informacyjnymi rylpiwiryny do wstrzykiwań w celu uzyskania zaleceń dotyczących dawkowania.

Stosując produkt Vocabria do wstrzykiwań, pracownicy fachowego personelu medycznego powinni brać pod uwagę wskaźnik masy ciała (ang. *Body Mass Index, BMI*) pacjenta, w celu zapewnienia, że igła jest wystarczająco długa, aby dotrzeć do mięśnia pośladka.

Trzymając mocno fiolkę, energicznie wstrząsać nią przez 10 sekund. Odwrócić fiolkę i sprawdzić uzyskane rozproszenie. Powinno być jednolite. Jeśli zawiesina nie jest jednolita, należy ponownie wstrząsnąć fiolką. Obecność pęcherzyków powietrza jest zjawiskiem normalnym.

Wstrzyknięcia należy wykonywać w górną, boczną część uda (zalecane) lub górny, zewnętrzny kwadrant mięśnia pośladkowego większego.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Jednoczesne stosowanie z ryfampicyną, ryfapentyną, karbamazepiną, okskarbazepiną, fenytoiną lub fenobarbitalem (patrz punkt 4.5).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ryzyko wytworzenia oporności po odstawieniu leczenia

W celu minimalizacji ryzyka rozwinięcia się oporności wirusa, niezbędne jest wdrożenie innego, zapewniającego pełną supresję wirusologiczną schematu leczenia przeciwretrowirusowego nie później niż miesiąc po zastosowaniu ostatniej dawki produktu

Vocabria, jeśli był podawany raz na miesiąc i nie później niż dwa miesiące po zastosowaniu ostatniej dawki produktu Vocabria, jeśli podawany był raz na dwa miesiące.

Jeśli podejrzewane jest niepowodzenie wirusologiczne, należy wdrożyć inne leczenie tak szybko, jak to możliwe.

Charakterystyka długotrwałego działania produktu Vocabria do wstrzykiwań

Stężenia resztkowe kabotegrawiru mogą pozostawać w krążeniu ogólnym przez dłuższy czas (do 12 miesięcy lub dłużej), dlatego należy wziąć pod uwagę profil przedłużonego uwalniania produktu Vocabria do wstrzykiwań w razie jego odstawiania (patrz punkty 4.5, 4.6, 4.7 i 4.9).

Czynniki początkowe związane z niepowodzeniem wirusologicznym

Przed rozpoczęciem leczenia, należy wziąć pod uwagę wyniki analiz wieloczynnikowych, wskazujących na możliwy związek jednoczesnego występowania co najmniej dwóch czynników początkowych ze zwiększeniem ryzyka niepowodzenia wirusologicznego: obecności mutacji związanych z wytworzeniem oporności na rylpiwirynę, podtypu A6/A1 HIV-1 lub BMI ≥30 kg/m^2. Na podstawie aktualnie dostępnych danych można wyciągnąć wniosek, że niepowodzenie wirusologiczne występuje u tych pacjentów częściej, gdy są oni leczeni zgodnie ze schematem dawkowania raz na 2 miesiące, w porównaniu ze schematem dawkowania raz na miesiąc. U pacjentów z niepełną lub niepewną historią leczenia, bez badań w kierunku oporności przeprowadzonych przed leczeniem, należy zachować ostrożność w przypadku BMI ≥30 kg/m^2 lub podtypu A6/A1 HIV-1 (patrz punkt 5.1).

Ciężkie skórne reakcje niepożądane (SCARs)

Ciężkie skórne reakcje niepożądane, zespół Stevensa-Johnsona (SJS) i toksyczną nekrolizę naskórka (TEN), mogące zagrażać życiu lub prowadzić do zgonu, zgłaszano bardzo rzadko w związku z podawaniem kabotegrawiru.

W momencie przepisywania produktu leczniczego pacjenci powinni zostać poinformowani o oznakach i objawach oraz być ściśle monitorowani pod kątem reakcji skórnych. Jeśli pojawią się objawy przedmiotowe i podmiotowe wskazujące na te reakcje, kabotegrawir należy natychmiast odstawić i rozważyć alternatywną formę leczenia (w stosownych przypadkach). Jeśli u pacjenta rozwinęła się poważna reakcja skórna, taka jak SJS lub TEN, w wyniku stosowania kabotegrawiru, nie wolno nigdy wznawiać u niego leczenia kabotegrawirem.

Reakcje nadwrażliwości

Reakcje nadwrażliwości obserwowano po zastosowaniu inhibitorów integrazy, w tym po zastosowaniu kabotegrawiru. Reakcje te charakteryzowały się wysypką, objawami ogólnymi i niekiedy zaburzeniami narządowymi, w tym uszkodzeniem wątroby. Produkt Vocabria i inne podejrzewane produkty lecznicze należy niezwłocznie odstawić, jeśli wystąpią objawy przedmiotowe i podmiotowe reakcji nadwrażliwości (między innymi wysypka o ciężkim przebiegu lub wysypka, której towarzyszy gorączka, ogólne złe samopoczucie, zmęczenie, ból mięśni i stawów, pęcherze, zmiany w jamie ustnej, zapalenie spojówek, obrzęk twarzy, zapalenie wątroby, eozynofilia lub obrzęk naczynioruchowy). Należy kontrolować stan kliniczny pacjenta, w tym aktywność aminotransferaz i w razie konieczności wdrożyć odpowiednie leczenie. (Patrz punkt 4.2, Charakterystyka długotrwałego działania produktu Vocabria do wstrzykiwań, punkt 4.8 i punkt 5.1).

Toksyczny wpływ na wątrobę

U ograniczonej liczby pacjentów przyjmujących produkt Vocabria z rozpoznaną wcześniej lub nie rozpoznaną chorobą wątroby, zgłaszano objawy toksycznego wpływu na wątrobę (patrz punkt 4.8). W badaniach klinicznych stosowano doustne leczenie wprowadzające zawierające kabotegrawir, w celu ułatwienia identyfikacji pacjentów mogących być w grupie ryzyka toksycznego wpływu na

wątrobę. Zaleca się oznaczenie parametrów biochemicznych wątroby, a w razie podejrzenia toksycznego wpływu na wątrobę, leczenie produktem Vocabria należy odstawić (patrz Charakterystyka długotrwałego działania produktu Vocabria do wstrzykiwań).

Pacjenci z równocześnie występującym zakażeniem HBV/HCV

Pacjenci z równocześnie występującym zakażeniem wirusem zapalenia wątroby typu B zostali wyłączeni z badań z zastosowaniem produktu Vocabria. Nie jest zalecane rozpoczynanie leczenia produktem Vocabria u pacjentów z równocześnie występującym zakażeniem wirusem zapalenia wątroby typu B. Należy odnieść się do aktualnych wytycznych dotyczących leczenia zakażenia HIV u pacjentów równocześnie zakażonych wirusem zapalenia wątroby typu B.
Dostępne dane dotyczące pacjentów z równocześnie występującym zakażeniem wirusem zapalenia wątroby typu C są ograniczone. Zaleca się kontrolowanie czynności wątroby u pacjentów z równocześnie występującym zakażeniem wirusem zapalenia wątroby typu C.

Interakcje z innymi produktami leczniczymi

Należy zachować ostrożność przepisując produkt Vocabria jednocześnie z produktami leczniczymi mogącymi zmniejszać ekspozycję na niego (patrz punkt 4.5).

Jednoczesne stosowanie produktu Vocabria do wstrzykiwań i ryfabutyny nie jest zalecane (patrz punkt 4.5).

Zespół reaktywacji immunologicznej

U pacjentów zakażonych HIV z ciężkim niedoborem immunologicznym w czasie rozpoczynania skojarzonego leczenia przeciwretrowirusowego (ang. *combination antiretroviral therapy, CART*) może wystąpić reakcja zapalna na niewywołujące objawów lub śladowe patogeny oportunistyczne, powodująca wystąpienie ciężkich objawów klinicznych lub nasilenie objawów. Zwykle reakcje tego typu obserwowano w ciągu kilku pierwszych tygodni lub miesięcy od rozpoczęcia CART. Typowymi przykładami są zapalenie siatkówki wywołane wirusem cytomegalii, uogólnione i (lub) miejscowe zakażenia prątkami oraz zapalenie płuc wywołane przez *Pneumocystis jirovecii*. Wszystkie objawy stanu zapalnego są wskazaniem do przeprowadzenia badania i w razie konieczności rozpoczęcia leczenia. Zgłaszano także przypadki występowania chorób autoimmunologicznych (takich jak choroba Gravesa-Basedowa i autoimmunologiczne zapalenie wątroby) w przebiegu reaktywacji immunologicznej, jednak czas do ich wystąpienia jest bardziej zmienny i mogą one wystąpić wiele miesięcy po rozpoczęciu leczenia.

Zakażenia oportunistyczne

Pacjentów należy poinformować, że produkt Vocabria lub jakiekolwiek inne leki przeciwretrowirusowe nie eliminują zakażenia HIV oraz że nadal mogą u nich rozwijać się zakażenia oportunistyczne i inne powikłania zakażenia HIV. Dlatego pacjenci powinni pozostawać pod ścisłą obserwacją kliniczną lekarzy mających doświadczenie w leczeniu chorób związanych z zakażeniem HIV.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Produkt Vocabria do wstrzykiwań jest wskazany w leczeniu zakażenia HIV-1 w skojarzeniu z rylpiwiryną do wstrzykiwań, dlatego w celu uzyskaniu informacji dotyczących powiązanych interakcji należy zapoznać się z oddzielną informacją o leku dotyczącą rylpiwiryny do wstrzykiwań.

Wpływ innych produktów leczniczych na farmakokinetykę kabotegrawiru

Kabotegrawir jest eliminowany głównie przez metabolizm z udziałem urydynodifosforo-glukuronozylotransferazy (UGT) 1A1 i w mniejszym stopniu przez UGT1A9. Oczekuje się, że produkty lecznicze będące silnymi induktorami aktywności UGT1A1 lub UGT1A9

będą zmniejszać stężenie kabotegrawiru w osoczu, prowadząc do braku skuteczności (patrz punkt 4.3 i tabela 6 poniżej). U pacjentów wolno metabolizujących z udziałem UGT1A1, wykazujących maksymalne kliniczne hamowanie UGT1A1, średnie wartości AUC, C_{max} i C_{tau} dla kabotegrawiru podawanego doustnie zwiększyły się maksymalnie 1,5-krotnie. Wpływ inhibitorów UGT1A1 może mieć nieznacznie większe nasilenie, jednak mając na względzie margines bezpieczeństwa kabotegrawiru, nie oczekuje się, aby działanie to było klinicznie istotne. Nie zaleca się zatem dostosowania dawki produktu Vocabria w obecności inhibitorów UGT1A1 (np. atazanawiru, erlotynibu, sorafenibu).

Kabotegrawir jest substratem glikoproteiny P (P-gp) i białka oporności raka piersi (ang. *breast cancer resistance protein, BCRP*), jednakże ze względu na jego dużą przenikalność, nie spodziewa się zmian wchłaniania w przypadku jednoczesnego stosowania z inhibitorami zarówno P-gp jak i BCRP.

Wpływ kabotegrawiru na farmakokinetykę innych produktów leczniczych

W warunkach *in vivo* kabotegrawir nie miał wpływu na midazolam, sondę cytochromu P450 (CYP) 3A4. W warunkach *in vitro* kabotegrawir nie indukował aktywności CYP1A2, CYP2B6 lub CYP3A4.

W warunkach *in vitro* kabotegrawir hamował białka transportujące aniony organiczne (ang. *organic anion transporters, OAT*) 1 (IC_{50} = 0,81 μM) i OAT3 (IC_{50} = 0,41 μM). Z tego względu zaleca się ostrożność podczas jednoczesnego podawania z lekami o wąskim indeksie terapeutycznym, będącymi substratami OAT1/3 (np. metotreksatem).

Produkt Vocabria do wstrzykiwań i rylpiwiryna do wstrzykiwań są przeznaczone do stosowana jako kompletny schemat leczenia zakażenia HIV-1 i nie powinny być stosowane jednocześnie z innymi lekami przeciwretrowirusowymi wskazanymi w leczeniu zakażenia HIV. Następujące informacje dotyczące interakcji z innymi przeciwretrowirusowymi produktami leczniczymi podawane są na okoliczność odstawiania produktu Vocabria do wstrzykiwań i rylpiwiryny do wstrzykiwań i konieczności wdrożenia innego leczenia przeciwwirusowego (patrz punkt 4.4). Na podstawie profilu interakcji określonego w badaniach *in vitro* i klinicznych, nie oczekuje się, aby kabotegrawir zmieniał stężenia innych leków przeciwretrowirusowych w tym inhibitorów proteazy, nukleozydowych inhibitorów odwrotnej transkryptazy, nienukleozydowych inhibitorów odwrotnej transkryptazy, inhibitorów integrazy, inhibitorów wejścia lub ibalizumabu.

Nie prowadzono badań dotyczących interakcji kabotegrawiru w postaci przeznaczonej do wstrzykiwań. Dane dotyczące interakcji pomiędzy lekami przedstawione w Tabeli 6 uzyskano z badań z zastosowaniem kabotegrawiru w postaci doustnej (zwiększenie stężenia oznaczono jako „↑”, zmniejszenie stężenia jako „↓”, stężenie bez zmiany jako „↔”, pole pod krzywą stężenia w czasie jako „AUC”, maksymalne zaobserwowane stężenie jako „C_{max}”, stężenie na końcu przerwy między dawkami jako „Cτ”).

Tabela 6. Interakcje pomiędzy lekami

Produkty lecznicze według zastosowania terapeutycznego	**Interakcja** Średnia geometryczna zmian (%)	**Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania**
Przeciwwirusowe produkty lecznicze stosowane w leczeniu zakażenia HIV-1		
Nienukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy: Etrawiryna	Kabotegrawir ↔ AUC ↑ 1% C_{max} ↑ 4% Cτ ↔ 0%	Etrawiryna nie powodowała istotnej zmiany stężenia kabotegrawiru w osoczu. Nie ma konieczności dostosowania dawki produktu Vocabria, gdy rozpoczęcie podawania wstrzyknięć następuje po stosowaniu etrawiryny.
Nienukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy: Rylpiwiryna	Kabotegrawir ↔ AUC ↑ 12% C_{max} ↑ 5% Cτ ↑ 14% Rylpiwiryna ↔ AUC ↓ 1% C_{max} ↓ 4% Cτ ↓ 8%	Rylpiwiryna nie powodowała istotnej zmiany stężenia kabotegrawiru w osoczu. Nie ma konieczności dostosowania dawki produktu Vocabria do wstrzykiwań, gdy podawany jest jednocześnie z rylpiwiryną.
Leki przeciwpadaczkowe		
Karbamazepina Okskarbazepina Fenytoina Fenobarbital	Kabotegrawir ↓	Leki indukujące metabolizm mogą powodować istotne zmniejszenie stężenia kabotegrawiru w osoczu. Jednoczesne stosowanie jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).
Leki przeciwprątkowe		
Ryfampicyna	Kabotegrawir ↓ AUC ↓ 59% C_{max} ↓ 6%	Ryfampicyna powodowała istotne zmniejszenie stężenia kabotegrawiru w osoczu, co może prowadzić do utraty działania terapeutycznego. Zalecenia dotyczące dawkowania produktu Vocabria podczas stosowania w skojarzeniu z ryfampicyną nie zostały ustalone. Jednoczesne stosowanie produktu Vocabria i ryfampicyny jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).
Ryfapentyna	Kabotegrawir ↓	Ryfapentyna może powodować istotne zmniejszenie stężenia kabotegrawiru w osoczu. Jednoczesne stosowanie jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).
Ryfabutyna	Kabotegrawir ↓ AUC ↓ 21% C_{max} ↓ 17% Cτ ↓ 8%	Ryfabutyna może powodować zmniejszenie stężenia kabotegrawiru w osoczu. Należy unikać jednoczesnego stosowania.
Doustne środki antykoncepcyjne		
Etynyloestradiol (EE) i lewonorgestrel (LNG)	EE ↔ AUC ↑ 2% C_{max} ↓ 8% Cτ ↔ 0% LNG ↔ AUC ↑ 12% C_{max} ↑ 5% Cτ ↑ 7%	Kabotegrawir nie powodował istotnych zmian stężeń etynyloestradiolu i lewonorgestrelu w osoczu, które miały znaczenie kliniczne. Nie ma konieczności dostosowania dawki doustnych środków antykoncepcyjnych podczas jednoczesnego stosowania z produktem Vocabria.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Dane dotyczące stosowania kabotegrawiru u kobiet w ciąży są ograniczone. Wpływ produktu Vocabria na ciążę u ludzi jest nieznany.

Kabotegrawir nie wykazywał działania teratogennego podczas badań u ciężarnych szczurów i królików, jednak ekspozycje większe od dawek terapeutycznych ujawniły toksyczny wpływ na reprodukcję u zwierząt (patrz punkt 5.3). Znaczenie dla ciąży u ludzi jest nieznane.

Stosowanie produktu Vocabria do wstrzykiwań w czasie ciąży nie jest zalecane, chyba że spodziewane korzyści uzasadniają potencjalne ryzyko dla płodu.

Kabotegrawir wykrywano w krążeniu ogólnym do 12 miesięcy od wstrzyknięcia lub dłużej (patrz punkt 4.4).

Karmienie piersią

Na podstawie danych uzyskanych u zwierząt oczekuje się, że kabotegrawir będzie wydzielany do mleka ludzkiego, chociaż nie zostało to potwierdzone u ludzi. Kabotegrawir może być obecny w mleku ludzkim do 12 miesięcy od ostatniego wstrzyknięcia lub dłużej.

Zaleca się, aby kobiety zakażone wirusem HIV, nie karmiły niemowląt piersią, aby uniknąć przeniesienia wirusa HIV.

Płodność

Brak danych dotyczących wpływu kabotegrawiru na płodność u mężczyzn i kobiet. Badania na zwierzętach nie wskazują na wpływ kabotegrawiru na płodność samców i samic (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

Należy poinformować pacjentów o tym, że podczas leczenia produktem Vocabria do wstrzykiwań zgłaszano występowanie zawrotów głowy, zmęczenia i senności. Podczas podejmowania decyzji o prowadzeniu pojazdów lub obsługiwaniu maszyn, należy brać pod uwagę stan kliniczny pacjenta oraz profil działań niepożądanych produktu Vocabria do wstrzykiwań.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi zgłaszanymi podczas badań klinicznych z zastosowaniem dawkowania raz na miesiąc były reakcje w miejscu wstrzyknięcia (do 84%), bóle głowy (do 12%) i gorączka[5] (10%).
Najczęstszymi działaniami niepożądanymi zgłaszanymi podczas badania klinicznego ATLAS-2M z zastosowaniem dawkowania raz na dwa miesiące były reakcje w miejscu wstrzyknięcia (76%), bóle głowy (7%) i gorączka[5] (7%).
Zgłaszano występowanie SCARs, SJS i TEN w związku z podaniem kabotegrawiru (patrz punkt 4.4).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane obserwowane po zastosowaniu kabotegrawiru lub rylpiwiryny są wymienione w Tabeli 7 według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości występowania. Częstość występowania zdefiniowano jako: bardzo często (≥1/10), często (≥1/100 do <1/10), niezbyt często (≥1/1000 do <1/100), rzadko (≥1/10 000 do <1/1000), bardzo rzadko (<1/10 000).

Tabela 7. Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych[1]

Klasa układów i narządów wg MedDRA	**Kategoria częstości**	**Działania niepożądane zgłaszane podczas leczenia skojarzonego Vocabria + rylpiwiryna**
Zaburzenia układu immunologicznego	Niezbyt często	Nadwrażliwość*
Zaburzenia psychiczne	Często	Depresja Lęk Niezwykłe sny Bezsenność
	Niezbyt często	Próba samobójcza; Myśli samobójcze (szczególnie u pacjentów z chorobą psychiczną w wywiadzie)
Zaburzenia układu nerwowego	Bardzo często	Ból głowy
	Często	Zawroty głowy
	Niezbyt często	Senność Reakcje wazowagalne (w odpowiedzi na wstrzyknięcie)
Zaburzenia żołądka i jelit	Często	Nudności Wymioty Ból brzucha[2] Wzdęcia Biegunka
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Niezbyt często	Toksyczny wpływ na wątrobę
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często	Wysypka[3]
	Niezbyt często	Pokrzywka* Obrzęk naczynioruchowy*
	Bardzo rzadko	Zespół Stevensa-Johnsona*, toksyczna nekroliza naskórka*
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Często	Ból mięśni
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często	Reakcje w miejscu wstrzyknięcia (ból[4] i dyskomfort, guzek, stwardnienie) Gorączka[5]
	Często	Reakcje w miejscu wstrzyknięcia (obrzęk, rumień, świąd, siniaki, uczucie ciepła, krwiak) Zmęczenie Astenia Złe samopoczucie
	Niezbyt często	Reakcje w miejscu wstrzyknięcia (zapalenie tkanki łącznej, ropień, znieczulenie, krwotok, przebarwienie).
Badania diagnostyczne	Często	Zwiększenie masy ciała
	Niezbyt często	Zwiększenie aktywności aminotransferaz Zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi

[1] Częstość zidentyfikowanych działań niepożądanych określona została na podstawie wszystkich zgłoszonych zdarzeń, nie tylko tych uznanych przez badacza za przynajmniej mogące mieć związek z podaniem leku.
[2] Określenie „ból brzucha" obejmuje następujące, zalecane przez MedDRA terminy: ból brzucha, ból w nadbrzuszu.
[3] Określenie „wysypka" obejmuje następujące, zalecane przez MedDRA terminy: wysypka, wysypka rumieniowata, wysypka uogólniona, wysypka grudkowa, wysypka grudkowo-plamkowa, wysypka odropodobna, wysypka plamkowa, wysypka ze świądem.

[4] W rzadkich przypadkach może powodować przejściowe zaburzenia chodu.
[5] Określenie „gorączka" obejmuje następujące, zalecane przez MedDRA terminy: uczucie gorąca, zwiększenie temperatury ciała. Większość przypadków gorączki obserwowano w ciągu jednego tygodnia po wykonaniu wstrzyknięcia.
* Patrz punkt 4.4.

Ogólny profil bezpieczeństwa po 96 tygodniach i 124 tygodniach badania FLAIR był zgodny z tym obserwowanym po 48 tygodniach, nie zidentyfikowano nowych zdarzeń dotyczących bezpieczeństwa stosowania. W fazie rozszerzenia badania FLAIR, po rozpoczęciu leczenia z bezpośrednim zastosowaniem wstrzyknięć produktu Vocabria i rylpiwiryny, nie stwierdzono żadnych nowych zagrożeń dotyczących bezpieczeństwa stosowania związanych z pominięciem doustnego leczenia wprowadzającego (patrz punkt 5.1).

Opis wybranych działań niepożądanych

Reakcje w miejscu wstrzyknięcia
Nie więcej niż 1% pacjentów zaprzestało leczenia z zastosowaniem produktu Vocabria i rylpiwiryny z powodu reakcji w miejscu wstrzyknięcia. Podczas dawkowania raz na miesiąc, do 84% pacjentów zgłaszało występowanie reakcji w miejscu wstrzyknięcia; po wykonaniu 30 393 wstrzyknięć, zaobserwowano 6 815 reakcji w miejscu wstrzyknięcia. Podczas dawkowania raz na dwa miesiące, do 76% pacjentów zgłaszało występowanie reakcji w miejscu wstrzyknięcia; po wykonaniu 8 470 wstrzyknięć, zaobserwowano 2 507 reakcji w miejscu wstrzyknięcia.

Nasilenie reakcji było na ogół łagodne (stopień 1, 70%-75% pacjentów) lub umiarkowane (stopień 2, 27%-36% pacjentów). U 3%-4% pacjentów wystąpiły ciężkie (Stopień 3) reakcje w miejscu wstrzyknięcia. Mediana czasu trwania wszystkich przypadków reakcji w miejscu wstrzyknięcia wynosiła 3 dni. Odsetek pacjentów zgłaszających wystąpienie reakcji związanych z wstrzyknięciem zmniejszał się z upływem czasu.

Zwiększenie masy ciała
W punkcie czasowym wyznaczonym w tygodniu 48, u pacjentów biorących udział w badaniach FLAIR i ATLAS, którzy przyjmowali produkt Vocabria i rylpiwirynę, mediana zwiększenia masy ciała wyniosła 1,5 kg, natomiast u pacjentów kontynuujących terapię bieżącym schematem leczenia przeciwretrowirusowego (ang. *current antireroviral therapy, CAR*) mediana zwiększenia masy ciała wyniosła 1,0 kg (analiza zbiorcza). W badaniach FLAIR i ATLAS poszczególne mediany zwiększenia masy ciała w grupie przyjmujących produkt Vocabria i rylpiwirynę wynosiły odpowiednio 1,3 kg i 1,8 kg, w porównaniu do 1,5 i 0,3 kg w grupie CAR.

W punkcie czasowym wyznaczonym w tygodniu 48, w badaniu ATLAS-2M, zarówno w grupie pacjentów przyjmujących produkt Vocabria i rylpiwirynę raz na miesiąc, jak i raz na dwa miesiące, mediana zwiększenia masy ciała wyniosła 1,0 kg.

Zmiany w wynikach badań diagnostycznych
Niewielkie, nie postępujące zwiększenia wartości bilirubiny całkowitej (bez objawów klinicznych żółtaczki) obserwowano podczas leczenia z zastosowaniem produktu Vocabria i rylpiwiryny. Zmian tych nie uważa się za istotne klinicznie, ponieważ prawdopodobnie odzwierciedlają współzawodnictwo pomiędzy kabotegrawirem a niezwiązaną bilirubiną na współdzielonej drodze eliminacji (UGT1A1).

Zwiększenie aktywności aminotransferaz (AlAT i AspAT) obserwowano u pacjentów otrzymujących produkt Vocabria i rylpiwirynę w badaniach klinicznych. Zwiększenia te były przypisywane przede wszystkim ostremu wirusowemu zapaleniu wątroby. U kilku pacjentów stosujących leczenie doustne wystąpiło zwiększenie aktywności aminotransferaz związane z podejrzewanym toksycznym wpływem leku na wątrobę; zmiany te były odwracalne po zaprzestaniu leczenia (patrz punkt 4.4).

W trakcie badań klinicznych nad jednoczesnym zastosowaniem produktu Vocabria i rylpiwiryny obserwowano zwiększenie aktywności lipazy; po podaniu kabotegrawiru i rylpiwiryny zwiększenie aktywności lipazy stopnia 3 i 4 występowało z większą częstotliwością niż po zastosowaniu CAR.

Zmiany te były na ogół bezobjawowe i nie prowadziły do odstawienia produktu Vocabria i rylpiwiryny. Jeden przypadek zakończonego zgonem zapalenia trzustki z równocześnie występującym zwiększeniem aktywności lipazy stopnia 4 i obecnością czynników zakłócających (w tym zapalenia trzustki w wywiadzie) zgłoszono w badaniu ATLAS-2M, w którym nie można było wykluczyć związku przyczynowego ze schematem podawania wstrzyknięć.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych
Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem „krajowego systemu zgłaszania" wymienionego w Załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

Nie jest znane swoiste leczenie w razie przedawkowania produktu Vocabria. W razie przedawkowania, u pacjenta należy zastosować leczenie objawowe oraz odpowiednie monitorowanie, jeśli to konieczne.

Wiadomo, że kabotegrawir silnie wiąże się z białkami osocza; z tego względu jest mało prawdopodobne, aby dializa okazała się pomocna w usuwaniu produktu leczniczego z organizmu. Postępowanie w przedawkowaniu produktu Vocabria powinno uwzględniać przedłużoną ekspozycję na lek po podaniu wstrzyknięcia.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwwirusowe do stosowania ogólnego, inhibitory integrazy, kod ATC: J05AJ04

Mechanizm działania

Kabotegrawir hamuje integrazę HIV poprzez wiązanie się z aktywnym miejscem integrazy i blokowanie etapu transferu podczas integracji retrowirusowego kwasu dezoksyrybonukleinowego (DNA), który ma zasadnicze znaczenie dla cyklu replikacji wirusa HIV.

Działanie farmakodynamiczne

Działanie przeciwwirusowe w hodowli komórkowej
Kabotegrawir wykazywał działanie przeciwwirusowe w stosunku do szczepów laboratoryjnych HIV-1 typu dzikiego ze średnią wartością stężenia kabotegrawiru konieczną do zmniejszenia replikacji wirusowej o 50 procent (EC_{50}) wynoszącą 0,22 nM w jednojądrzastych komórkach krwi obwodowej (PBMC), 0,74 nM w komórkach 293T i 0,57 nM w komórkach MT-4. Kabotegrawir wykazywał działanie przeciwwirusowe w hodowli komórkowej w stosunku do panelu 24 klinicznych izolatów HIV-1 (po trzy każdego podtypu A, B, C, D, E, F i G z grupy M oraz 3 z grupy O) z wartościami EC_{50} w zakresie od 0,02 nM do 1,06 nM dla HIV-1. Wartości EC_{50} kabotegrawiru działającego przeciwko trzem klinicznym izolatom HIV-2 mieściły się w zakresie od 0,10 nM do 0,14 nM. Brak dostępnych danych klinicznych u pacjentów z HIV-2.

Działanie przeciwwirusowe w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi
Żaden z leków z inherentnym działaniem przeciw HIV nie wykazywał antagonizmu do przeciwwirusowego działania kabotegrawiru (ocenę w warunkach *in vitro* przeprowadzono w skojarzeniu z rylpiwiryną, lamiwudyną, tenofowirem i emtrycytabiną).

Oporność in vitro

Izolacja z HIV-1 typu dzikiego i działanie przeciwko określonym szczepom opornym: podczas trwającego 112 dni pasażowania szczepu IIIB nie zaobserwowano wirusów wymagających > 10-krotnego zwiększenia EC_{50} kabotegrawiru. Następujące mutacje integrazy (IN) wystąpiły po pasażowaniu HIV-1 typu dzikiego (z polimorfizmem T124A) w obecności kabotegrawiru: Q146L (krotność zmian [ang. *fold change, FC*] w zakresie 1,3-4,6), S153Y (FC w zakresie 2,8-8,4) i I162M (FC = 2,8). Wykrycie szczepu z polimorfizmem T124A polega na wyodrębnieniu występującej wcześniej w mniejszości odmiany nie różniącej się wrażliwością na kabotegrawir. Podczas pasażowania szczepu HIV-1 typu dzikiego NL-432 w obecności 6,4 nM kabotegrawiru, do dnia 56 nie wyselekcjonowano szczepów z substytucjami aminokwasów w regionie kodującym integrazę.

Pośród mutantów wielokrotnych, największą FC zaobserwowano u szczepów z mutacją Q148K lub Q148R. Obecność mutacji E138K/Q148H powodowała 0,92-krotne zmniejszenie wrażliwości na kabotegrawir, ale już E138K/Q148R powodowała 12-krotne zmniejszenie wrażliwości, a E138K/Q148K powodowała 81-krotne zmniejszenie wrażliwości na kabotegrawir. Obecność mutacji G140C/Q148R i G140S/Q148R powodowała odpowiednio 22-krotne i 12-krotne zmniejszenie wrażliwości na kabotegrawir. Podczas gdy obecność mutacji N155H nie była związana ze zmianą wrażliwości na kabotegrawir, to już wielokrotna mutacja N155H/Q148R powodowała 61-krotne zmniejszenie wrażliwości na kabotegrawir. Inne mutanty wielokrotne, które powodowały FC pomiędzy 5 a 10 to: T66K/L74M (FC=6,3), G140S/Q148K (FC=5,6), G140S/Q148H (FC=6,1) i E92Q/N155H (FC=5,3).

Oporność in vivo
Liczba pacjentów spełniających kryteria potwierdzonego niepowodzenia wirusologicznego (ang. *Confirmed Virologic Failure, CVF*) w badaniach FLAIR i ATLAS była niewielka. W analizie zbiorczej zaobserwowano 7 przypadków CVF w grupie pacjentów stosujących kabotegrawir i rylpiwirynę (7/591; 1,2%) i 7 przypadków CVF w grupie pacjentów stosujących bieżący schemat leczenia przeciwretrowirusowego (7/591; 1,2%). W trzech przypadkach CVF u pacjentów stosujących kabotegrawir i rylpiwirynę w badaniu FLAIR z danymi dotyczącymi oporności, występował podtyp A1. Ponadto w 2 z 3 przypadków CVF stwierdzono obecność, substytucji Q148, odpowiedzialnej za wytworzenie związanej z leczeniem oporności na inhibitory integrazy, podczas gdy w jednym z trzech przypadków obecna była mutacja G140R, związana z występowaniem zmniejszonej fenotypowej wrażliwość na kabotegrawir. We wszystkich 3 przypadkach CVF występowała jedna związana z wytworzeniem oporności na rylpiwirynę substytucja: K101E, E138E/A/K/T lub E138K, a w dwóch z trzech przypadków wykazano zmniejszoną fenotypową wrażliwość na rylpiwirynę. W 3 przypadkach CVF w badaniu ATLAS występował podtyp A, A1 i AG. W jednym z trzech przypadków CVF stwierdzono, w momencie wystąpienia niepowodzenia, obecność związanej z wytworzeniem oporności na inhibitory integrazy substytucji N155H i wykazano zmniejszoną fenotypową wrażliwość na kabotegrawir. We wszystkich trzech przypadkach CVF występowała jedna związana z wytworzeniem oporności na rylpiwirynę substytucja: E138A, E138E/K lub E138K i wykazano zmniejszoną fenotypową wrażliwość na rylpiwirynę. W dwóch z trzech przypadków CVF, substytucje związane z wytworzeniem oporności na rylpiwirynę zaobserwowane w momencie wystąpienia niepowodzenia, obecne były również na początku leczenia, w HIV-1 DNA w PMCB. W siódmym przypadku CVF (FLAIR) nigdy nie podano wstrzyknięcia.

Substytucjami związanymi z wytworzeniem oporności na długodziałający kabotegrawir do wstrzykiwań zaobserwowanymi w badaniach ATLAS i FLAIR były G140R (n=1), Q148R (n=2) i N155H (n=1).

W badaniu ATLAS-2M 10 pacjentów spełniło kryteria CVF do 48. tygodnia leczenia: 8 pacjentów (1,5%) w grupie Q8W i 2 pacjentów w grupie Q4W. Ośmiu pacjentów spełniło kryteria CVF w 24. tygodniu leczenia lub wcześniej.

Na początku leczenia, w grupie Q8W, u 5 pacjentów występowały związane z wytworzeniem oporności na rylpiwirynę mutacje Y181Y/C + H221H/Y, Y188Y/F/H/L, Y188L, E138A lub E138E/A, a u 1 pacjenta występowała związana z wytworzeniem oporności na kabotegrawir mutacja G140G/R (obok wymienionej wyżej mutacji Y188Y/F/H/L związanej z wytworzeniem oporności na rylpiwirynę). W wyznaczonym punkcie czasowym podejrzewanego niepowodzenia wirusologicznego

(ang. *suspected virological failure, SVF*), w grupie Q8W, wystąpienie w okresie od rozpoczęcia leczenia do SVF mutacji związanych z wytworzeniem oporności na rylpiwirynę zaobserwowano u 6 pacjentów, spośród których u 2 wystąpiła dodatkowo mutacja K101E, a u 1 pacjenta dodatkowo mutacja E138E/K. U 7 pacjentów FC względem rylpiwiryny przekroczyła przyjętą biologiczną wartość graniczną i mieściła się w zakresie od 2,4 do 15. U pięciu z 6 pacjentów z substytucją związaną z wytworzeniem oporności na rylpiwirynę, występowały również substytucje związane z opornością na inhibitory integrazy (ang. *Integrase Strand Transfer Inhibitor, INSTI*), N155H (n=2); Q148R; Q148Q/R+N155N/H (n=2). Związaną z opornością na INSTI substytucję L74I zaobserwowano u 4 z 7 pacjentów. Badanie genotypowej i fenotypowej wrażliwości na inhibitory integrazy nie powiodło się u jednego pacjenta, a u innego niedostępny był wynik testu fenotypowej wrażliwości na kabotegrawir. Wartości FC w grupie pacjentów Q8W mieściły się w zakresie od 0,6 do 9,1 dla kabotegrawiru, od 0,8 do 2,2 dla dolutegrawiru i 0,8 do 1,7 dla biktegrawiru.

Na początku leczenia w grupie Q4W u żadnego pacjenta nie występowały jakiekolwiek substytucje związane z wytworzeniem oporności na rylpiwirynę lub INSTI. U jednego pacjenta występowała związana z wytworzeniem oporności na NNRTI substytucja G190Q i jednoczesny polimorfizm V189I. W punkcie czasowym SVF, u jednego pacjenta zaobserwowano wystąpienie związanych z leczeniem, odpowiedzialnych za wytworzenie oporności na rylpiwirynę mutacji K101E + M230L, a inny pacjent zachował związane z wytworzeniem oporności na NNRTI substytucje G190Q + V189I z dodatkową mutacją V179V/I. U obu pacjentów wykazano zmniejszenie wrażliwości fenotypowej na rylpiwirynę. U obu pacjentów w punkcie czasowym SVF występowały również związane z wytworzeniem oporności na INSTI mutacje Q148R + E138E/K lub N155N/H, a 1 pacjent wykazywał zmniejszoną wrażliwość na kabotegrawir. U żadnego z pacjentów nie występowała związana z wytworzeniem oporności na INSTI substytucja L74I. Wartości FC w grupie pacjentów Q4W mieściły się w zakresie od 1,8 do 4,6 dla kabotegrawiru, od 1,0 do 1,4 dla dolutegrawiru i 1,1 do 1,5 dla biktegrawiru.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Skuteczność stosowania produktu Vocabria i rylpiwiryny była oceniana w dwóch randomizowanych, wieloośrodkowych, kontrolowanych substancją czynną, prowadzonych metodą grup równoległych, otwartych badaniach równoważności (*non-inferiority*) III fazy: FLAIR (badanie 201584) i ATLAS (badanie 201585). Analizę pierwotną prowadzono po odbyciu przez wszystkich uczestników badania wizyty w 48. tygodniu leczenia lub przedwczesnego zakończenia udziału w badaniu.

Pacjenci z supresją wirusologiczną (stosujący wcześniej przez 20 tygodni schemat leczenia zawierający dolutegrawir)
W badaniu FLAIR u 629 pacjentów zakażonych HIV-1, wcześniej nie poddanych terapii przeciwretrowirusowej (ang. *antiretroviral treatment, ART*), wdrożono trwające 20 tygodni leczenie zawierające dolutegrawir, inhibitor integrazy (INSTI) (dolutegrawir/abakawir/lamiwudyna lub dolutegrawir z dwoma innymi nukleozydowymi inhibitorami odwrotnej transkryptazy, jeśli pacjenci uzyskali dodatni wynik badania na obecność HLA-B*5701). Pacjentów z supresją wirusologiczną (HIV-1 RNA <50 kopii/ml, n=566) przydzielano losowo (1:1) do grup pacjentów otrzymujących schemat leczenia z zastosowaniem produktu Vocabria i rylpiwiryny lub kontynuujących leczenie bieżącym schematem leczenia przeciwretrowirusowego (CAR). Pacjenci przydzieleni losowo do grupy otrzymujących schemat leczenia z zastosowania produktu Vocabria i rylpiwiryny, rozpoczęli terapię od doustnych dawek wprowadzających: jednej tabletki 30 mg produktu Vocabria oraz jednej tabletki rylpiwiryny 25 mg, przyjmowanych raz na dobę przez co najmniej 4 tygodnie. Następnie wdrażano leczenie z zastosowaniem produktu Vocabria do wstrzykiwań (miesiąc 1: 600 mg w postaci wstrzyknięcia, miesiąc 2 i kolejne miesiące: 400 mg w postaci wstrzyknięcia) jednocześnie z rylpiwiryną do wstrzykiwań (miesiąc 1: 900 mg w postaci wstrzyknięcia, miesiąc 2 i kolejne miesiące 600 mg w postaci wstrzyknięcia) raz na miesiąc, przez kolejne 44 tygodnie. Badanie zostało wydłużone do 96 tygodni.

Pacjenci z supresją wirusologiczną (stabilni w trakcie wcześniejszego leczenia przeciwretrowirusowego przez co najmniej 6 miesięcy)
W badaniu ATLAS 616 pacjentów zakażonych HIV-1, stosujących wcześniej ART, z supresją

wirusologiczną (HIV-1 RNA <50 kopii/ml, przez co najmniej 6 miesięcy) przydzielono losowo (1:1) do grup pacjentów otrzymujących schemat leczenia z zastosowaniem produktu Vocabria i rylpiwiryny lub kontynuujących leczenie bieżącym schematem leczenia przeciwretrowirusowego (CAR). Pacjenci przydzieleni losowo do grupy otrzymujących schemat leczenia z zastosowania produktu Vocabria i rylpiwiryny, rozpoczęli terapię od doustnych dawek wprowadzających: jednej tabletki 30 mg produktu Vocabria oraz jednej tabletki rylpiwiryny 25 mg, przyjmowanych raz na dobę przez co najmniej 4 tygodnie. Następnie wdrażano leczenie z zastosowaniem produktu Vocabria do wstrzykiwań (miesiąc 1: 600 mg w postaci wstrzyknięcia, miesiąc 2 i kolejne miesiące: 400 mg w postaci wstrzyknięcia) jednocześnie z rylpiwiryną do wstrzykiwań (miesiąc 1: 900 mg w postaci wstrzyknięcia, miesiąc 2 i kolejne miesiące 600 mg w postaci wstrzyknięcia) raz na miesiąc, przez kolejne 44 tygodnie. W badaniu ATLAS, przed losowym przydzieleniem do grup, pacjenci otrzymywali jako trzeci składnik dotychczasowej terapii lek z grupy NNRTI, PI lub INI (odpowiednio 50%, 17% i 33%); odsetki te były podobne w obu podgrupach.

Dane zbiorcze
Na początku leczenia, w analizie zbiorczej, w grupie pacjentów otrzymujących produkt Vocabria i rylpiwirynę, mediana wieku wynosiła 38 lat, 27% stanowiły kobiety, 27% należało do rasy innej niż biała, 1% było w wieku ≥ 65 lat, a u 7% liczba komórek CD4+ była mniejsza niż 350 komórek na mm^3; cechy te były podobne w obu podgrupach.

Pierwszorzędowym punktem końcowym w obu badaniach był odsetek pacjentów z mianem HIV-1 RNA w osoczu wynoszącym ≥50 kopii/ml w 48. tygodniu leczenia (algorytm oceny stanu chwilowego „*snapshot algorithm*" dla populacji ITT-E).

W analizie zbiorczej dwóch głównych badań, stosowanie produktu Vocabria jednocześnie z rylpiwiryną było równoważne (*non-inferior*) CAR pod względem odsetka pacjentów z mianem HIV-1 RNA w osoczu wynoszącym ≥50 kopii/ml (odpowiednio 1,9% i 1,7 %) w 48. tygodniu leczenia. Skorygowana różnica między metodami leczenia z zastosowaniem produktu Vocabria i rylpiwiryny a CAR (0,2; 95% CI: -1,4; 1,7) w analizie zbiorczej spełniała kryteria równoważności (*non-inferiority*) (górna granica 95% CI poniżej 4%).

Pierwszorzędowe punkty końcowe i inne wyniki z 48. tygodnia leczenia, w tym wyniki uszeregowane według czynników początkowych w badaniach FLAIR i ATLAS przedstawiono w Tabelach 8 i 9.

Tabela 8. Wyniki wirusologiczne randomizowanego leczenia w badaniach FLAIR i ATLAS w 48. tygodniu (analiza oceny stanu chwilowego, „*snapshot analysis*”)

	FLAIR		**ATLAS**		**Dane zbiorcze**	
	Vocabria + RPV N=283	**CAR N=283**	**Vocabria + RPV N=308**	**CAR N=308**	**Vocabria +RPV N=591**	**CAR N=591**
HIV-1 RNA ≥ 50 kopii/ml† (%)	6 (2,1)	7 (2,5)	5 (1,6)	3 (1,0)	11 (1,9)	10 (1,7)
Różnica między metodami leczenia % (95% CI)*	-0,4 (-2,8; 2,1)		0,7 (-1,2; 2,5)		0.2 (-1,4; 1,7)	
HIV-1 RNA <50 kopii/ml (%)	265 (93,6)	264 (93,3)	285 (92,5)	294 (95,5)	550 (93,1)	558 (94,4)
Różnica między metodami leczenia % (95% CI)*	0,4 (-3,7; 4,5)		-3,0 (-6,7; 0,7)		-1,4 (-4,1; 1,4)	
Brak danych wirusologicznych w oknie 48 tygodni (%)	12 (4,2)	12 (4,2)	18 (5,8)	11 (3,6)	30 (5,1)	23 (3,9)
Przyczyny						
Przerwanie udziału w badaniu/badanego leczenia z powodu zdarzenia niepożądanego lub zgonu (%)	8 (2,8)	2 (0,7)	11 (3,6)	5 (1,6)	19 (3,2)	7 (1,2)
Przerwanie udziału w badaniu z innych przyczyn (%)	4 (1,4)	10 (3,5)	7 (2,3)	6 (1,9)	11 (1,9)	16 (2,7)
Brak danych w oknie czasowym, ale kontynuowanie udziału w badaniu (%)	0	0	0	0	0	0

* skorygowane według początkowych czynników stratyfikacyjnych
† z uwzględnieniem pacjentów, którzy zaprzestali leczenia z uwagi na brak skuteczności, zaprzestali w momencie nieuzyskania supresji
N = liczba pacjentów w każdej z podgrup badania, CI = przedział ufności, CAR = bieżący schemat leczenia.

Tabela 9. Odsetek pacjentów z mianem HIV-1 RNA w osoczu wynoszącym ≥50 kopii/ml w 48. tygodniu leczenia według kluczowych czynników początkowych (wyniki w ocenie stanu chwilowego, „*snapshot outcomes*")

Czynniki początkowe		Dane zbiorcze z badań FLAIR i ATLAS	
		Vocabria+RPV N=591 n/N (%)	CAR N=591 n/N (%)
Liczba CD4+ (komórek/mm^3)	<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)
Płeć	Mężczyźni	6/429 (1,4)	9/423 (2,1)
	Kobiety	5/162 (3,1)	1/168 (0,6)
Rasa	Biała	9/430 (2,1)	7/408 (1,7)
	Czarna Pochodzenie afrykańskie / amerykańskie	2/109 (1,8)	3/133 (2,3)
	Pochodzenie azjatyckie / inne	0/52	0/48
BMI	<30 kg/m^2	6/491 (1,2)	8/488 (1,6)
	≥30 kg/m^2	5/100 (5,0)	2/103 (1,9)
Wiek (lata)	<50	9/492 (1,8)	8/466 (1,7)
	≥50	2/99 (2,0)	2/125 (1,6)
Dotychczasowe leczenie przeciwwirusowe w momencie randomizacji	PI	1/51 (2,0)	0/54
	INI	6/385 (1,6)	9/382 (2,4)
	NNRTI	4/155 (2,6)	1/155 (0,6)

BMI = wskaźnik masy ciała
PI = inhibitor proteazy
INI = inhibitor integrazy
NNRTI = nienukleozydowy inhibitor odwrotnej transkryptazy

W badaniach FLAIR i ATLAS, różnice między metodami leczenia w zakresie zmiennych początkowych (liczby CD4+, płci, rasy, BMI, wieku, grupy leków, z jakiej pochodził trzeci składnik ich dotychczasowej terapii przeciwretrowirusowej) były porównywalne.

Po 96 tygodniach badania FLAIR
W badaniu FLAIR wyniki uzyskane w 96. tygodniu leczenia pozostały zgodne z wynikami z 48. tygodnia leczenia. Odsetek pacjentów z mianem HIV-1 RNA w osoczu ≥50 kopii/ml w grupie stosujących produkt Vocabria z rylpiwiryną (n=283) i CAR (n=283) wynosił odpowiednio 3,2% i 3,2% (skorygowana różnica między metodami leczenia z zastosowaniem produktu Vocabria i rylpiwiryny a CAR [0,0; 95% CI: -2,9; 2,9]). Odsetek pacjentów z mianem HIV-1 RNA w osoczu <50 kopii/ml w grupie stosujących produkt Vocabria z rylpiwiryną i CAR wynosił odpowiednio 87% i 89% (skorygowana różnica między metodami leczenia z zastosowaniem produktu Vocabria i rylpiwiryny a CAR [-2,8; 95% CI: -8,2; 2,5]).

Po 124 tygodniach badania FLAIR, leczenie z bezpośrednim zastosowaniem wstrzyknięć w porównaniu do doustnego leczenia wprowadzającego
Po 124 tygodniach badania FLAIR przeprowadzono ocenę bezpieczeństwa i skuteczności stosowania u pacjentów mających w fazie rozszerzenia badania zmieniać leczenie (w tygodniu 100) ze schematu skojarzonego z zastosowaniem abakawiru, dolutegrawiru i lamiwudyny na leczenie skojarzone z zastosowaniem produktu Vocabria i rylpiwiryny. Pacjentom zaproponowano zmianę terapii z opcjonalnym wdrożeniem doustnego leczenia wprowadzającego, tworząc w ten sposób grupę z doustnym leczeniem wprowadzającym (OLI, n=121) i grupę leczenia z bezpośrednim

zastosowaniem wstrzyknięć (DTI, n=111).

Po 124 tygodniach badania, odsetek pacjentów z mianem HIV-1 RNA ≥50 kopii/ml wynosił 0,8% i 0,9% odpowiednio dla grupy z doustnym leczeniem wprowadzającym i grupy leczenia z bezpośrednim zastosowaniem wstrzyknięć. Wartości odsetka supresji wirusologicznej (miano HIV-1 RNA <50 kopii/ml) były podobne w grupie OLI (93,4%) i w grupie DTI (99,1%).

Dawkowanie raz na dwa miesiące
Pacjenci z supresją wirusologiczną (stabilni w trakcie wcześniejszego leczenia przeciwretrowirusowego przez co najmniej 6 miesięcy)
Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktu Vocabria do wstrzykiwań raz na dwa miesiące oceniano w jednym randomizowanym, wielośrodkowym, prowadzonym metodą prób równoległych, otwartym badaniu równoważności (*non-inferiority*) fazy IIIb ATLAS-2M (207966). Analizę pierwotną prowadzono po odbyciu przez wszystkich uczestników badania wizyty w 48. tygodniu leczenia lub przedwczesnego zakończenia udziału w badaniu.
W badaniu ATLAS-2M 1045 pacjentów zakażonych HIV-1, leczonych wcześniej ART, z supresją wirusologiczną zostało losowo przydzielonych (1:1) do grup pacjentów otrzymujących schemat leczenia z zastosowaniem produktu Vocabria i rylpiwiryny do wstrzykiwań podawanymi raz na dwa miesiące lub raz na miesiąc. Pacjenci stosujący początkowo leczenie nie zawierające kabotegrawiru i rylpiwiryny otrzymali doustne leczenie wprowadzające, składające się z jednej tabletki 30 mg kabotegrawiru i jednej tabletki 25 mg rylpiwiryny przyjmowanych raz na dobę przez co najmniej 4 tygodnie. Pacjenci losowo przydzieleni do grupy stosującej raz na miesiąc produkt Vocabria do wstrzykiwań (miesiąc 1: 600 mg w postaci wstrzyknięcia, miesiąc 2 i kolejne miesiące: 400 mg w postaci wstrzyknięcia) i rylpiwirynę do wstrzykiwań (miesiąc 1: 900 mg w postaci wstrzyknięcia, miesiąc 2 i kolejne miesiące: 600 mg w postaci wstrzyknięcia) otrzymywali leczenie przez kolejne 44 tygodnie. Pacjenci losowo przydzieleni do grupy stosującej raz na dwa miesiące produkt Vocabria do wstrzykiwań (600 mg w postaci wstrzyknięcia w miesiącach 1, 2, 4, a następnie raz na dwa miesiące) i rylpiwirynę do wstrzykiwań (900 mg w postaci wstrzyknięcia w miesiącach 1, 2, 4, a następnie raz na dwa miesiące) otrzymywali leczenie przez kolejne 44 tygodnie. Przed losowym przydzieleniem do grup pacjenci otrzymywali produkt Vocabria i rylpiwirynę przez 0 tygodni, 1 do 24 tygodni i > 24 tygodnie (odpowiednio 63%, 13% i 24% pacjentów).

Na początku leczenia mediana wieku wynosiła 42 lata, 27% stanowiły kobiety, 27% należało do rasy innej niż biała, 4% było w wieku ≥ 65 lat, a u 6% liczba komórek CD4+ była mniejsza niż 350 komórek na mm^3; cechy te były podobne w obu podgrupach.
Pierwszorzędowym punktem końcowym w badaniu ATLAS-2M był odsetek pacjentów z mianem HIV-1 RNA w osoczu wynoszącym ≥50 kopii/ml w 48. tygodniu leczenia (algorytm oceny stanu chwilowego „*snapshot algorithm*” dla populacji ITT-E).

W badaniu ATLAS-2M, stosowanie produktu Vocabria i rylpiwiryny raz na dwa miesiące było równoważne (*non-inferior*) stosowaniu produktu Vocabria i rylpiwiryny raz na miesiąc, co wykazano na podstawie odsetka pacjentów z mianem HIV-1 RNA w osoczu ≥50 kopii/ml (odpowiednio 1,7% i 1,0%) w 48. tygodniu leczenia. Skorygowana różnica między metodami leczenia z zastosowaniem produktu Vocabria i rylpiwiryny podawanymi raz na dwa miesiące, a podawanymi raz na miesiąc (0.8; 95% CI: -0,6; 2,2) spełniała kryteria równoważności (*non-inferiority*, górna granica 95% CI poniżej 4%).

Tabela 10. Wyniki wirusologiczne randomizowanego leczenia w badaniu ATLAS-2M w 48. tygodniu (analiza oceny stanu chwilowego, „*snapshot analysis*”)

	Dawkowanie raz na 2 miesiące (Q8W)	**Dawkowanie raz na miesiąc (Q4W)**
	N=522 (%)	**N=523 (%)**
HIV-1 RNA ≥50 kopii/ml† (%)	9 (1,7)	5 (1,0)
Różnica między metodami leczenia % (95% CI)*	0,8 (-0,6; 2,2)	
HIV-1 RNA <50 kopii/ml (%)	492 (94,3)	489 (93,5)
Różnica między metodami leczenia % (95% CI)*	0,8 (-2,1; 3,7)	
Brak danych wirusologicznych w oknie 48 tygodni (%)	21 (4,0)	29 (5,5)
Przyczyny:		
Przerwanie udziału w badaniu/badanego leczenia z powodu zdarzenia niepożądanego lub zgonu (%)	9 (1,7)	13 (2,5)
Przerwanie udziału w badaniu z innych przyczyn (%)	12 (2,3)	16 (3,1)
Brak danych w oknie czasowym, ale kontynuowanie udziału w badaniu (%)	0	0

* skorygowane według początkowych czynników stratyfikacyjnych
† z uwzględnieniem pacjentów, którzy zaprzestali leczenia z uwagi na brak skuteczności, zaprzestali w momencie nieuzyskania supresji
N = liczba pacjentów w każdej z podgrup badania, CI = przedział ufności, CAR = bieżący schemat leczenia.

Tabela 11. Odsetek pacjentów z mianem HIV-1 RNA w osoczu wynoszącym ≥50 kopii/ml w 48. tygodniu leczenia według czynników początkowych (wyniki w ocenie stanu chwilowego, „*snapshot outcomes*")

Czynniki początkowe		**Liczba pacjentów z HIV-1 RNA ≥50 kopii/ml / liczba wszystkich ocenianych pacjentów (%)**	
		Dawkowanie raz na 2 miesiące (Q8W)	**Dawkowanie raz na miesiąc (Q4W)**
Początkowa liczba CD4+ (komórek/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)
Płeć	Mężczyźni	4/385 (1,0)	5/380 (1,3)
	Kobiety	5/137 (3,5)	0/143
Rasa	Biała	5/370 (1,4)	5/393 (1,3)
	Inna niż biała	4/152 (2,6)	0/130
	Czarna/ Afroamerykańska	4/101 (4,0)	0/ 90
	Inna niż czarna/ Afroamerykańska	5/421 (1,2)	5/421 (1,2)
BMI	<30 kg/m^2	3/409 (0,7)	3/425 (0,7)
	≥30 kg/m^2	6/113 (5,3)	2/98 (2,0)
Wiek (lata)	<35	4/137 (2,9)	1/145 (0,7)
	35 do <50	3/242 (1,2)	2/239 (0,8)
	≥50	2/143 (1,4)	2/139 (1,4)
Wcześniejsza ekspozycja na CAB/RPV	Brak	5/327 (1,5)	5/327 (1,5)
	1-24 tygodnie	3/69 (4,3)	0/68
	>24 tygodni	1/126 (0,8)	0/128

BMI = wskaźnik masy ciała

W badaniu ATLAS-2M różnice między metodami leczenia w osiągnięciu pierwszorzędowego punktu końcowego w zakresie zmiennych początkowych (liczby limfocytów CD4+, płci, rasy, BMI, wieku i wcześniejszej ekspozycji na kabotegrawir i rylpiwirynę) nie były istotne klinicznie.

Wyniki badań skuteczności w 96. tygodniu badania są zgodne z wynikami pierwszorzędowego punktu końcowego w 48. tygodniu badania. Produkt Vocabria do wstrzykiwań, w skojarzeniu z rylpiwiryną do wstrzykiwań, podawany raz na 2 miesiące był równoważny (ang. *non-inferior*) zastosowaniu produktu Vocabria do wstrzykiwań, w skojarzeniu z rylpiwiryną do wstrzykiwań, podawanego co miesiąc. Odsetki pacjentów, u których miano HIV-1 RNA w osoczu wynosiło ≥50 kopii/ml w 96. tygodniu badania w przypadku stosowania produktu Vocabria w skojarzeniu z rylpiwiryną raz na 2 miesiące (n=522) i produktu Vocabria w skojarzeniu z rylpiwiryną podawanych raz na miesiąc (n=523) wynosiły odpowiednio 2,1% i 1,1% (skorygowana różnica między metodami leczenia

z zastosowaniem produktu Vocabria i rylpiwiryny raz na 2 miesiące i raz na miesiąc [1,0; 95% CI: -0,6, 2,5]). Odsetki pacjentów, u których miano HIV-1 RNA w osoczu wynosiło <50 kopii/ml w 96. tygodniu badania w przypadku stosowania produktu Vocabria w skojarzeniu z rylpiwiryną raz na 2 miesiące i produktu Vocabria w skojarzeniu z rylpiwiryną podawanych raz na miesiąc wynosiły odpowiednio 91% i 90,2% (skorygowana różnica między metodami leczenia z zastosowaniem produktu Vocabria i rylpiwiryny raz na 2 miesiące i raz na miesiąc [0,8; 95% CI: -2,8, 4,3]).

Wyniki badań skuteczności w 152. tygodniu badania są zgodne z wynikami pierwszorzędowego punktu końcowego w 48. tygodniu i w 96. tygodniu badania. Produkt Vocabria do wstrzykiwań, w skojarzeniu z rylpiwiryną do wstrzykiwań, podawany raz na 2 miesiące był równoważny (ang. *non-inferior)* zastosowaniu produktu Vocabria do wstrzykiwań, w skojarzeniu z rylpiwiryną do wstrzykiwań, podawanego co miesiąc. W analizie ITT (ang. *intention-to-treat*) odsetki pacjentów, u których miano HIV-1 RNA w osoczu wynosiło ≥50 kopii/ml w 152. tygodniu badania w przypadku stosowania produktu Vocabria w skojarzeniu z rylpiwiryną raz na 2 miesiące (n=522) i produktu Vocabria w skojarzeniu z rylpiwiryną podawanych raz na miesiąc (n=523) wynosiły odpowiednio 2,7% i 1,0% (skorygowana różnica między metodami leczenia z zastosowaniem produktu Vocabria i rylpiwiryny raz na 2 miesiące i raz na miesiąc [1,7; 95% CI: 0,1, 3,3]). W analizie ITT odsetki pacjentów, u których miano HIV-1 RNA w osoczu wynosiło <50 kopii/ml w 152. tygodniu badania w przypadku stosowania produktu Vocabria w skojarzeniu z rylpiwiryną raz na 2 miesiące i produktu Vocabria w skojarzeniu z rylpiwiryną podawanych raz na miesiąc wynosiły odpowiednio 87,0% i 86,0% (skorygowana różnica między metodami leczenia z zastosowaniem produktu Vocabria i rylpiwiryny raz na 2 miesiące i raz na miesiąc [1,5; 95% CI: -2,6; 5,6]).

Analiza post-hoc
W wieloczynnikowej analizie zbiorczej danych z badań fazy 3 (ATLAS przez 96 tygodni, FLAIR przez 124 tygodnie i ATLAS-2M przez 152 tygodnie), oceniano wpływ różnych czynników na ryzyko wystąpienina potwierdzonego niepowodzenia wirusologicznego (CVF). W analizie czynników początkowych (ang. *baseline factors analysis, BFA*) oceniano wpływ początkowej charakterystyki wirusologicznej, cech uczestników oraz stosowanego schematu dawkowania. Wieloczynnikowa analiza danych (ang. *Multivariable analysis, MVA*) obejmowała czynniki początkowe i uwzględniła przewidywane stężenia leków w osoczu po rozpoczęciu badania w momencie potwierdzonego niepowodzenia wirusologicznego (CVF), przy użyciu modelowania regresyjnego z procedurą doboru zmiennych. Na podstawie 4 291 pacjento-lat, nieskorygowany wskaźnik wystąpienia CVF wynosił 0,54 na 100 pacjento-lat. Zgłoszono 23 przypadki CVF (1,4% z 1 651 pacjentów biorących udział w tych badaniach).

Analiza BFA wykazała, że obecność mutacji związanych z wytworzeniem oporności na rylpiwirynę (współczynnik częstości występowania IRR (ang. *incidence rate ratio, IRR*) = 21,65, p<0,0001), podtyp wirusa HIV-1 A6/A1 (IRR = 12,87, p<0,0001) i wskaźnik masy ciała (BMI) (IRR = 1,09 na 1 jednostkę wzrostu; p = 0,04; IRR = 3,97 dla ≥30 kg/m^2, p = 0,01), były związane z CVF. Inne zmienne takie jak dawkowanie w grupach Q4W lub Q8W, płeć żeńska, lub obecność mutacji związanych z opornością na kabotegrawir/inhibitory integrazy, nie miały istotnego związku z CVF. Jednoczesne występowanie co najmniej dwóch głównych czynników początkowych było związane ze zwiększeniem ryzyka CVF: mutacje związane z wytworzeniem oporności na rylpiwirynę, podtyp A6/A1 HIV-1 lub BMI ≥30 kg/m^2 (patrz tabela 12).

Tabela 12. Wyniki wirusologiczne z uwzględnieniem obecności kluczowych czynników początkowych: mutacji związanych z wytworzeniem oporności na rylpiwirynę, podtypu A6/A1[1] i BMI ≥30 kg/m^2

Czynniki początkowe (liczba)	Powodzenie wirusologiczne (%)[2]	Potwierdzone niepowodzenie wirusologiczne (%)[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]
SUMA (95% przedział ufności)	1231/1431 (86,0) (84,1%; 87,8%)	23/1431 (1,6)[6] (1,0%; 2,4%)

[1] Klasyfikacja podtypów HIV-1 A1 lub A6 na podstawie Los Alamos National Library panel from HIV Sequence database (czerwiec 2020)
[2] HIV RNA <50 kopii/ml na podstawie zdefiniowanego przez FDA algorytmu oceny stanu chwilowego „*snapshot algorithm*" w 48. tygodniu badania ATLAS, 124. tygodniu badania FLAIR, 152. tygodniu badania ATLAS-2M.
[3] Definiowane jako dwa kolejne wyniki HIV RNA ≥200 kopii/ml.
[4] Wartość predykcyjna dodatnia (ang. *positive predictive value, PPV*) <2%; wartość predykcyjna ujemna (ang. *negative predictive value, NPV*) 98,5%; czułość 34,8%; swoistość 71,9%.
[5] PPV 19,3%; NPV 99,1%; czułość 47,8%; swoistość 96,7%.
[6] Zestaw danych analitycznych, w których nie brakuje danych dotyczących czynników początkowych (z łącznej liczby 1 651 pacjentów).

U pacjentów z co najmniej dwoma z tych czynników ryzyka, odsetek pacjentów z CVF był wyższy niż obserwowany u pacjentów bez lub z jednym czynnikiem ryzyka, przy czym CVF zidentyfikowano u 6/24 pacjentów [25,0%, 95%CI (9,8%, 46,7%)] leczonych według schematu dawkowania raz na 2 miesiące i 5/33 pacjentów [15,2%, 95% CI (5,1%, 31,9%)] leczonych według schematu dawkowania raz na miesiąc.

Dodatkowa terapia doustna z użyciem innego schematu ART
Do retrospektywnej analizy zbiorczych danych z 3 badań klinicznych (FLAIR, ATLAS-2M i LATTE-2/study 200056), włączono 29 pacjentów, którzy poczas przerwy w leczeniu produktami długodziałającymi Vocabria oraz rylpiwiryna, w postaci wstrzyknięć domięśniowych, otrzymywali dodatkową terapię doustną, z zastosowaniem schematu innego niż Vocabria z rylpiwiryną w tabletkach. Mediana czasu trwania wyniosła 59 dni (25-ty i 75-ty percentyl 53-135). Mediana wieku wynosiła 32 lata, 14% pacjentów stanowiły kobiety, 31% pacjentów było rasy innej niż biała, 97% otrzymywało schemat leczenia oparty na inhibitorach integrazy (INI) jako alternatywną dodatkową terapię doustną, 41% otrzymywało NNRTI jako składnik dodatkowej terapii doustnej (w tym rylpiwirynę w 11 na 12 przypadków), a 62% otrzymywało NRTI. Trzech pacjentów wycofało się z udziału w badaniu podczas dodatkowej terapii doustnej lub krótko po jej rozpoczęciu z powodów niezwiązanych z bezpieczeństwem. U większości pacjentów (≥ 96%) miano HIV-1 RNA utrzymało się na poziomie zapewniającym supresję wirusologiczną (HIV-1 RNA w osoczu <50 kopii/ml). Podczas leczenia z zastosowaniem dodatkowej terapii doustnej z użyciem alternatywnego schematu doustnego i w okresie po zastosowaniu alternatywnej dodatkowej terapii doustnej (do otrzymania 2 kolejnych wstrzyknięć produktów Vocabria oraz rylpiwiryna podanych po okresie dodatkowej terapii doustnej) nie zaobserwowano przypadków CVF (HIV-1 RNA w osoczu ≥200 kopii/ml).

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Vocabria do wstrzykiwań w jednej lub kilku podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu zakażenia HIV-1.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Farmakokinetyka kabotegrawiru jest podobna u osób zdrowych i u pacjentów zakażonych HIV. Zmienność PK kabotegrawiru jest umiarkowana do dużej. U pacjentów zakażonych HIV biorących udział w badaniach fazy III, międzyosobnicze wartości CVb% dla C_{tau} mieściły się w zakresie od 39% do 48%. Po zastosowaniu długodziałającego kabotegrawiru w postaci pojedynczego wstrzyknięcia zaobserwowano większą zmienność pomiędzy pacjentami mieszczącą się w zakresie od 41% do 89%.

Tabela 13. Parametry farmakokinetyczne po podaniu kabotegrawiru raz na dobę w postaci doustnej, dawki początkowej oraz dawek podtrzymujących stosowanych raz na miesiąc i raz na dwa miesiące w postaci wstrzyknięć domięśniowych

Etap dawkowania	Schemat dawkowania	Średnia geometryczna (5.; 95. percentyl)[a]		
		$AUC_{(0\text{-}tau)}$[b] (µg•h/ml)	C_{max} (µg/ml)	C_{tau} (µg/ml)
Doustne leczenie wprowadzające[c]	30 mg raz na dobę	145 (93,5; 224)	8,0 (5,3; 11,9)	4,6 (2,8; 7,5)
Dawka początkowa w postaci wstrzyknięcia[d]	600 mg IM dawka wprowadzająca	1591 (714; 3245)	8,0 (5,3; 11,9)	1.5 (0,65; 2,9)
Dawka podtrzymująca w postaci wstrzyknięcia[e]	400 mg IM raz na miesiąc	2415 (1494; 3645)	4,2 (2,5; 6,5)	2,8 (1,7; 4,6)
Dawkowanie w postaci wstrzyknięcia raz na 2 miesiące[e]	600 mg IM raz na dwa miesiące	3764 (2431; 5857)	4,0 (2,3; 6,8)	1,6 (0,8; 3,0)

[a] Wartości parametrów farmakokinetycznych (PK) na podstawie jednostkowych oszacowań post-hoc z populacyjnych modeli PK zastosowanych u pacjentów leczonych schematem dawkowania raz na miesiąc w badaniach FLAIR i ATLAS i raz na dwa miesiące w badaniu ATLAS-2M.

[b] tau oznacza przerwę między dawkami: 24 godziny dla podania doustnego; 1 miesiąc (schemat dawkowania raz na miesiąc) lub 2 miesiące (schemat dawkowania raz na dwa miesiące) dla wstrzyknięć domięśniowych (IM) zawiesiny o przedłużonym uwalnianiu.

[c] Wartości farmakokinetyczne doustnego leczenia wprowadzającego w stanie stacjonarnym.

[d] Wartości C_{max} po podaniu dawki początkowej w postaci wstrzyknięcia odzwierciedlają przede wszystkim wartości uzyskane po podaniu doustnym, ponieważ dawkę początkową w postaci wstrzyknięcia podano tego samego dnia, co ostatnią dawkę doustną; jednak wartości $AUC_{(0\text{-}tau)}$ i C_{tau} odzwierciedlają dawkę początkową w postaci wstrzyknięcia. Po podaniu bez OLI (DTI n=110) zaobserwowana średnia geometryczna (5., 95. percentyl) CAB C_{max} (1 tydzień po podaniu dawki początkowej w postaci wstrzyknięcia) wynosiła 1,89 µg/ml (0,438; 5,69) i CAB C_{tau} wynosiła 1,43 µg/ml (0,403; 3,90).

[e] Wartości parametrów farmakokinetycznych dla wstrzyknięć wykonywanych raz na miesiąc i 2 razy w miesiącu pochodzą ze zbioru danych z 48. tygodnia leczenia.

Wchłanianie

Kabotegrawir do wstrzykiwań wykazuje kinetykę ograniczoną szybkością wchłaniania (model farmakokinetyczny typu flip-flop), wynikającą z wolnego wchłaniania leku z mięśnia pośladka do krążenia ogólnego, co powoduje stałe stężenie leku w osoczu. Po podaniu pojedynczej dawki domięśniowej, stężenia kabotegrawiru w osoczu są wykrywalne pierwszego dnia i stopniowo zwiększają się do osiągnięcia maksymalnego stężenia w osoczu; mediana T_{max} wynosi 7 dni. Po podaniu pojedynczego wstrzyknięcia, kabotegrawir był wykrywany w osoczu przez 52 tygodnie lub dłużej. Farmakokinetyczny stan stacjonarny osiągany jest do 44. tygodnia leczenia.
Po podaniu pojedynczego wstrzyknięcia domięśniowego lub domięśniowych dawek wielokrotnych w zakresie od 100 mg do 800 mg, ekspozycja na kabotegrawir w osoczu zwiększała się proporcjonalnie do dawki lub nieco wolniej.

Dystrybucja

Na podstawie danych *in vitro*, kabotegrawir silnie wiąże się (>99%) z białkami osocza ludzkiego. Po podaniu tabletek doustnych, uśredniona pozorna objętość dystrybucji po podaniu doustnym (Vz/F) w osoczu wynosiła 12,3 l. U ludzi szacowana wartość Vc/F wynosiła 5,27 l, a Vp/F wynosiła 2,43 l. Te szacunkowe dane dotyczące objętości dystrybucji, przy założeniu dużej biodostępności, wskazują na dystrybucję pewnej ilości kabotegrawiru do przestrzeni zewnątrzkomórkowej.

Kabotegrawir jest obecny w żeńskim i męskim układzie płciowym. Po 4, 8 i 12 tygodniach od podania

pojedynczej dawki 400 mg w postaci wstrzyknięcia domięśniowego, wartości środkowe współczynnika dystrybucji osocze/ tkanki w szyjce macicy i pochwie mieściły się w zakresie od 0,16 do 0,28, a wartości środkowe współczynnika dystrybucji osocze/ tkanki w odbytnicy były ≤0,08. Kabotegrawir jest obecny w płynie mózgowo-rdzeniowym (ang. *cerebrospinal fluid, CSF*). U pacjentów zakażonych HIV stosujących schemat leczenia zawierający kabotegrawir do wstrzykiwań i rylpiwirynę do wstrzykiwań, stosunek stężeń kabotegrawiru w CSF i w osoczu [mediana (zakres)] (n=16) wynosił 0,003 (zakres: 0,002 do 0,004) tydzień po podaniu kabotegrawiru o długim działaniu (Q4W lub Q8W) w postaci wstrzyknięć. W konsekwencji osiągnięcia terapeutycznego stężenia kabotegrawiru w CSF, miano HIV-1 RNA (n=16) w CSF wynosiło <50 kopii/ml u 100% i <2 kopii/ml u 15/16 (94%) pacjentów. W tym samym punkcie czasowym, miano HIV-1 RNA (n=18) w osoczu wynosiło <50 kopii/ml u 100% i <2 kopii/ml u 12/18 (66,7%) pacjentów.

W warunkach *in vitro* kabotegrawir nie był substratem polipeptydu transportującego aniony organiczne (ang. *organic anion transporting polypeptide, OATP*) 1B1, OATP2B1, OATP1B3 lub białka transportującego kationy organiczne (ang. *organic cation transporter, OCT1*).

Metabolizm

Kabotegrawir jest metabolizowany głownie przez UGT1A1 z niewielkim udziałem UGT1A9. Kabotegrawir jest głównym związkiem obecnym w osoczu, stanowiącym > 90% całkowitego obecnego w osoczu izotopu węgla ^{14}C. Po podaniu doustnym u ludzi, kabotegrawir jest eliminowany na drodze metabolizmu; kabotegrawir w postaci niezmienionej jest wydalany przez nerki w niewielkim stopniu (<1% przyjętej dawki). Czterdzieści siedem procent całkowitej dawki doustnej kabotegrawiru jest wydalane z kałem w postaci niezmienionej. Nie wiadomo, czy całość, czy część tej ilości stanowi niewchłonięty lek lub wydzielany z żółcią koniugat glukuronidowy, który ulega później rozkładowi w świetle jelita do związku macierzystego. Obecność kabotegrawiru stwierdzano w próbkach żółci pobranych w dwunastnicy. Metabolit glukuronidowy był również obecny w niektórych, ale nie wszystkich, próbkach żółci pobranych w dwunastnicy. Dwadzieścia siedem procent całkowitej dawki doustnej wydzielane jest z moczem, przede wszystkim jako metabolit glukuronidowy (75% radioaktywności moczu, 20% dawki całkowitej).

Kabotegrawir nie jest klinicznie istotnym inhibitorem następujących enzymów i białek transportujących: CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4, UGT1A1, UGT1A3, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9, UGT2B4, UGT2B7, UGT2B15 i UGT2B17, P-gp, BCRP, pompy soli kwasów żółciowych (ang. *bile salt export pump (BSEP)*), OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3, nośników usuwania wielu leków i toksyn (ang. *multidrug and toxin extrusion transporter, MATE*) 1, MATE 2-K, białek oporności wielolekowej (ang. *multidrug resistance protein, MRP*) 2 lub MRP4.

Eliminacja

Pozorny uśredniony okres półtrwania w fazie eliminacji kabotegrawiru ograniczony jest szybkością wchłaniania i szacuje się, że wynosi 5,6 do 11,5 tygodnia po podaniu pojedynczej dawki w postaci wstrzyknięcia domięśniowego. Istotnie dłuższy pozorny okres półtrwania w porównaniu do postaci doustnej odzwierciedla eliminację z miejsca wstrzyknięcia do krążenia ogólnego. Pozorny CL/F wynosił 0,151 l/h.

Liniowość lub nieliniowość

Po podaniu pojedynczego wstrzyknięcia domięśniowego lub domięśniowych dawek wielokrotnych w zakresie od 100 mg do 800 mg, ekspozycja na kabotegrawir w osoczu zwiększała się proporcjonalnie do dawki lub nieco wolniej.

Polimorfizm

W metaanalizie badań z udziałem zdrowych ochotników i pacjentów zakażonych HIV, u pacjentów zakażonych HIV z genotypem UGT1A1 odpowiedzialnym za słaby metabolizmem kabotegrawiru,

zaobserwowano 1,2-krotne zwiększenie wartości AUC, C_{max}, C_{tau} kabotegrawiru w stanie stacjonarnym po podaniu wstrzyknięcia o długim działaniu, w porównaniu do pacjentów z genotypami związanymi z prawidłowym metabolizmem za pośrednictwem UGT1A1. Różnice te nie są uznawane za istotne klinicznie. Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów z polimorfizmem UGT1A1.

Szczególne grupy pacjentów

Płeć
Populacyjne analizy farmakokinetyczne wykazały brak istotnego klinicznie wpływu płci na ekspozycję na kabotegrawir, dlatego nie jest konieczne dostosowanie dawki w zależności od płci.

Rasa
Populacyjne analizy farmakokinetyczne wykazały brak istotnego klinicznie wpływu rasy na ekspozycję na kabotegrawir, dlatego nie jest konieczne dostosowanie dawki w zależności od rasy.

Wskaźnik masy ciała (BMI)
Populacyjne analizy farmakokinetyczne wykazały brak istotnego klinicznie wpływu BMI na ekspozycję na kabotegrawir, dlatego nie jest konieczne dostosowanie dawki w zależności od BMI.

Pacjenci w podeszłym wieku
Populacyjne analizy farmakokinetyczne kabotegrawiru wykazały brak istotnego klinicznie wpływu wieku na ekspozycję na kabotegrawir. Dane farmakokinetyczne dotyczące zastosowania kabotegrawiru u pacjentów w wieku >65 lat są ograniczone.

Zaburzenia czynności nerek
Nie zaobserwowano istotnych klinicznie różnic w farmakokinetyce pomiędzy pacjentami z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (CrCL <30 ml/min i nie dializowanych) i zdrowymi ochotnikami z grupy kontrolnej. Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów z łagodnymi, umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (nie dializowanych). Nie badano zastosowania kabotegrawiru u pacjentów dializowanych.

Zaburzenia czynności wątroby
Nie zaobserwowano istotnych klinicznie różnic w farmakokinetyce pomiędzy pacjentami z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby i zdrowymi ochotnikami z grupy kontrolnej. Nie jest konieczne dostosowanie dawki u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa A lub B w skali Childa-Pugha). Nie badano wpływu ciężkich zaburzeń czynności wątroby (klasa C w skali Childa-Pugha) na farmakokinetykę kabotegrawiru.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Rakotwórczość lub mutageneza

Kabotegrawir nie wykazywał działania mutagennego lub klastogennego w badaniach *in vitro* u bakterii i w kulturach komórkowych ssaków oraz w teście mikrojądrowym *in vivo* u gryzoni. Kabotegrawir nie wykazywał działania kancerogennego w badaniach długoterminowych u myszy i szczurów.

Działanie toksyczne na rozród

Nie zaobserwowano wpływu kabotegrawiru podawanego doustnie w dawkach do 1000 mg/kg mc. na dobę (>20-krotność ekspozycji po zastosowaniu maksymalnej zalecanej dawki u ludzi) na płodność samców ani samic szczurów.

W badaniu nad rozwojem zarodka i płodu nie zaobserwowano niekorzystnego wpływu na rozwój po podaniu kabotegrawiru ciężarnym królikom w doustnej dawce toksycznej dla matek 2000 mg/kg mc. na dobę (0,66-krotność ekspozycji u ludzi po zastosowaniu maksymalnej zalecanej dawki u ludzi [ang.

maximum recommended human dose, MHRD]) lub ciężarnym szczurom w dawce do 1000 mg/kg mc. na dobę (>30-krotność ekspozycji u ludzi po zastosowaniu MRHD). U szczurów, po zastosowaniu dawek 1000 mg/kg mc. na dobę, zaobserwowano zmiany we wzroście płodu (zmniejszenie masy ciała). Badania u szczurów wykazały, że kabotegrawir przenika przez łożysko i można go wykryć w tkankach płodu.

W badaniach przed- i pourodzeniowych u szczurów kabotegrawir w dawce 1000 mg/kg mc. na dobę (>30-krotność ekspozycji u ludzi po zastosowaniu MHRD) w powtarzalny sposób powodował opóźnienie rozpoczęcia akcji porodowej, zwiększenie liczby poronień i śmiertelności noworodków. Zastosowanie mniejszej dawki kabotegrawiru 5 mg/kg mc. na dobę (około 10-kotność ekspozycji u ludzi po zastosowaniu MRHD) nie było związane z opóźnieniem akcji porodowej i śmiertelnością noworodków. W badaniach u królików i szczurów nie zaobserwowano wpływu na przeżywalność, gdy ciążę rozwiązywano poprzez cesarskie cięcie. Biorąc pod uwagę stosunek ekspozycji, znaczenie u ludzi jest nieznane.

Toksyczność po podaniu wielokrotnym

Wpływ długotrwałego, codziennego podawania dużych dawek kabotegrawiru oceniano w badaniach toksyczności po wielokrotnym podaniu doustnym u szczurów (26 tygodni) oraz u małp (39 tygodni). Nie zaobserwowano działań niepożądanych związanych z leczeniem u szczurów i małp po doustnym podaniu kabotegrawiru w dawkach odpowiednio do 1000 mg/kg mc. na dobę lub 500 mg/kg mc. na dobę.

W trwających 14 dni i 28 dni badaniach toksyczności u małp zaobserwowano zaburzenia dotyczące żołądka i jelit (utratę masy ciała, wymioty, luźne stolce i umiarkowane i ciężkie odwodnienie), które były rezultatem miejscowego podania leku i nie wynikały z toksycznego wpływu na ustrój.

W trwającym 3 miesiące badaniu u szczurów, po podawaniu kabotegrawiru raz na miesiąc w postaci wstrzyknięcia podskórnego (do 100 mg/kg mc. na dawkę); raz na miesiąc w postaci wstrzyknięcia domięśniowego (do 75 mg/kg mc. na dawkę) lub raz na tydzień w postaci wstrzyknięcia podskórnego (100 mg/kg mc. na dawkę), nie zaobserwowano działań niepożądanych i toksycznego wpływu na poszczególne organy (ekspozycje będące >30-krotnością ekspozycji u ludzi po zastosowaniu MRHD wynoszącą 400 mg w postaci wstrzyknięcia domięśniowego).

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Mannitol (E421)
Polisorbat 20 (E432)
Makrogol (E1521)
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, ponieważ nie wykonywano badań dotyczących zgodności.

6.3 Okres ważności

Nieotwarta fiolka

3 lata

Okres ważności zawiesiny w strzykawce

Wykazano trwałość chemiczną i fizyczną w temperaturze 25°C przez 2 godziny.
Z mikrobiologicznego punktu widzenia, po zaciągnięciu zawiesiny do strzykawki, produkt powinien być zastosowany natychmiast. Jeśli nie jest zastosowany natychmiast, za przestrzeganie okresu ważności i zachowanie odpowiednich warunków przechowywania odpowiada osoba przygotowująca i podająca lek.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nieotwarta fiolka

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.
Nie zamrażać.

Zawiesina w strzykawce

W celu uzyskania informacji dotyczących warunków przechowywania po pierwszym otwarciu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

400 mg (fiolka zawierająca 2 ml)

Brązowe fiolki ze szkła typu I o pojemności 2 ml, z korkiem z gumy bromobutylowej i szarym aluminiowym kapslem z ciemnoszarą plastikową zdejmowalną zakrętką.

Każde opakowanie zawiera: 1 fiolkę (400 mg), 1 strzykawkę z podziałką (jałową, przeznaczoną do jednorazowego użytku, z podziałką co 0,2 ml), 1 łącznik do fiolki, 1 igłę do wstrzykiwań (0,65 mm, 38 mm [rozmiar 23, 1½ cala]).

600 mg (fiolka zawierająca 3 ml)

Brązowe fiolki ze szkła typu I o pojemności 3 ml, z korkiem z gumy bromobutylowej i szarym aluminiowym kapslem z pomarańczową plastikową zdejmowalną zakrętką .

Każde opakowanie zawiera: 1 fiolkę (600 mg), 1 strzykawkę z podziałką (jałową, przeznaczoną do jednorazowego użytku, z podziałką co 0,2 ml), 1 łącznik do fiolki, 1 igłę do wstrzykiwań (0,65 mm, 38 mm [rozmiar 23, 1½ cala]).

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

Pełna instrukcja dotycząca stosowania i przygotowywania do użycia produktu leczniczego Vocabria do wstrzykiwań zamieszczona jest w Ulotce dla pacjenta (patrz Instrukcja użycia).

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(-Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 17 grudnia 2020.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków http://www.ema.europa.eu.

▼Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Vocabria 30 mg tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka zawiera sól sodową kabotegrawiru w ilości odpowiadającej 30 mg kabotegrawiru.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu
Każda tabletka powlekana zawiera 155 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana (tabletka).
Biała, owalne tabletki powlekane (o wymiarach około 8,0 mm na 14,3 mm), z wytłoczonym napisem „SV CTV” na jednej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt Vocabria w postaci tabletek jest wskazany, w skojarzeniu z rylpiwiryną w postaci tabletek, w krótkotrwałym leczeniu zakażenia ludzkim wirusem niedoboru odporności typu 1 (HIV-1) u dorosłych pacjentów z supresją wirusologiczną (HIV-1 RNA <50 kopii/ml), stosujących stały schemat leczenia przeciwretrowirusowego, bez rozpoznanej obecnie lub uprzednio oporności na leki z grupy z grupy nienukleozydowych inhibitorów odwrotnej transkryptazy (NNRTI) lub inhibitorów integrazy (INI) i bez niepowodzenia wirusologicznego w wywiadzie, związanego z zastosowaniem tych leków (patrz punkty 4.2, 4.4 i 5.1) z przeznaczeniem do stosowania w:

- doustnym leczeniu wprowadzającym mającym na celu ocenę tolerancji kabotegrawiru i rylpiwiryny przed wdrożeniem leczenia z zastosowaniem kabotegrawiru do wstrzykiwań o długim działaniu i rylpiwiryny do wstrzykiwań o długim działaniu,
- doustnym leczeniu u dorosłych pacjentów, którzy pominą zaplanowaną dawkę kabotegrawiru do wstrzykiwań i rylpiwiryny do wstrzykiwań

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Produkt Vocabria powinni przepisywać lekarze mający doświadczenie w leczeniu zakażenia HIV.

Produkt Vocabria w postaci tabletek jest wskazany w krótkotrwałym leczeniu zakażenia HIV-1 w skojarzeniu z rylpiwiryną w postaci tabletek, dlatego w celu uzyskaniu informacji dotyczących zalecanego dawkowania należy zapoznać się z oddzielną informacją o leku dotyczącą rylpiwiryny w postaci tabletek.

Przed rozpoczęciem stosowania produktu Vocabria, pracownicy fachowego personelu medycznego powinni starannie wyselekcjonować pacjentów wyrażających zgodę na przewidziany schemat wykonywania wstrzyknięć raz na miesiąc i pouczyć ich o znaczeniu

przestrzegania przyjętego harmonogramu wizyt związanych z podaniem leku. Ma to na celu podtrzymanie supresji wirusologicznej oraz zmniejszenie ryzyka nawrotu wiremii i możliwości rozwoju oporności związanej z pominięciem dawek (patrz punkt 4.4).

Pracownik ochrony zdrowia może wraz z pacjentem podjąć decyzję o zastosowaniu produktu Vocabria w postaci tabletek jako doustnego leczenia wprowadzającego przed rozpoczęciem podawania kabotegrawiru w postaci wstrzyknięć, w celu oceny tolerancji kabotegrawiru (patrz Tabela 1) lub też rozpocząć u pacjenta leczenie z bezpośrednim zastosowaniem produktu Vocabria do wstrzykiwań (patrz ChPL zawierającego kabotegrawir w postaci wstrzyknięć).

Dawkowanie

Dorośli

Doustne leczenie wprowadzające

W przypadku wdrożenia doustnego leczenia wprowadzającego, należy stosować produkt Vocabria w postaci tabletek jednocześnie z rylpiwiryną w postaci tabletek przez około miesiąc (co najmniej 28 dni) w celu oceny tolerancji kabotegrawiru i rylpiwiryny (patrz punkt 4.4). Należy stosować jedną tabletkę produktu Vocabria 30 mg jednocześnie z jedną tabletką zawierającą 25 mg rylpiwiryny, raz na dobę.

Tabela 1. Zalecane w dawkowanie u dorosłych pacjentów

	DOUSTNE LECZENIE WPROWADZAJĄCE
Produkt leczniczy	**Przez miesiąc 1.**
Vocabria	30 mg raz na dobę
Rylpiwiryna	25 mg raz na dobę

Dawkowanie doustne w razie pominięcia dawki kabotegrawiru do wstrzykiwań
Jeśli pacjent zamierza ominąć termin wyznaczonej wizyty związanej z podaniem dawki o więcej niż 7 dni, można zastosować leczenie doustne (jedna tabletka produktu Vocabria 30 mg i jedna tabletka rylpiwiryny 25 mg raz na dobę) w celu zastąpienia do 2 kolejnych comiesięcznych wizyt związanych z podaniem leku lub jednej wizyty związanej z podaniem leku odbywającej się raz na 2 miesiące. Dostępne są ograniczone dane dotyczące stosowania dodatkowego leczenia doustnego w postaci innej w pełni skutecznej terapii przeciwretrowirusowej (ang. *antiretroviral therapy,* ART) (głównie opartej na INI), zapewniającej pełną supresję wirusologiczną (patrz punkt 5.1). Zaleca się, aby leczenie doustne trwające dłużej niż dwa miesiące przeprowadzić z zastosowaniem alternatywnego schematu leczenia doustnego.

U pacjentów stosujących wstrzyknięcia raz na miesiąc, pierwszą dawkę w schemacie leczenia doustnego należy przyjąć po upływie miesiąca (+/- 7 dni) od przyjęcia ostatnich wstrzyknięć kabotegrawiru i rylpiwiryny. U pacjentów stosujących wstrzyknięcia raz na dwa miesiące, pierwszą dawkę w schemacie leczenia doustnego należy przyjąć po upływie 2 miesięcy (+/- 7 dni) od przyjęcia ostatnich wstrzyknięć kabotegrawiru i rylpiwiryny. Leczenie z zastosowaniem wstrzyknięć należy wznowić w dniu zakończenia leczenia doustnego.

Pominięcie dawki
W razie pominięcia dawki produktu Vocabria w postaci tabletek, pacjent powinien możliwie jak najszybciej przyjąć pominiętą dawkę, pod warunkiem, że termin przyjęcia kolejnej zaplanowanej dawki nie przypada w ciągu 12 godzin. Jeżeli termin przyjęcia kolejnej zaplanowanej dawki przypada

w ciągu 12 godzin, wówczas pacjent nie powinien przyjmować pominiętej dawki i powinien po prostu powrócić do normalnego schematu przyjmowania leku.

Jeśli u pacjenta wystąpią wymioty w ciągu 4 godzin od przyjęciu produktu Vocabria w postaci tabletek, powinien przyjąć następną tabletkę produktu Vocabria. Jeśli u pacjenta wystąpią wymioty po upłynięciu 4 godzin od przyjęcia produktu Vocabria, nie ma konieczności przyjmowania kolejnej tabletki produktu Vocabria do czasu zastosowania następnej zaplanowanej dawki.

Pacjenci w podeszłym wieku
Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów w podeszłym wieku. Dane dotyczące zastosowania kabotegrawiru u pacjentów w wieku 65 lat i starszych są ograniczone (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności nerek
Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów z łagodnymi, umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (CrCL <30 ml/min i nie dializowanych [patrz punkt 5.2]). Zastosowanie kabotegrawiru nie było badane u pacjentów z krańcową niewydolnością nerek otrzymujących leczenie nerkozastępcze. Kabotegrawir wiąże się z białkami w ponad 99%, dlatego nie oczekuje się, aby dializa zmieniała ekspozycję na kabotegrawir. U pacjentów otrzymujących leczenie nerkozastępcze kabotegrawir należy stosować z ostrożnością.

Zaburzenia czynności wątroby
Nie jest konieczne dostosowanie dawki u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa A lub B w skali Childa-Pugha). Nie badano zastosowania kabotegrawiru u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasa C w skali Childa-Pugha [patrz punkt 5.2]). U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby kabotegrawir należy stosować z ostrożnością.

Dzieci i młodzież
Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Vocabria u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Brak dostępnych danych.

Sposób podawania

Podanie doustne.

Produkt Vocabria w postaci tabletek może być przyjmowany z jedzeniem lub bez jedzenia. W razie stosowania w tym samym czasie, co rylpiwiryna w postaci tabletek, produkt Vocabria w postaci tabletek należy przyjmować z posiłkiem.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Jednoczesne stosowanie z ryfampicyną, ryfapentyną, karbamazepiną, okskarbazepiną, fenytoiną lub fenobarbitalem (patrz punkt 4.5).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Czynniki początkowe związane z niepowodzeniem wirusologicznym

Przed rozpoczęciem leczenia, należy wziąć pod uwagę wyniki analiz wieloczynnikowych, wskazujących na możliwy związek jednoczesnego występowania co najmniej dwóch czynników początkowych ze zwiększeniem ryzyka niepowodzenia wirusologicznego: obecności mutacji związanych z wytworzeniem oporności na rylpiwirynę, podtypu A6/A1 HIV-1 lub BMI ≥30 kg/m^2. Na podstawie aktualnie dostępnych danych można wyciągnąć wniosek, że niepowodzenie wirusologiczne występuje u tych pacjentów częściej, gdy są oni leczeni zgodnie ze schematem

dawkowania raz na 2 miesiące, w porównaniu ze schematem dawkowania raz na miesiąc. U pacjentów z niepełną lub niepewną historią leczenia, bez badań w kierunku oporności przeprowadzonych przed leczeniem, należy zachować ostrożność w przypadku BMI ≥30 kg/m^2 lub podtypu A6/A1 HIV-1 (patrz punkt 5.1).

Ciężkie skórne reakcje niepożądane (SCARs)

Ciężkie skórne reakcje niepożądane, zespół Stevensa-Johnsona (SJS) i toksyczną nekrolizę naskórka (TEN), mogące zagrażać życiu lub prowadzić do zgonu, zgłaszano bardzo rzadko w związku z podawaniem kabotegrawiru.

W momencie przepisywania produktu leczniczego pacjenci powinni zostać poinformowani o oznakach i objawach oraz być ściśle monitorowani pod kątem reakcji skórnych. Jeśli pojawią się objawy przedmiotowe i podmiotowe wskazujące na te reakcje, kabotegrawir należy natychmiast odstawić i rozważyć alternatywną formę leczenia (w stosownych przypadkach). Jeśli u pacjenta rozwinęła się poważna reakcja skórna, taka jak SJS lub TEN, w wyniku stosowania kabotegrawiru, nie wolno nigdy wznawiać u niego leczenia kabotegrawirem.

Reakcje nadwrażliwości

Reakcje nadwrażliwości obserwowano po zastosowaniu inhibitorów integrazy, w tym po zastosowaniu kabotegrawiru. Reakcje te charakteryzowały się wysypką, objawami ogólnymi i niekiedy zaburzeniami narządowymi, w tym uszkodzeniem wątroby. Produkt Vocabria i inne podejrzewane produkty lecznicze należy niezwłocznie odstawić, jeśli wystąpią objawy przedmiotowe i podmiotowe reakcji nadwrażliwości (między innymi wysypka o ciężkim przebiegu lub wysypka, której towarzyszy gorączka, ogólne złe samopoczucie, zmęczenie, ból mięśni i stawów, pęcherze, zmiany w jamie ustnej, zapalenie spojówek, obrzęk twarzy, zapalenie wątroby, eozynofilia lub obrzęk naczynioruchowy). Należy kontrolować stan kliniczny pacjenta, w tym aktywność aminotransferaz i w razie konieczności wdrożyć odpowiednie leczenie. (Patrz punkty 4.2, 4.8 i 5.1).

Toksyczny wpływ na wątrobę

U ograniczonej liczby pacjentów przyjmujących produkt Vocabria z rozpoznaną wcześniej lub nie rozpoznaną chorobą wątroby, zgłaszano objawy toksycznego wpływu na wątrobę (patrz punkt 4.8). W badaniach klinicznych stosowano doustne leczenie wprowadzające zawierające kabotegrawir, w celu ułatwienia identyfikacji pacjentów mogących być w grupie ryzyka toksycznego wpływu na wątrobę.
Zaleca się oznaczenie parametrów biochemicznych wątroby, a w razie podejrzenia toksycznego wpływu na wątrobę, leczenie produktem Vocabria należy odstawić.

Pacjenci z równocześnie występującym zakażeniem HBV/HCV

Pacjenci z równocześnie występującym zakażeniem wirusem zapalenia wątroby typu B zostali wyłączeni z badań z zastosowaniem produktu Vocabria. Nie jest zalecane rozpoczynanie leczenia produktem Vocabria u pacjentów z równocześnie występującym zakażeniem wirusem zapalenia wątroby typu B. Należy odnieść się do aktualnych wytycznych dotyczących leczenia zakażenia HIV u pacjentów równocześnie zakażonych wirusem zapalenia wątroby typu B.
Dostępne dane dotyczące pacjentów z równocześnie występującym zakażeniem wirusem zapalenia wątroby typu C są ograniczone. Zaleca się kontrolowanie czynności wątroby u pacjentów z równocześnie występującym zakażeniem wirusem zapalenia wątroby typu C.

Interakcje z innymi produktami leczniczymi

Należy zachować ostrożność przepisując produkt Vocabria jednocześnie z produktami leczniczymi mogącymi zmniejszać ekspozycję na niego (patrz punkt 4.5).

Zaleca się, aby leki zobojętniające sok żołądkowy zawierające kationy wielowartościowe przyjmować

co najmniej 2 godziny przed zastosowaniem lub 4 godziny po zastosowaniu produktu Vocabria w postaci tabletek (patrz punkt 4.5).

Zespół reaktywacji immunologicznej

U pacjentów zakażonych HIV z ciężkim niedoborem immunologicznym w czasie rozpoczynania skojarzonego leczenia przeciwretrowirusowego (ang. *combination antiretroviral therapy, CART*) może wystąpić reakcja zapalna na niewywołujące objawów lub śladowe patogeny oportunistyczne, powodująca wystąpienie ciężkich objawów klinicznych lub nasilenie objawów. Zwykle reakcje tego typu obserwowano w ciągu kilku pierwszych tygodni lub miesięcy od rozpoczęcia CART. Typowymi przykładami są zapalenie siatkówki wywołane wirusem cytomegalii, uogólnione i (lub) miejscowe zakażenia prątkami oraz zapalenie płuc wywołane przez *Pneumocystis jirovecii*. Wszystkie objawy stanu zapalnego są wskazaniem do przeprowadzenia badania i w razie konieczności rozpoczęcia leczenia. Zgłaszano także przypadki występowania chorób autoimmunologicznych (takich jak choroba Gravesa-Basedowa i autoimmunologiczne zapalenie wątroby) w przebiegu reaktywacji immunologicznej, jednak czas do ich wystąpienia jest bardziej zmienny i mogą one wystąpić wiele miesięcy po rozpoczęciu leczenia.

Zakażenia oportunistyczne

Pacjentów należy poinformować, że produkt Vocabria lub jakiekolwiek inne leki przeciwretrowirusowe nie eliminują zakażenia HIV oraz że nadal mogą u nich rozwijać się zakażenia oportunistyczne i inne powikłania zakażenia HIV. Dlatego pacjenci powinni pozostawać pod ścisłą obserwacją kliniczną lekarzy mających doświadczenie w leczeniu chorób związanych z zakażeniem HIV.

Lek nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

Substancje pomocnicze

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Produkt Vocabria w postaci tabletek w skojarzeniu z rylpiwiryną w postaci tabletek jest wskazany w leczeniu zakażenia HIV-1, dlatego w celu uzyskaniu informacji dotyczących powiązanych interakcji należy zapoznać się z oddzielną informacją o leku dotyczącą rylpiwiryny w postaci tabletek.

Wpływ innych produktów leczniczych na farmakokinetykę kabotegrawiru

Kabotegrawir jest eliminowany głównie przez metabolizm z udziałem urydynodifosforo-glukuronozylotransferazy (UGT) 1A1 i w mniejszym stopniu przez UGT1A9. Oczekuje się, że produkty lecznicze będące silnymi induktorami aktywności UGT1A1 lub UGT1A9 będą zmniejszać stężenie kabotegrawiru w osoczu, prowadząc do braku skuteczności (patrz punkt 4.3 i tabela 2 poniżej). U pacjentów wolno metabolizujących z udziałem UGT1A1, wykazujących maksymalne kliniczne hamowanie UGT1A1, średnie wartości AUC, C_{max} i C_{tau} dla kabotegrawiru podawanego doustnie zwiększyły się maksymalnie 1,5-krotnie. Wpływ inhibitorów UGT1A1 może mieć nieznacznie większe nasilenie, jednak mając na względzie margines bezpieczeństwa kabotegrawiru, nie oczekuje się, aby działanie to było klinicznie istotne. Nie zaleca się zatem dostosowania dawki produktu Vocabria w obecności inhibitorów UGT1A1 (np. atazanawiru, erlotynibu, sorafenibu).

Kabotegrawir jest substratem glikoproteiny P (P-gp) i białka oporności raka piersi (ang. *breast cancer resistance protein, BCRP*), jednakże ze względu na jego dużą przenikalność, nie spodziewa się zmian wchłaniania w przypadku jednoczesnego stosowania z inhibitorami zarówno P-gp jak i BCRP.

Wpływ kabotegrawiru na farmakokinetykę innych produktów leczniczych

W warunkach *in vivo* kabotegrawir nie miał wpływu na midazolam, sondę cytochromu P450 (CYP) 3A4. W warunkach *in vitro* kabotegrawir nie indukował aktywności CYP1A2, CYP2B6 lub CYP3A4.

W warunkach *in vitro* kabotegrawir hamował białka transportujące aniony organiczne (ang. *organic anion transporters, OAT*) 1 (IC_{50} = 0,81 µM) i OAT3 (IC_{50} = 0,41 µM), dlatego zaleca się ostrożność podczas jednoczesnego podawania z lekami o wąskim indeksie terapeutycznym, będącymi substratami OAT1/3 (np. metotreksatem).

Na podstawie profilu interakcji określonego w badaniach *in vitro* i klinicznych, nie oczekuje się, aby kabotegrawir zmieniał stężenia innych leków przeciwretrowirusowych w tym inhibitorów proteazy, nukleozydowych inhibitorów odwrotnej transkryptazy, nienukleozydowych inhibitorów odwrotnej transkryptazy, inhibitorów integrazy, inhibitorów wejścia i ibalizumabu.

Dane dotyczące interakcji pomiędzy lekami przedstawione w Tabeli 2 uzyskano z badań z zastosowaniem kabotegrawiru w postaci doustnej (zwiększenie stężenia oznaczono jako „↑”, zmniejszenie stężenia jako „↓”, stężenie bez zmiany jako „↔”, pole pod krzywą stężenia w czasie jako „AUC”, maksymalne zaobserwowane stężenie jako „C_{max}”, stężenie na końcu przerwy między dawkami jako „Cτ”).

Tabela 2. Interakcje pomiędzy lekami

Produkty lecznicze według zastosowania terapeutycznego	**Interakcja** Średnia geometryczna zmian (%)	**Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania**
Przeciwwirusowe produkty lecznicze stosowane w leczeniu zakażenia HIV-1		
Nienukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy: Etrawiryna	Kabotegrawir ↔ AUC ↑ 1% C_{max} ↑ 4% Cτ ↔ 0%	Etrawiryna nie powodowała istotnej zmiany stężenia kabotegrawiru w osoczu. Nie ma konieczności dostosowania dawki produktu Vocabria w postaci tabletek.
Nienukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy: Rylpiwiryna	Kabotegrawir ↔ AUC ↑ 12% C_{max} ↑ 5% Cτ ↑ 14% Rylpiwiryna ↔ AUC ↓ 1% C_{max} ↓ 4% Cτ ↓ 8%	Rylpiwiryna nie powodowała istotnej zmiany stężenia kabotegrawiru w osoczu. Nie ma konieczności dostosowania dawki produktu Vocabria w postaci tabletek, gdy podawany jest jednocześnie z rylpiwiryną.
Leki przeciwpadaczkowe		
Karbamazepina Okskarbazepina Fenytoina Fenobarbital	Kabotegrawir ↓	Leki indukujące metabolizm mogą powodować istotne zmniejszenie stężenia kabotegrawiru w osoczu. Jednoczesne stosowanie jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).
Leki zobojętniające sok żołądkowy		

Leki zobojętniające sok żołądkowy (np. magnez, glin lub wapń)	Kabotegrawir ↓	Jednoczesne stosowanie z lekami zobojętniającym sok żołądkowy może zmniejszać wchłanianie kabotegrawiru w postaci doustnej, jednak nie było to badane. Zaleca się, aby leki zobojętniające sok żołądkowy zawierające kationy wielowartościowe przyjmować co najmniej 2 godziny przed zastosowaniem lub 4 godziny po zastosowaniu produktu Vocabria w postaci doustnej (patrz punkt 4.4).
Leki przeciwprątkowe		
Ryfampicyna	Kabotegrawir ↓ AUC ↓ 59% C_{max} ↓ 6%	Ryfampicyna powodowała istotne zmniejszenie stężenia kabotegrawiru w osoczu, co może prowadzić do utraty działania terapeutycznego. Zalecenia dotyczące dawkowania produktu Vocabria podczas stosowania w skojarzeniu z ryfampicyną nie zostały ustalone. Jednoczesne stosowanie produktu Vocabria i ryfampicyny jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).
Ryfapentyna	Kabotegrawir ↓	Ryfapentyna może powodować istotne zmniejszenie stężenia kabotegrawiru w osoczu. Jednoczesne stosowanie jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).
Ryfabutyna	Kabotegrawir ↓ AUC ↓ 21% C_{max} ↓ 17% Cτ ↓ 8%	Ryfabutyna nie powodowała istotnej zmiany stężenia kabotegrawiru w osoczu. Dostosowanie dawki nie jest konieczne. Przed rozpoczęciem leczenia doustnego, należy zapoznać się z ChPL zawierającego kabotegrawir do wstrzykiwań w zakresie jednoczesnego stosowania z ryfabutyną.
Doustne środki antykoncepcyjne		
Etynyloestradiol (EE) i lewonorgestrel (LNG)	EE ↔ AUC ↑ 2% C_{max} ↓ 8% Cτ ↔ 0% LNG ↔ AUC ↑ 12% C_{max} ↑ 5% Cτ ↑ 7%	Kabotegrawir nie powodował istotnych zmian stężeń etynyloestradiolu i lewonorgestrelu w osoczu, które miały znaczenie kliniczne. Nie ma konieczności dostosowania dawki doustnych środków antykoncepcyjnych podczas jednoczesnego stosowania z produktem Vocabria w postaci tabletek.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Dane dotyczące stosowania kabotegrawiru u kobiet w ciąży są ograniczone. Wpływ produktu Vocabria na ciążę u ludzi jest nieznany.

Kabotegrawir nie wykazywał działania teratogennego podczas badań u ciężarnych szczurów i królików, jednak ekspozycje większe od dawek terapeutycznych ujawniły toksyczny wpływ na reprodukcję u zwierząt (patrz punkt 5.3). Znaczenie dla ciąży u ludzi jest nieznane.

Stosowanie produktu Vocabria w postaci tabletek w czasie ciąży nie jest zalecane, chyba że spodziewane korzyści uzasadniają potencjalne ryzyko dla płodu.

Karmienie piersią

Na podstawie danych uzyskanych u zwierząt oczekuje się, że kabotegrawir będzie wydzielany do mleka ludzkiego, chociaż nie zostało to potwierdzone.

Zaleca się, aby kobiety zakażone wirusem HIV, nie karmiły niemowląt piersią, aby uniknąć przeniesienia wirusa HIV.

Płodność

Brak danych dotyczących wpływu kabotegrawiru na płodność u mężczyzn i kobiet. Badania na zwierzętach nie wskazują na wpływ kabotegrawiru na płodność samców i samic (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

Należy poinformować pacjentów o tym, że podczas leczenia produktem Vocabria zgłaszano występowanie zawrotów głowy, zmęczenia i senności. Podczas podejmowania decyzji o prowadzeniu pojazdów lub obsługiwaniu maszyn, należy brać pod uwagę stan kliniczny pacjenta oraz profil działań niepożądanych produktu Vocabria do wstrzykiwań.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi zgłaszanymi podczas badań klinicznych z zastosowaniem dawkowania raz na miesiąc były bóle głowy (do 12%) i gorączka[4] (10%).
Najczęstszymi działaniami niepożądanymi uznanymi przez badaczy za mające związek z leczeniem, zgłaszanymi podczas badania klinicznego ATLAS-2M z zastosowaniem dawkowania raz na dwa miesiące były bóle głowy (7%) i gorączka[4] (7%).

Zgłaszano występowanie SCARs, SJS i TEN w związku z podaniem kabotegrawiru (patrz punkt 4.4).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane obserwowane po zastosowaniu kabotegrawiru i rylpiwiryny są wymienione w Tabeli 3 według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości występowania. Częstość występowania zdefiniowano jako: bardzo często (≥1/10), często (≥1/100 do <1/10), niezbyt często (≥1/1000 do <1/100), rzadko (≥1/10 000 do <1/1000), bardzo rzadko (<1/10 000).

Tabela 3. Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych[1]

Klasa układów i narządów wg MedDRA	**Kategoria częstości**	**Działania niepożądane zgłaszane podczas leczenia skojarzonego Vocabria + rylpiwiryna**
Zaburzenia układu immunologicznego	Niezbyt często	Nadwrażliwość*
Zaburzenia psychiczne	Często	Depresja Lęk Niezwykłe sny Bezsenność
	Niezbyt często	Próba samobójcza; Myśli samobójcze (szczególnie u pacjentów z chorobą psychiczną w wywiadzie)
Zaburzenia układu nerwowego	Bardzo często	Ból głowy
	Często	Zawroty głowy
	Niezbyt często	Senność
Zaburzenia żołądka i jelit	Często	Nudności Wymioty

		Ból brzucha[2] Wzdęcia Biegunka
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Niezbyt często	Toksyczny wpływ na wątrobę
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często	Wysypka[3]
	Niezbyt często	Pokrzywka* Obrzęk naczynioruchowy*
	Bardzo rzadko	Zespół Stevensa-Johnsona*, toksyczna nekroliza naskórka*
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Często	Ból mięśni
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często	Gorączka[4]
	Często	Zmęczenie Astenia Złe samopoczucie
Badania diagnostyczne	Często	Zwiększenie masy ciała
	Niezbyt często	Zwiększenie aktywności aminotransferaz Zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi

[1] Częstość zidentyfikowanych działań niepożądanych określona została na podstawie wszystkich zgłoszonych zdarzeń, nie tylko tych uznanych przez badacza za przynajmniej mogące mieć związek z podaniem leku.
[2] Określenie „ból brzucha" obejmuje następujące, zalecane przez MedDRA terminy: ból brzucha, ból w nadbrzuszu.
[3] Określenie „wysypka" obejmuje następujące, zalecane przez MedDRA terminy: wysypka, wysypka rumieniowata, wysypka uogólniona, wysypka grudkowa, wysypka grudkowo-plamkowa, wysypka odropodobna, wysypka plamkowa, wysypka ze świądem.
[4] Określenie „gorączka" obejmuje następujące, zalecane przez MedDRA terminy: uczucie gorąca, zwiększenie temperatury ciała. Większość przypadków gorączki obserwowano w ciągu jednego tygodnia po wykonaniu wstrzyknięcia.
* Patrz punkt 4.4.

Ogólny profil bezpieczeństwa po 96 tygodniach i 124 tygodniach badania FLAIR był zgodny z tym obserwowanym po 48 tygodniach, nie zidentyfikowano nowych zdarzeń dotyczących bezpieczeństwa stosowania. W fazie rozszerzenia badania FLAIR, po rozpoczęciu leczenia z bezpośrednim zastosowaniem wstrzyknięć o przedłużonym uwalnianiu zawierających kabotegrawir i rylpiwirynę, nie stwierdzono żadnych nowych zagrożeń dotyczących bezpieczeństwa stosowania związanych z pominięciem doustnego leczenia wprowadzającego (patrz punkt 5.1).

Opis wybranych działań niepożądanych

Zwiększenie masy ciała
W punkcie czasowym wyznaczonym w tygodniu 48, u pacjentów biorących udział w badaniach FLAIR i ATLAS, którzy przyjmowali produkt Vocabria i rylpiwirynę, mediana zwiększenia masy ciała wyniosła 1,5 kg, natomiast u pacjentów kontynuujących terapię bieżącym schematem leczenia przeciwretrowirusowego (ang. *current antireroviral therapy, CAR*) mediana zwiększenia masy ciała wyniosła 1,0 kg (analiza zbiorcza). W badaniach FLAIR i ATLAS poszczególne mediany zwiększenia masy ciała w grupie przyjmujących produkt Vocabria i rylpiwirynę wynosiły odpowiednio 1,3 kg i 1,8 kg, w porównaniu do 1,5 i 0,3 kg w grupie CAR.

W punkcie czasowym wyznaczonym w tygodniu 48, w badaniu ATLAS-2M, zarówno w grupie pacjentów przyjmujących produkt Vocabria i rylpiwirynę raz na miesiąc, jak i raz na dwa miesiące, mediana zwiększenia masy ciała wyniosła 1,0 kg.

Zmiany w wynikach badań diagnostycznych

Niewielkie, nie postępujące zwiększenia wartości bilirubiny całkowitej (bez objawów klinicznych żółtaczki) obserwowano podczas leczenia z zastosowaniem produktu Vocabria i rylpiwiryny. Zmian tych nie uważa się za istotne klinicznie, ponieważ prawdopodobnie odzwierciedlają współzawodnictwo pomiędzy kabotegrawirem a niezwiązaną bilirubiną na współdzielonej drodze eliminacji (UGT1A1).

Zwiększenie aktywności aminotransferaz (AlAT i AspAT) obserwowano u pacjentów otrzymujących produkt Vocabria i rylpiwirynę w badaniach klinicznych. Zwiększenia te były przypisywane przede wszystkim ostremu wirusowemu zapaleniu wątroby. U kilku pacjentów stosujących leczenie doustne wystąpiło zwiększenie aktywności aminotransferaz związane z podejrzewanym toksycznym wpływem leku na wątrobę; zmiany te były odwracalne po zaprzestaniu leczenia (patrz punkt 4.4).

W trakcie badań klinicznych nad jednoczesnym zastosowaniem produktu Vocabria i rylpiwiryny obserwowano zwiększenie aktywności lipazy; po podaniu kabotegrawiru i rylpiwiryny zwiększenie aktywności lipazy stopnia 3 i 4 występowało z większą częstotliwością niż po zastosowaniu CAR. Zmiany te były na ogół bezobjawowe i nie prowadziły do odstawienia produktu Vocabria i rylpiwiryny. Jeden przypadek zakończonego zgonem zapalenia trzustki z równocześnie występującym zwiększeniem aktywności lipazy stopnia 4 i obecnością czynników zakłócających (w tym zapalenia trzustki w wywiadzie) zgłoszono w badaniu ATLAS-2M, w którym nie można było wykluczyć związku przyczynowego ze schematem podawania wstrzyknięć.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych
Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem ”krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w Załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

Nie jest znane swoiste leczenie w razie przedawkowania produktu Vocabria. W razie przedawkowania, u pacjenta należy zastosować leczenie objawowe oraz odpowiednie monitorowanie, jeśli to konieczne.

Wiadomo, że kabotegrawir silnie wiąże się z białkami osocza; z tego względu jest mało prawdopodobne, aby dializa okazała się pomocna w usuwaniu produktu leczniczego z organizmu.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwwirusowe do stosowania ogólnego, inhibitory integrazy, kod ATC: J05AJ04

Mechanizm działania

Kabotegrawir hamuje integrazę HIV poprzez wiązanie się z aktywnym miejscem integrazy i blokowanie etapu transferu podczas integracji retrowirusowego kwasu dezoksyrybonukleinowego (DNA), który ma zasadnicze znaczenie dla cyklu replikacji wirusa HIV.

Działanie farmakodynamiczne

Działanie przeciwwirusowe w hodowli komórkowej
Kabotegrawir wykazywał działanie przeciwwirusowe w stosunku do szczepów laboratoryjnych HIV-1 typu dzikiego ze średnią wartością stężenia kabotegrawiru konieczną do zmniejszenia replikacji wirusowej o 50 procent (EC_{50}) wynoszącą 0,22 nM w jednojądrzastych komórkach krwi obwodowej

(PBMC), 0,74 nM w komórkach 293T i 0,57 nM w komórkach MT-4. Kabotegrawir wykazywał działanie przeciwwirusowe w hodowli komórkowej w stosunku do panelu 24 klinicznych izolatów HIV-1 (po trzy każdego podtypu A, B, C, D, E, F i G z grupy M oraz 3 z grupy O) z wartościami EC_{50} w zakresie od 0,02 nM do 1,06 nM dla HIV-1. Wartości EC_{50} kabotegrawiru działającego przeciwko trzem klinicznym izolatom HIV-2 mieściły się w zakresie od 0,10 nM do 0,14 nM. Brak dostępnych danych klinicznych u pacjentów z HIV-2.

Działanie przeciwwirusowe w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi
Żaden z leków z inherentnym działaniem przeciw HIV nie wykazywał antagonizmu do przeciwwirusowego działania kabotegrawiru (ocenę w warunkach *in vitro* przeprowadzono w skojarzeniu z rylpiwiryną, lamiwudyną, tenofowirem i emtrycytabiną).

Oporność in vitro
Izolacja z HIV-1 typu dzikiego i działanie przeciwko określonym szczepom opornym: podczas trwającego 112 dni pasażowania szczepu IIIB nie zaobserwowano wirusów wymagających > 10-krotnego zwiększenia EC_{50} kabotegrawiru. Następujące mutacje integrazy (IN) wystąpiły po pasażowaniu HIV-1 typu dzikiego (z polimorfizmem T124A) w obecności kabotegrawiru: Q146L (krotność zmian [ang. *fold change, FC*] w zakresie 1,3-4,6), S153Y (FC w zakresie 2,8-8,4) i I162M (FC = 2,8). Wykrycie szczepu z polimorfizmem T124A polega na wyodrębnieniu występującej wcześniej w mniejszości odmiany nie różniącej się wrażliwością na kabotegrawir. Podczas pasażowania szczepu HIV-1 typu dzikiego NL-432 w obecności 6,4 nM kabotegrawiru, do dnia 56 nie wyselekcjonowano szczepów z substytucjami aminokwasów w regionie kodującym integrazę.

Pośród mutantów wielokrotnych, największą FC zaobserwowano u szczepów z mutacją Q148K lub Q148R. Obecność mutacji E138K/Q148H powodowała 0,92-krotne zmniejszenie wrażliwości na kabotegrawir, ale już E138K/Q148R powodowała 12-krotne zmniejszenie wrażliwości, a E138K/Q148K powodowała 81-krotne zmniejszenie wrażliwości na kabotegrawir. Obecność mutacji G140C/Q148R i G140S/Q148R powodowała odpowiednio 22-krotne i 12-krotne zmniejszenie wrażliwości na kabotegrawir. Podczas gdy obecność mutacji N155H nie była związana ze zmianą wrażliwości na kabotegrawir, to już wielokrotna mutacja N155H/Q148R powodowała 61-krotne zmniejszenie wrażliwości na kabotegrawir. Inne mutanty wielokrotne, które powodowały FC pomiędzy 5 a 10 to: T66K/L74M (FC=6,3), G140S/Q148K (FC=5,6), G140S/Q148H (FC=6,1) i E92Q/N155H (FC=5,3).

Oporność in vivo
Liczba pacjentów spełniających kryteria potwierdzonego niepowodzenia wirusologicznego (ang. *Confirmed Virologic Failure, CVF*) w badaniach FLAIR i ATLAS była niewielka. W analizie zbiorczej zaobserwowano 7 przypadków CVF w grupie pacjentów stosujących kabotegrawir i rylpiwirynę (7/591; 1,2%) i 7 przypadków CVF w grupie pacjentów stosujących bieżący schemat leczenia przeciwretrowirusowego (7/591; 1,2%). W trzech przypadkach CVF u pacjentów stosujących kabotegrawir i rylpiwirynę w badaniu FLAIR z danymi dotyczącymi oporności, występował podtyp A1. Ponadto w 2 z 3 przypadków CVF stwierdzono obecność, substytucji Q148, odpowiedzialnej za wytworzenie związanej z leczeniem oporności na inhibitory integrazy, podczas gdy w jednym z trzech przypadków obecna była mutacja G140R, związana z występowaniem zmniejszonej fenotypowej wrażliwość na kabotegrawir. We wszystkich 3 przypadkach CVF występowała jedna związana z wytworzeniem oporności na rylpiwirynę substytucja: K101E, E138E/A/K/T lub E138K, a w dwóch z trzech przypadków wykazano zmniejszoną fenotypową wrażliwość na rylpiwirynę.
W 3 przypadkach CVF w badaniu ATLAS występował podtyp A, A1 i AG. W jednym z trzech przypadków CVF stwierdzono, w momencie wystąpienia niepowodzenia, obecność związanej z wytworzeniem oporności na inhibitory integrazy substytucji N155H i wykazano zmniejszoną fenotypową wrażliwość na kabotegrawir. We wszystkich trzech przypadkach CVF występowała jedna związana z wytworzeniem oporności na rylpiwirynę substytucja: E138A, E138E/K lub E138K i wykazano zmniejszoną fenotypową wrażliwość na rylpiwirynę. W dwóch z trzech przypadków CVF, substytucje związane z wytworzeniem oporności na rylpiwirynę zaobserwowane w momencie wystąpienia niepowodzenia, obecne były również na początku leczenia, w HIV-1 DNA w PMCB.
W siódmym przypadku CVF (FLAIR) nigdy nie podano wstrzyknięcia.

Substytucjami związanymi z wytworzeniem oporności na długodziałający kabotegrawir do wstrzykiwań zaobserwowanymi w badaniach ATLAS i FLAIR były G140R (n=1), Q148R (n=2) i N155H (n=1).

W badaniu ATLAS-2M 10 pacjentów spełniło kryteria CVF do 48. tygodnia leczenia: 8 pacjentów (1,5%) w grupie Q8W i 2 pacjentów w grupie Q4W. Ośmiu pacjentów spełniło kryteria CVF w 24. tygodniu leczenia lub wcześniej.

Na początku leczenia, w grupie Q8W, u 5 pacjentów występowały związane z wytworzeniem oporności na rylpiwirynę mutacje Y181Y/C + H221H/Y, Y188Y/F/H/L, Y188L, E138A lub E138E/A, a u 1 pacjenta występowała związana z wytworzeniem oporności na kabotegrawir mutacja G140G/R (obok wymienionej wyżej mutacji Y188Y/F/H/L związanej z wytworzeniem oporności na rylpiwirynę). W wyznaczonym punkcie czasowym podejrzewanego niepowodzenia wirusologicznego (ang. *suspected virological failure, SVF*), w grupie Q8W, wystąpienie w okresie od rozpoczęcia leczenia do SVF mutacji związanych z wytworzeniem oporności na rylpiwirynę zaobserwowano u 6 pacjentów, spośród których u 2 wystąpiła dodatkowo mutacja K101E, a u 1 pacjenta dodatkowo mutacja E138E/K. U 7 pacjentów FC względem rylpiwiryny przekroczyła przyjętą biologiczną wartość graniczną i mieściła się w zakresie od 2,4 do 15. U pięciu z 6 pacjentów z substytucją związaną z wytworzeniem oporności na rylpiwirynę, występowały również substytucje związane z opornością na inhibitory integrazy (ang. *Integrase Strand Transfer Inhibitor, INSTI*), N155H (n=2); Q148R; Q148Q/R+N155N/H (n=2). Związaną z opornością na INSTI substytucję L74I zaobserwowano u 4 z 7 pacjentów. Badanie genotypowej i fenotypowej wrażliwości na inhibitory integrazy nie powiodło się u jednego pacjenta, a u innego niedostępny był wynik testu fenotypowej wrażliwości na kabotegrawir. Wartości FC w grupie pacjentów Q8W mieściły się w zakresie od 0,6 do 9,1 dla kabotegrawiru, od 0,8 do 2,2 dla dolutegrawiru i 0,8 do 1,7 dla biktegrawiru.

Na początku leczenia w grupie Q4W u żadnego pacjenta nie występowały jakiekolwiek substytucje związane z wytworzeniem oporności na rylpiwirynę lub INSTI. U jednego pacjenta występowała związana z wytworzeniem oporności na NNRTI substytucja G190Q i jednoczesny polimorfizm V189I. W punkcie czasowym SVF, u jednego pacjenta zaobserwowano wystąpienie związanych z leczeniem, odpowiedzialnych za wytworzenie oporności na rylpiwirynę mutacji K101E + M230L, a inny pacjent zachował związane z wytworzeniem oporności na NNRTI substytucje G190Q + V189I z dodatkową mutacją V179V/I. U obu pacjentów wykazano zmniejszenie wrażliwości fenotypowej na rylpiwirynę. U obu pacjentów w punkcie czasowym SVF występowały również związane z wytworzeniem oporności na INSTI mutacje Q148R + E138E/K lub N155N/H, a 1 pacjent wykazywał zmniejszoną wrażliwość na kabotegrawir. U żadnego z pacjentów nie występowała związana z wytworzeniem oporności na INSTI substytucja L74I. Wartości FC w grupie pacjentów Q4W mieściły się w zakresie od 1,8 do 4,6 dla kabotegrawiru, od 1,0 do 1,4 dla dolutegrawiru i 1,1 do 1,5 dla biktegrawiru.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Skuteczność stosowania produktu Vocabria i rylpiwiryny była oceniana w dwóch randomizowanych, wieloośrodkowych, kontrolowanych substancją czynną, prowadzonych metodą grup równoległych, otwartych badaniach równoważności (*non-inferiority*) III fazy: FLAIR (badanie 201584) i ATLAS (badanie 201585). Analizę pierwotną prowadzono po odbyciu przez wszystkich uczestników badania wizyty w 48. tygodniu leczenia lub przedwczesnego zakończenia udziału w badaniu.

Pacjenci z supresją wirusologiczną (stosujący wcześniej przez 20 tygodni schemat leczenia zawierający dolutegrawir)
W badaniu FLAIR u 629 pacjentów zakażonych HIV-1, wcześniej nie poddanych terapii przeciwretrowirusowej (ang. *antiretroviral treatment, ART*), wdrożono trwające 20 tygodni leczenie zawierające dolutegrawir, inhibitor integrazy (INSTI) (dolutegrawir/abakawir/lamiwudyna lub dolutegrawir z dwoma innymi nukleozydowymi inhibitorami odwrotnej transkryptazy, jeśli pacjenci uzyskali dodatni wynik badania na obecność HLA-B*5701). Pacjentów z supresją wirusologiczną (HIV-1 RNA <50 kopii/ml, n=566) przydzielano losowo (1:1) do grup pacjentów otrzymujących schemat leczenia z zastosowaniem produktu Vocabria i rylpiwiryny lub kontynuujących leczenie

bieżącym schematem leczenia przeciwretrowirusowego (CAR). Pacjenci przydzieleni losowo do grupy otrzymujących schemat leczenia z zastosowania produktu Vocabria i rylpiwiryny, rozpoczęli terapię od doustnych dawek wprowadzających: jednej tabletki 30 mg produktu Vocabria oraz jednej tabletki rylpiwiryny 25 mg, przyjmowanych raz na dobę przez co najmniej 4 tygodnie. Następnie wdrażano leczenie z zastosowaniem produktu Vocabria do wstrzykiwań (miesiąc 1: 600 mg w postaci wstrzyknięcia, miesiąc 2 i kolejne miesiące: 400 mg w postaci wstrzyknięcia) jednocześnie z rylpiwiryną do wstrzykiwań (miesiąc 1: 900 mg w postaci wstrzyknięcia, miesiąc 2 i kolejne miesiące 600 mg w postaci wstrzyknięcia) raz na miesiąc, przez kolejne 44 tygodnie. Badanie zostało wydłużone do 96 tygodni.

Pacjenci z supresją wirusologiczną (stabilni w trakcie wcześniejszego leczenia przeciwretrowirusowego przez co najmniej 6 miesięcy)
W badaniu ATLAS 616 pacjentów zakażonych HIV-1, stosujących wcześniej ART, z supresją wirusologiczną (HIV-1 RNA <50 kopii/ml, przez co najmniej 6 miesięcy) przydzielono losowo (1:1) do grup pacjentów otrzymujących schemat leczenia z zastosowaniem produktu Vocabria i rylpiwiryny lub kontynuujących leczenie bieżącym schematem leczenia przeciwretrowirusowego (CAR). Pacjenci przydzieleni losowo do grupy otrzymujących schemat leczenia z zastosowania produktu Vocabria i rylpiwiryny, rozpoczęli terapię od doustnych dawek wprowadzających: jednej tabletki 30 mg produktu Vocabria oraz jednej tabletki rylpiwiryny 25 mg, przyjmowanych raz na dobę przez co najmniej 4 tygodnie. Następnie wdrażano leczenie z zastosowaniem produktu Vocabria do wstrzykiwań (miesiąc 1: 600 mg w postaci wstrzyknięcia, miesiąc 2 i kolejne miesiące: 400 mg w postaci wstrzyknięcia) jednocześnie z rylpiwiryną do wstrzykiwań (miesiąc 1: 900 mg w postaci wstrzyknięcia, miesiąc 2 i kolejne miesiące 600 mg w postaci wstrzyknięcia) raz na miesiąc, przez kolejne 44 tygodnie. W badaniu ATLAS, przed losowym przydzieleniem do grup, pacjenci otrzymywali jako trzeci składnik dotychczasowej terapii lek z grupy NNRTI, PI lub INI (odpowiednio 50%, 17% i 33%); odsetki te były podobne w obu podgrupach.

Dane zbiorcze
Na początku leczenia, w analizie zbiorczej, w grupie pacjentów otrzymujących produkt Vocabria i rylpiwirynę, mediana wieku wynosiła 38 lat, 27% stanowiły kobiety, 27% należało do rasy innej niż biała, 1% było w wieku ≥ 65 lat, a u 7% liczba komórek CD4+ była mniejsza niż 350 komórek na mm^3; cechy te były podobne w obu podgrupach.

Pierwszorzędowym punktem końcowym w obu badaniach był odsetek pacjentów z mianem HIV-1 RNA w osoczu wynoszącym ≥50 kopii/ml w 48. tygodniu leczenia (algorytm oceny stanu chwilowego „*snapshot algorithm*" dla populacji ITT-E).

W analizie zbiorczej dwóch głównych badań, stosowanie produktu Vocabria jednocześnie z rylpiwiryną było równoważne (*non-inferior*) CAR pod względem odsetka pacjentów z mianem HIV-1 RNA w osoczu wynoszącym ≥50 kopii/ml (odpowiednio 1,9% i 1,7 %) w 48. tygodniu leczenia. Skorygowana różnica między metodami leczenia z zastosowaniem produktu Vocabria i rylpiwiryny a CAR (0,2; 95% CI: -1,4; 1,7) w analizie zbiorczej spełniała kryteria równoważności (*non-inferiority*) (górna granica 95% CI poniżej 4%).

Pierwszorzędowe punkty końcowe i inne wyniki z 48. tygodnia leczenia, w tym wyniki uszeregowane według czynników początkowych w badaniach FLAIR i ATLAS przedstawiono w Tabelach 4 i 5.

Tabela 4. Wyniki wirusologiczne randomizowanego leczenia w badaniach FLAIR i ATLAS w 48. tygodniu (analiza oceny stanu chwilowego, „*snapshot analysis*”)

	FLAIR		**ATLAS**		**Dane zbiorcze**	
	Vocabria + RPV N=283	**CAR N=283**	**Vocabria + RPV N=308**	**CAR N=308**	**Vocabria +RPV N=591**	**CAR N=591**
HIV-1 RNA ≥ 50 kopii/ml† (%)	6 (2,1)	7 (2,5)	5 (1,6)	3 (1,0)	11 (1,9)	10 (1,7)
Różnica między metodami leczenia % (95% CI)*	-0,4 (-2,8; 2,1)		0,7 (-1,2; 2,5)		0.2 (-1,4; 1,7)	
HIV-1 RNA <50 kopii/ml (%)	265 (93,6)	264 (93,3)	285 (92,5)	294 (95,5)	550 (93,1)	558 (94,4)
Różnica między metodami leczenia % (95% CI)*	0,4 (-3,7; 4,5)		-3,0 (-6,7; 0,7)		-1,4 (-4,1; 1,4)	
Brak danych wirusologicznych w oknie 48 tygodni (%)	12 (4,2)	12 (4,2)	18 (5,8)	11 (3,6)	30 (5,1)	23 (3,9)
Przyczyny						
Przerwanie udziału w badaniu/badanego leczenia z powodu zdarzenia niepożądanego lub zgonu (%)	8 (2,8)	2 (0,7)	11 (3,6)	5 (1,6)	19 (3,2)	7 (1,2)
Przerwanie udziału w badaniu z innych przyczyn (%)	4 (1,4)	10 (3,5)	7 (2,3)	6 (1,9)	11 (1,9)	16 (2,7)
Brak danych w oknie czasowym, ale kontynuowanie udziału w badaniu (%)	0	0	0	0	0	0

* skorygowane według początkowych czynników stratyfikacyjnych
† z uwzględnieniem pacjentów, którzy zaprzestali leczenia z uwagi na brak skuteczności, zaprzestali w momencie nieuzyskania supresji
N = liczba pacjentów w każdej z podgrup badania, CI = przedział ufności, CAR = bieżący schemat leczenia.

Tabela 5. Odsetek pacjentów z mianem HIV-1 RNA w osoczu wynoszącym ≥50 kopii/ml w 48. tygodniu leczenia według kluczowych czynników początkowych (wyniki w ocenie stanu chwilowego, „*snapshot outcomes*")

Czynniki początkowe		Dane zbiorcze z badań FLAIR i ATLAS	
		Vocabria+RPV N=591 n/N (%)	**CAR N=591 n/N (%)**
Liczba CD4+ (komórek/mm^3)	<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)
Płeć	Mężczyźni	6/429 (1,4)	9/423 (2,1)
	Kobiety	5/162 (3,1)	1/168 (0,6)
Rasa	Biała	9/430 (2,1)	7/408 (1,7)
	Czarna Pochodzenie afrykańskie / amerykańskie	2/109 (1,8)	3/133 (2,3)
	Pochodzenie azjatyckie / inne	0/52	0/48
BMI	<30 kg/m^2	6/491 (1,2)	8/488 (1,6)
	≥30 kg/m^2	5/100 (5,0)	2/103 (1,9)
Wiek (lata)	<50	9/492 (1,8)	8/466 (1,7)
	≥50	2/99 (2,0)	2/125 (1,6)
Dotychczasowe leczenie przeciwwirusowe w momencie randomizacji	PI	1/51 (2,0)	0/54
	INI	6/385 (1,6)	9/382 (2,4)
	NNRTI	4/155 (2,6)	1/155 (0,6)

BMI = wskaźnik masy ciała
PI = inhibitor proteazy
INI = inhibitor integrazy
NNRTI = nienukleozydowy inhibitor odwrotnej transkryptazy

W obu badaniach FLAIR i ATLAS, różnice między metodami leczenia w zakresie zmiennych początkowych (liczby CD4+, płci, rasy, BMI, wieku, grupy leków, z jakiej pochodził trzeci składnik ich dotychczasowej terapii przeciwretrowirusowej) były porównywalne.

Po 96 tygodniach badania FLAIR
W badaniu FLAIR wyniki uzyskane w 96. tygodniu leczenia pozostały zgodne z wynikami z 48. tygodnia leczenia. Odsetek pacjentów z mianem HIV-1 RNA w osoczu ≥50 kopii/ml w grupie stosujących produkt Vocabria z rylpiwiryną (n=283) i CAR (n=283) wynosił odpowiednio 3,2% i 3,2% (skorygowana różnica między metodami leczenia z zastosowaniem produktu Vocabria i rylpiwiryny a CAR [0,0; 95% CI: -2,9; 2,9]). Odsetek pacjentów z mianem HIV-1 RNA w osoczu <50 kopii/ml w grupie stosujących produkt Vocabria z rylpiwiryną i CAR wynosił odpowiednio 87% i 89% (skorygowana różnica między metodami leczenia z zastosowaniem produktu Vocabria i rylpiwiryny a CAR [-2,8; 95% CI: -8,2; 2.5]).

Po 124 tygodniach badania FLAIR, leczenie z bezpośrednim zastosowaniem wstrzyknięć w porównaniu do doustnego leczenia wprowadzającego
Po 124 tygodniach badania FLAIR przeprowadzono ocenę bezpieczeństwa i skuteczności stosowania u pacjentów mających w fazie rozszerzenia badania zmienić leczenie (w tygodniu 100) ze schematu skojarzonego z zastosowaniem abakawiru, dolutegrawiru i lamiwudyny na leczenie skojarzone z zastosowaniem produktu Vocabria i rylpiwiryny. Pacjentom zaproponowano zmianę terapii z opcjonalnym wdrożeniem doustnego leczenia wprowadzającego lub bez, tworząc w ten sposób grupę z doustnym leczeniem wprowadzającym (OLI, n=121) i grupę leczenia z bezpośrednim

zastosowaniem wstrzyknięć (DTI, n=111).

Po 124 tygodniach badania, odsetek pacjentów z mianem HIV-1 RNA ≥50 kopii/ml wynosił 0,8% i 0,9% odpowiednio dla grupy z doustnym leczeniem wprowadzającym i grupy leczenia z bezpośrednim zastosowaniem wstrzyknięć. Wartości odsetka supresji wirusologicznej (miano HIV-1 RNA <50 kopii/ml) były podobne w grupie OLI (93,4%) i w grupie DTI (99,1%).

Dawkowanie raz na dwa miesiące
Pacjenci z supresją wirusologiczną (stabilni w trakcie wcześniejszego leczenia przeciwretrowirusowego przez co najmniej 6 miesięcy)
Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktu Vocabria do wstrzykiwań raz na dwa miesiące oceniano w jednym randomizowanym, wielośrodkowym, prowadzonym metodą prób równoległych, otwartym badaniu równoważności (*non-inferiority*) fazy IIIb ATLAS-2M (207966). Analizę pierwotną prowadzono po odbyciu przez wszystkich uczestników badania wizyty w 48. tygodniu leczenia lub przedwczesnego zakończenia udziału w badaniu.
W badaniu ATLAS-2M 1045 pacjentów zakażonych HIV-1, leczonych wcześniej ART, z supresją wirusologiczną zostało losowo przydzielonych (1:1) do grup pacjentów otrzymujących schemat leczenia z zastosowaniem produktu Vocabria i rylpiwiryny do wstrzykiwań podawanymi raz na dwa miesiące lub raz na miesiąc. Pacjenci stosujący początkowo leczenie nie zawierające kabotegrawiru i rylpiwiryny otrzymali doustne leczenie wprowadzające, składające się z jednej tabletki 30 mg kabotegrawiru i jednej tabletki 25 mg rylpiwiryny przyjmowanych raz na dobę przez co najmniej 4 tygodnie. Pacjenci losowo przydzieleni do grupy stosującej raz na miesiąc produktu Vocabria do wstrzykiwań (miesiąc 1: 600 mg w postaci wstrzyknięcia, miesiąc 2 i kolejne miesiące: 400 mg w postaci wstrzyknięcia) i rylpiwirynę do wstrzykiwań (miesiąc 1: 900 mg w postaci wstrzyknięcia, miesiąc 2 i kolejne miesiące: 600 mg w postaci wstrzyknięcia) otrzymywali leczenie przez kolejne 44 tygodnie. Pacjenci losowo przydzieleni do grupy stosującej raz na dwa miesiące produkt Vocabria do wstrzykiwań (600 mg w postaci wstrzyknięcia w miesiącach 1, 2, 4, a następnie raz na dwa miesiące) i rylpiwirynę do wstrzykiwań (900 mg w postaci wstrzyknięcia w miesiącach 1, 2, 4, a następnie raz na dwa miesiące) otrzymywali leczenie przez kolejne 44 tygodnie. Przed losowym przydzieleniem do grup pacjenci otrzymywali produkt Vocabria i rylpiwirynę przez 0 tygodni, 1 do 24 tygodni i > 24 tygodnie (odpowiednio 63%, 13% i 24% pacjentów).

Na początku leczenia mediana wieku wynosiła 42 lata, 27% stanowiły kobiety, 27% należało do rasy innej niż biała, 4% było w wieku ≥ 65 lat, a u 6% liczba komórek CD4+ była mniejsza niż 350 komórek na mm^3; cechy te były podobne w obu podgrupach.
Pierwszorzędowym punktem końcowym w badaniu ATLAS-2M był odsetek pacjentów z mianem HIV-1 RNA w osoczu wynoszącym ≥50 kopii/ml w 48. tygodniu leczenia (algorytm oceny stanu chwilowego „*snapshot algorithm*” dla populacji ITT-E).

W badaniu ATLAS-2M, stosowanie produktu Vocabria i rylpiwiryny raz na dwa miesiące było równoważne (*non-inferior*) stosowaniu produktu Vocabria i rylpiwiryny raz na miesiąc, co wykazano na podstawie odsetka pacjentów z mianem HIV-1 RNA w osoczu ≥50 kopii/ml (odpowiednio 1,7% i 1,0%) w 48. tygodniu leczenia. Skorygowana różnica między metodami leczenia z zastosowaniem produktu Vocabria i rylpiwiryny podawanymi raz na dwa miesiące, a podawanymi raz na miesiąc (0.8; 95% CI: -0,6; 2,2) spełniała kryteria równoważności (*non-inferiority*, górna granica 95% CI poniżej 4%).

Tabela 6. Wyniki wirusologiczne randomizowanego leczenia w badaniu ATLAS-2M w 48. tygodniu (analiza oceny stanu chwilowego, „*snapshot analysis*”)

	Dawkowanie raz na 2 miesiące (Q8W)	**Dawkowanie raz na miesiąc (Q4W)**
	N=522 (%)	**N=523 (%)**
HIV-1 RNA ≥50 kopii/ml† (%)	9 (1,7)	5 (1,0)
Różnica między metodami leczenia % (95% CI)*	0,8 (-0,6; 2,2)	
HIV-1 RNA <50 kopii/ml (%)	492 (94,3)	489 (93,5)
Różnica między metodami leczenia % (95% CI)*	0,8 (-2,1; 3,7)	
Brak danych wirusologicznych w oknie 48 tygodni (%)	21 (4,0)	29 (5,5)
Przyczyny:		
Przerwanie udziału w badaniu/badanego leczenia z powodu zdarzenia niepożądanego lub zgonu (%)	9 (1,7)	13 (2,5)
Przerwanie udziału w badaniu z innych przyczyn (%)	12 (2,3)	16 (3,1)
Brak danych w oknie czasowym, ale kontynuowanie udziału w badaniu (%)	0	0

* skorygowane według początkowych czynników stratyfikacyjnych
† z uwzględnieniem pacjentów, którzy zaprzestali leczenia z uwagi na brak skuteczności, zaprzestali w momencie nieuzyskania supresji
N = liczba pacjentów w każdej z podgrup badania, CI = przedział ufności, CAR = bieżący schemat leczenia.

Tabela 7. Odsetek pacjentów z mianem HIV-1 RNA w osoczu wynoszącym ≥50 kopii/ml w 48. tygodniu leczenia według czynników początkowych (wyniki w ocenie stanu chwilowego, „*snapshot outcomes*")

Czynniki początkowe		Liczba pacjentów z HIV-1 RNA ≥50 kopii/ml / liczba wszystkich ocenianych pacjentów (%)	
		Dawkowanie raz na 2 miesiące (Q8W)	Dawkowanie raz na miesiąc (Q4W)
Początkowa liczba CD4+ (komórek/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)
Płeć	Mężczyźni	4/385 (1,0)	5/380 (1,3)
	Kobiety	5/137 (3,5)	0/143
Rasa	Biała	5/370 (1,4)	5/393 (1,3)
	Inna niż biała	4/152 (2,6)	0/130
	Czarna/ Afroamerykańska	4/101 (4,0)	0/ 90
	Inna niż czarna/ Afroamerykańska	5/421 (1,2)	5/421 (1,2)
BMI	<30 kg/m^2	3/409 (0,7)	3/425 (0,7)
	≥30 kg/m^2	6/113 (5,3)	2/98 (2,0)
Wiek (lata)	<35	4/137 (2,9)	1/145 (0,7)
	35 do <50	3/242 (1,2)	2/239 (0,8)
	≥50	2/143 (1,4)	2/139 (1,4)
Wcześniejsza ekspozycja na CAB/RPV	Brak	5/327 (1,5)	5/327 (1,5)
	1-24 tygodnie	3/69 (4,3)	0/68
	>24 tygodni	1/126 (0,8)	0/128

BMI = wskaźnik masy ciała

W badaniu ATLAS-2M różnice między metodami leczenia w osiągnięciu pierwszorzędowego punktu końcowego w zakresie zmiennych początkowych (liczby limfocytów CD4+, płci, rasy, BMI, wieku i wcześniejszej ekspozycji na kabotegrawir i rylpiwirynę) nie były istotne klinicznie.

Wyniki badań skuteczności w 96. tygodniu badania są zgodne z wynikami pierwszorzędowego punktu końcowego w 48. tygodniu badania. Produkt Vocabria do wstrzykiwań, w skojarzeniu z rylpiwiryną do wstrzykiwań, podawany raz na 2 miesiące był równoważny (ang. *non-inferior*) zastosowaniu produktu Vocabria do wstrzykiwań, w skojarzeniu z rylpiwiryną do wstrzykiwań, podawanego co miesiąc. Odsetki pacjentów, u których miano HIV-1 RNA w osoczu wynosiło ≥50 kopii/ml w 96. tygodniu badania w przypadku stosowania produktu Vocabria w skojarzeniu z rylpiwiryną raz na 2miesiące (n=522) i produktu Vocabria w skojarzeniu z rylpiwiryną podawanych raz na miesiąc (n=523) wynosiły odpowiednio 2,1% i 1,1% (skorygowana różnica między metodami leczenia z

zastosowaniem produktu Vocabria i rylpiwiryny raz na 2 miesiące i raz na miesiąc [1,0; 95% CI: -0,6,2,5]). Odsetki pacjentów, u których miano HIV-1 RNA w osoczu wynosiło <50 kopii/ml w 96. tygodniu badania w przypadku stosowania produktu Vocabria w skojarzeniu z rylpiwiryną raz na 2 miesiące i produktu Vocabria w skojarzeniu z rylpiwiryną podawanych raz na miesiąc wynosiły odpowiednio 91% i 90,2% (skorygowana różnica między metodami leczenia z zastosowaniem produktu Vocabria i rylpiwiryny raz na 2 miesiące i raz na miesiąc [0,8; 95% CI: -2,8, 4,3]).

Wyniki badań skuteczności w 152. tygodniu badania są zgodne z wynikami pierwszorzędowego punktu końcowego w 48. tygodniu i w 96. tygodniu badania. Produkt Vocabria do wstrzykiwań, w skojarzeniu z rylpiwiryną do wstrzykiwań, podawany raz na 2 miesiące był równoważny (ang. non-inferior) zastosowaniu produktu Vocabria do wstrzykiwań, w skojarzeniu z rylpiwiryną do wstrzykiwań, podawanego co miesiąc. W analizie ITT (ang. *intention-to-treat*) odsetki pacjentów, u których miano HIV-1 RNA w osoczu wynosiło ≥50 kopii/ml w 152. tygodniu badania w przypadku stosowania produktu Vocabria w skojarzeniu z rylpiwiryną raz na 2 miesiące (n=522) i produktu Vocabria w skojarzeniu z rylpiwiryną podawanych raz na miesiąc (n=523) wynosiły odpowiednio 2,7% i 1,0% (skorygowana różnica między metodami leczenia z zastosowaniem produktu Vocabria i rylpiwiryny raz na 2 miesiące i raz na miesiąc [1,7; 95% CI: 0,1, 3,3]). W analizie ITT odsetki pacjentów, u których miano HIV-1 RNA w osoczu wynosiło <50 kopii/ml w 152. tygodniu badania w przypadku stosowania produktu Vocabria w skojarzeniu z rylpiwiryną raz na 2 miesiące i produktu Vocabria w skojarzeniu z rylpiwiryną podawanych raz na miesiąc wynosiły odpowiednio 87,0% i 86,0% (skorygowana różnica między metodami leczenia z zastosowaniem produktu Vocabria i rylpiwiryny raz na 2 miesiące i raz na miesiąc [1,5; 95% CI: -2,6;5,6]).

Analiza post-hoc
W wieloczynnikowej analizie zbiorczej danych z badań fazy 3 (ATLAS przez 96 tygodni, FLAIR przez 124 tygodnie i ATLAS-2M przez 152 tygodnie), oceniano wpływ różnych czynników na ryzyko wystąpienina potwierdzonego niepowodzenia wirusologicznego (CVF). W analizie czynników początkowych (ang. *baseline factors analysis, BFA*) oceniano wpływ początkowej charakterystyki wirusologicznej, cech uczestników oraz stosowanego schematu dawkowania. Wieloczynnikowa analiza danych (ang. *Multivariable analysis, MVA*) obejmowała czynniki początkowe i uwzględniła przewidywane stężenia leków w osoczu po rozpoczęciu badania w momencie potwierdzonego niepowodzenia wirusologicznego (CVF), przy użyciu modelowania regresyjnego z procedurą doboru zmiennych. Na podstawie 4 291 pacjento-lat, nieskorygowany wskaźnik wystąpienia CVF wynosił 0,54 na 100 pacjento-lat. Zgłoszono 23 przypadki CVF (1,4% z 1 651 pacjentów biorących udział w tych badaniach).

Analiza BFA wykazała, że obecność mutacji związanych z wytworzeniem oporności na rylpiwirynę (współczynnik częstości występowania IRR (ang. *incidence rate ratio, IRR*) = 21,65, p<0,0001), podtyp wirusa HIV-1 A6/A1 (IRR = 12,87, p<0,0001) i wskaźnik masy ciała (BMI) (IRR = 1,09 na 1 jednostkę wzrostu; p = 0,04; IRR = 3,97 dla≥30 kg/m^2, p = 0,01), były związane z CVF. Inne zmienne takie jak dawkowanie w grupach Q4W lub Q8W, płeć żeńska, lub obecność mutacji związanych z opornością na kabotegrawir/inhibitory integrazy nie miały istotnego związku z CVF. Jednoczesne występowanie co najmniej dwóch głównych czynników początkowych było związane ze zwiększeniem ryzyka CVF: mutacje związane z wytworzeniem oporności na rylpiwirynę, podtyp A6/A1 HIV-1 lub BMI ≥30 kg/m^2 (patrz tabela 8).

Tabela 8. Wyniki wirusologiczne z uwzględnieniem obecności kluczowych czynników początkowych: mutacji związanych z wytworzeniem oporności na rylpiwirynę, podtypu A6/A1[1] i BMI ≥30 kg/m^2

Czynniki początkowe (liczba)	Powodzenie wirusologiczne (%)[2]	Potwierdzone niepowodzenie wirusologiczne (%)[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]
SUMA (95% przedział ufności)	1231/1431 (86,0) (84,1%; 87,8%)	23/1431 (1,6)[6] 1,0%; 2,4%)

[1] Klasyfikacja podtypów HIV-1 A1 lub A6 na podstawie Los Alamos National Library panel from HIV Sequence database (czerwiec 2020)
[2] HIV RNA <50 kopii/ml, na podstawie zdefiniowanego przez FDA algorytmu oceny stanu chwilowego „*snapshot algorithm*" w 48. tygodniu badania ATLAS, 124. tygodniu badania FLAIR, 152. tygodniu badania ATLAS-2M.
[3] Definiowane jako dwa kolejne wyniki HIV RNA ≥200 kopii/ml.
[4] Wartość predykcyjna dodatnia (ang. *positive predictive value, PPV*) <1%; wartość predykcyjna ujemna (ang. *negative predictive value, NPV*) 98,5%; czułość 34,8%; swoistość 71,9%
[5] PPV 19,3%; NPV 99,1%; czułość 47,8%; swoistość 96,7%
[6] Zestaw danych analitycznych, w których nie brakuje danych dotyczących czynników początkowych (z łącznej liczby 1 651 pacjentów).

U pacjentów z co najmniej dwoma z tych czynników ryzyka odsetek pacjentów z CVF był wyższy niż obserwowany u pacjentów bez lub z jednym czynnikiem ryzyka, przy czym CVF zidentyfikowano u 6/24 pacjentów [25,0%, 95%CI (9,8%, 46,7%)] leczonych według schematu dawkowania raz na 2 miesiące i 5/33 pacjentów [15,2%, 95% CI (5,1%, 31,9%)] leczonych według schematu dawkowania raz na miesiąc.

Dodatkowa terapia doustna z użyciem innego schematu ART
Do retrospektywnej analizy zbiorczych danych z 3 badań klinicznych (FLAIR, ATLAS-2M i LATTE-2/study 200056), włączono 29 pacjentów, którzy poczas przerwy w leczeniu produktami długodziałającymi Vocabria oraz rylpiwiryna, w postaci wstrzyknięć domięśniowych, otrzymywali dodatkową terapię doustną, z zastosowaniem schematu innego niż Vocabria z rylpiwiryną w tabletkach. Mediana czasu trwania wyniosła 59 dni (25-ty i 75-ty percentyl 53-135). Mediana wieku wynosiła 32 lata, 14% pacjentów stanowiły kobiety, 31% pacjentów było rasy innej niż biała, 97% otrzymywało schemat leczenia oparty na inhibitorach integrazy (INI) jako alternatywną dodatkową terapię doustną, 41% otrzymywało NNRTI jako składnik dodatkowej terapii doustnej (w tym rylpiwirynę w 11 na 12 przypadków), a 62% otrzymywało NRTI. Trzech pacjentów wycofało się z udziału w badaniu podczas dodatkowej terapii doustnej lub krótko po jej rozpoczęciu z powodów niezwiązanych z bezpieczeństwem. U większości pacjentów (≥ 96%) miano HIV-1 RNA utrzymało się na poziomie zapewniającym supresję wirusologiczną (HIV-1 RNA w osoczu <50 kopii/ml). Podczas leczenia z zastosowaniem dodatkowej terapii doustnej z użyciem alternatywnego schematu doustnego i w okresie po zastosowaniu alternatywnej dodatkowej terapii doustnej (do otrzymania 2 kolejnych wstrzyknięć produktów Vocabria oraz rylpiwiryna podanych po okresie dodatkowej terapii doustnej) nie zaobserwowano przypadków CVF (HIV-1 RNA w osoczu ≥200 kopii/ml).

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Vocabria w postaci tabletek w jednej lub kilku podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu zakażenia HIV-1.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Farmakokinetyka kabotegrawiru jest podobna u osób zdrowych i u pacjentów zakażonych HIV. Zmienność PK kabotegrawiru jest umiarkowana. W badaniu I fazy u zdrowych ochotników, międzyosobnicze wartości CVb% dla AUC, C_{max} i C_{tau} mieściły się w zakresie od 26% do 34% u zdrowych ochotników i w zakresie 28% do 56% u pacjentów zakażonych HIV-1 biorących udział w badaniu. Zmienność wewnątrzosobnicza (CVw%) jest mniejsza od zmienności pomiędzy pacjentami.

Tabela 9. Parametry farmakokinetyczne po podaniu kabotegrawiru raz na dobę w postaci doustnej

Etap dawkowania	Schemat dawkowania	Średnia geometryczna (5.; 95. percentyl)[a]		
		$AUC_{(0\text{-}tau)}$[b] (µg•h/ml)	C_{max} (µg/ml)	C_{tau} (µg/ml)
Doustne leczenie wprowadzające[c]	30 mg raz na dobę	145 (93,5; 224)	8,0 (5,3; 11,9)	4,6 (2,8; 7,5)

[a] Wartości parametrów farmakokinetycznych na podstawie zebranych w badaniach FLAIR i ATLAS jednostkowych oszacowań post-hoc z populacyjnych modelu PK kabotegrawiru (n = 581).
[b] tau oznacza przerwę między dawkami: 24 godziny dla podania doustnego.
[c] Wartości farmakokinetyczne doustnego leczenia wprowadzającego w stanie stacjonarnym.

Wchłanianie

Kabotegrawir szybko wchłania się po podaniu doustnym, z medianą T_{max} wynoszącą 3 godziny po podaniu dawki w postaci tabletki. Przy podawaniu raz na dobę, farmakokinetyczny stan stacjonarny osiągany jest w czasie do 7 dni.
Kabotegrawir może być przyjmowany z jedzeniem lub bez jedzenia. Pokarm zwiększał wchłanianie kabotegrawiru. Biodostępność kabotegrawiru nie zależy od składu pokarmu: posiłki o dużej zawartości tłuszczu powodowały zwiększenie wartości $AUC_{(0\text{-}\infty)}$ kabotegrawiru o 14% zwiększenie wartości C_{max} o 14% w porównaniu do stanu na czczo. Zwiększenie tych wartości nie było istotne klinicznie.
Całkowita biodostępność kabotegrawiru nie została ustalona.

Dystrybucja

Na podstawie danych *in vitro*, kabotegrawir silnie wiąże się (>99%) z białkami osocza ludzkiego. Po podaniu tabletek doustnych, uśredniona pozorna objętość dystrybucji po podaniu doustnym (Vz/F) w osoczu wynosiła 12,3 l. U ludzi szacowana wartość Vc/F wynosiła 5,27 l, a Vp/F wynosiła 2,43 l. Te szacunkowe dane dotyczące objętości dystrybucji, przy założeniu dużej biodostępności, wskazują na dystrybucję pewnej ilości kabotegrawiru do przestrzeni zewnątrzkomórkowej.

Kabotegrawir jest obecny w żeńskim i męskim układzie płciowym. Po 4, 8 i 12 tygodniach od podania pojedynczej dawki 400 mg w postaci wstrzyknięcia domięśniowego, wartości środkowe współczynnika dystrybucji osocze/ tkanki w szyjce macicy i pochwie mieściły się w zakresie od 0,16 do 0,28, a wartości środkowe współczynnika dystrybucji osocze/ tkanki w odbytnicy były ≤0,08. Kabotegrawir jest obecny w płynie mózgowo-rdzeniowym (ang. *cerebrospinal fluid, CSF*). U pacjentów zakażonych HIV stosujących schemat leczenia zawierający kabotegrawir do wstrzykiwań i rylpiwirynę do wstrzykiwań, stosunek stężeń kabotegrawiru w CSF i w osoczu [mediana (zakres)] (n=16) wynosił 0,003 (zakres: 0,002 do 0,004) tydzień po podaniu kabotegrawiru o długim działaniu (Q4W lub Q8W) w postaci wstrzyknięć. W konsekwencji osiągnięcia terapeutycznego stężenia kabotegrawiru w CSF, miano HIV-1 RNA (n=16) w CSF wynosiło <50 kopii/ml u 100% i <2 kopii/ml u 15/16 (94%) pacjentów. W tym samym punkcie czasowym, miano HIV-1 RNA (n=18) w osoczu wynosiło <50 kopii/ml u 100% i <2 kopii/ml u 12/18 (66,7%) pacjentów.

W warunkach *in vitro* kabotegrawir nie był substratem polipeptydu transportującego aniony organiczne (ang. *organic anion transporting polypeptide, OATP*) 1B1, OATP2B1, OATP1B3 lub białka transportującego kationy organiczne (ang. *organic cation transporter, OCT1*).

Metabolizm

Kabotegrawir jest metabolizowany głownie przez UGT1A1 z niewielkim udziałem UGT1A9. Kabotegrawir jest głównym związkiem obecnym w osoczu, stanowiącym > 90% całkowitego obecnego w osoczu izotopu węgla ^{14}C. Po podaniu doustnym u ludzi, kabotegrawir jest eliminowany

na drodze metabolizmu; kabotegrawir w postaci niezmienionej jest wydalany przez nerki w niewielkim stopniu (<1% przyjętej dawki). Czterdzieści siedem procent całkowitej dawki doustnej kabotegrawiru jest wydalane z kałem w postaci niezmienionej. Nie wiadomo, czy całość, czy część tej ilości stanowi niewchłonięty lek lub wydzielany z żółcią koniugat glukuronidowy, który ulega później rozkładowi w świetle jelita do związku macierzystego. Obecność kabotegrawiru stwierdzano w próbkach żółci pobranych w dwunastnicy. Metabolit glukuronidowy był również obecny w niektórych, ale nie wszystkich, próbkach żółci pobranych w dwunastnicy. Dwadzieścia siedem procent całkowitej dawki doustnej wydzielane jest z moczem, przede wszystkim jako metabolit glukuronidowy (75% radioaktywności moczu, 20% dawki całkowitej).

Kabotegrawir nie jest klinicznie istotnym inhibitorem następujących enzymów i białek transportujących: CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4, UGT1A1, UGT1A3, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9, UGT2B4, UGT2B7, UGT2B15 i UGT2B17, P-gp, BCRP, pompy soli kwasów żółciowych (ang. *bile salt export pump (BSEP*)), OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3, nośników usuwania wielu leków i toksyn (ang. *multidrug and toxin extrusion transporter, MATE*) 1, MATE 2-K, białek oporności wielolekowej (ang. *multidrug resistance protein, MRP*) 2 lub MRP4.

Eliminacja

Średni okres półtrwania kabotegrawiru w fazie eliminacji wynosi 41 godzin, a pozorny klirens (CL/F) wynosi 0,21 l na godzinę.

Polimorfizm

W metaanalizie badań z udziałem zdrowych ochotników i pacjentów zakażonych HIV, u pacjentów z genotypem UGT1A1 odpowiedzialnym za słaby metabolizmem kabotegrawiru, zaobserwowano 1,3-krotne do 1,5-krotnego zwiększenie wartości AUC, C_{max}, C_{tau} kabotegrawiru w stanie stacjonarnym w porównaniu do pacjentów z genotypami związanymi z prawidłowym metabolizmem za pośrednictwem UGT1A1. Różnice te nie są uznawane za istotne klinicznie. Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów z polimorfizmem UGT1A1.

Szczególne grupy pacjentów

Płeć
Populacyjne analizy farmakokinetyczne wykazały brak istotnego klinicznie wpływu płci na ekspozycję na kabotegrawir, dlatego nie jest konieczne dostosowanie dawki w zależności od płci.

Rasa
Populacyjne analizy farmakokinetyczne wykazały brak istotnego klinicznie wpływu rasy na ekspozycję na kabotegrawir, dlatego nie jest konieczne dostosowanie dawki w zależności od rasy.

Wskaźnik masy ciała (BMI)
Populacyjne analizy farmakokinetyczne wykazały brak istotnego klinicznie wpływu BMI na ekspozycję na kabotegrawir, dlatego nie jest konieczne dostosowanie dawki w zależności od BMI.

Pacjenci w podeszłym wieku
Populacyjne analizy farmakokinetyczne kabotegrawiru wykazały brak istotnego klinicznie wpływu wieku na ekspozycję na kabotegrawir. Dane farmakokinetyczne dotyczące zastosowania kabotegrawiru u pacjentów w wieku >65 lat są ograniczone.

Zaburzenia czynności nerek
Nie zaobserwowano istotnych klinicznie różnic w farmakokinetyce pomiędzy pacjentami z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (CrCL <30 ml/min i nie dializowanych) i zdrowymi ochotnikami z grupy kontrolnej. Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów z łagodnymi, umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (nie dializowanych). Nie badano zastosowania kabotegrawiru u pacjentów dializowanych.

Zaburzenia czynności wątroby
Nie zaobserwowano istotnych klinicznie różnic w farmakokinetyce pomiędzy pacjentami z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby i zdrowymi ochotnikami z grupy kontrolnej. Nie jest konieczne dostosowanie dawki u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa A lub B w skali Childa-Pugha). Nie badano wpływu ciężkich zaburzeń czynności wątroby (klasa C w skali Childa-Pugha) na farmakokinetykę kabotegrawiru.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Rakotwórczość lub mutageneza

Kabotegrawir nie wykazywał działania mutagennego lub klastogennego w badaniach *in vitro* u bakterii i w kulturach komórkowych ssaków oraz w teście mikrojądrowym *in vivo* u gryzoni. Kabotegrawir nie wykazywał działania kancerogennego w badaniach długoterminowych u myszy i szczurów.

Działanie toksyczne na rozród

Nie zaobserwowano wpływu kabotegrawiru podawanego doustnie w dawkach do 1000 mg/kg mc. na dobę (>20-krotność ekspozycji po zastosowaniu maksymalnej zalecanej dawki u ludzi) na płodność samców ani samic szczurów.

W badaniu nad rozwojem zarodka i płodu nie zaobserwowano niekorzystnego wpływu na rozwój po podaniu kabotegrawiru ciężarnym królikom w doustnej dawce toksycznej dla matek 2000 mg/kg mc. na dobę (0,66-krotność ekspozycji u ludzi po zastosowaniu maksymalnej zalecanej dawki u ludzi [ang. *maximum recommended human dose, MHRD*]) lub ciężarnym szczurom w dawce do 1000 mg/kg mc. na dobę (>30-krotność ekspozycji u ludzi po zastosowaniu MRHD). U szczurów, po zastosowaniu dawek 1000 mg/kg mc. na dobę, zaobserwowano zmiany we wzroście płodu (zmniejszenie masy ciała). Badania u szczurów wykazały, że kabotegrawir przenika przez łożysko i można go wykryć w tkankach płodu.

W badaniach przed- i pourodzeniowych u szczurów kabotegrawir w dawce 1000 mg/kg mc. na dobę (>30-krotność ekspozycji u ludzi po zastosowaniu MHRD) w powtarzalny sposób powodował opóźnienie rozpoczęcia akcji porodowej, zwiększenie liczby poronień i śmiertelności noworodków. Zastosowanie mniejszej dawki kabotegrawiru 5 mg/kg mc. na dobę (około 10-kotność ekspozycji u ludzi po zastosowaniu MRHD) nie było związane z opóźnieniem akcji porodowej i śmiertelnością noworodków. W badaniach u królików i szczurów nie zaobserwowano wpływu na przeżywalność, gdy ciążę rozwiązywano poprzez cesarskie cięcie. Biorąc pod uwagę stosunek ekspozycji, znaczenie u ludzi jest nieznane.

Toksyczność po podaniu wielokrotnym

Wpływ długotrwałego, codziennego podawania dużych dawek kabotegrawiru oceniano w badaniach toksyczności po wielokrotnym podaniu doustnym u szczurów (26 tygodni) oraz u małp (39 tygodni). Nie zaobserwowano działań niepożądanych związanych z leczeniem u szczurów i małp po doustnym podaniu kabotegrawiru w dawkach odpowiednio do 1000 mg/kg mc. na dobę lub 500 mg/kg mc. na dobę.

W trwających 14 dni i 28 dni badaniach toksyczności u małp zaobserwowano zaburzenia dotyczące żołądka i jelit (utratę masy ciała, wymioty, luźne stolce i umiarkowane i ciężkie odwodnienie), które były rezultatem miejscowego podania leku i nie wynikały z toksycznego wpływu na ustrój.

W trwającym 3 miesiące badaniu u szczurów, po podawaniu kabotegrawiru raz na miesiąc w postaci wstrzyknięcia podskórnego (do 100 mg/kg mc. na dawkę); raz na miesiąc w postaci wstrzyknięcia domięśniowego (do 75 mg/kg mc. na dawkę) lub raz na tydzień w postaci wstrzyknięcia podskórnego (100 mg/kg mc. na dawkę), nie zaobserwowano działań niepożądanych i toksycznego wpływu na

poszczególne organy (ekspozycje będące >30-krotnością ekspozycji u ludzi po zastosowaniu MRHD wynoszącą 400 mg w postaci wstrzyknięcia domięśniowego).

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki

Laktoza jednowodna
Celuloza mikrokrystaliczna (E460)
Hypromeloza (E464)
Karboksymetyloskrobia sodowa
Magnezu stearynian

Otoczka tabletki

Hypromeloza (E464)
Tytanu dwutlenek (E171)
Makrogol (E1521)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Białe butelki z HDPE (polietylenu o dużej gęstości) zamykane zakrętkami z polipropylenu, z zabezpieczeniem przed dziećmi, z zamknięciem zgrzewanym indukcyjnie z warstwą polietylenu. Każda butelka zawiera 30 tabletek powlekanych.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(-Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/20/1481/001

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 17 grudnia 2020.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków http://www.ema.europa.eu.

ANEKS II

A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

A. WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórców odpowiedzialnych za zwolnienie serii

Zawiesina do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu
GlaxoSmithKline Manufacturing SpA
Strada Provinciale Asolana, 90
San Polo di Torrile
Parma, 43056
Włochy

Tabletki powlekane
Glaxo Wellcome, S.A.
Avda. Extremadura, 3
Aranda De Duero
Burgos 09400
Hiszpania

Wydrukowana ulotka dla pacjenta musi zawierać nazwę i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie danej serii produktu leczniczego.

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania tego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:
- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku

uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

- **Dodatkowe działania w celu minimalizacji ryzyka**

- **Zobowiązania do wypełnienia po wprowadzeniu do obrotu**

Podmiot odpowiedzialny wykona, zgodnie z określonym harmonogramem, następujące czynności:

Opis	**Termin**
Podmiot odpowiedzialny przeprowadzi prospektywne badanie kohortowe (badanie COMBINE-2) w celu zebrania danych do oceny skuteczności klinicznej, współpracy lekarza z pacjentem, trwałości działania przeciwretrowirusowego i zaprzestawania leczenia po rozpoczęciu długodziałającej terapii z zastosowaniem kabotegrawiru i rylpiwiryny. W badaniu monitorowana będzie również oporność i odpowiedź na kolejne terapie przeciwretrowirusowe wdrożone u pacjentów, u których dokona się zmiany leczenia z długodziałającego schematu z zastosowaniem kabotegrawiru i rylpiwiryny na inny schemat leczenia. Podmiot odpowiedzialny przedstawi cząstkowe wyniki badania w cyklu rocznym i wyniki końcowe do września 2026.	Wrzesień 2026
Podmiot odpowiedzialny przeprowadzi pięcioletnie badania nad stosowaniem leku w rzeczywistej praktyce klinicznej (ang. *real-world drug utilisation study, DUS*). To kohortowe badanie obserwacyjne ma na celu lepsze zrozumienie specyfiki populacji pacjentów stosujących schematy leczenia zawierające kabotegrawir i (lub) rylpiwirynę w długodziałających wstrzyknięciach w rutynowej praktyce klinicznej. W badaniu dokona się oceny wzorów zastosowania, współpracy pomiędzy lekarzem a pacjentem i skuteczności tych schematów leczenia po wprowadzeniu do obrotu; monitorowane będą przypadki wystąpienia oporności u pacjentów z niepowodzeniem wirusologicznym, u których dostępne będą wyniki badań oporności. Podmiot odpowiedzialny przedstawi cząstkowe wyniki badania w cyklu rocznym i wyniki końcowe do września 2026.	Wrzesień 2026

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO TEKTUROWE – 400 mg ZAWIESINY DO WSTRZYKIWAŃ

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Vocabria 400 mg zawiesina do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu
kabotegrawir

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda fiolka zawiera 400 mg kabotegrawiru.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Pozostałe składniki: mannitol, polisorbat 20, makrogol i woda do wstrzykiwań.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Zawiesina do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu
Zawartość: 1 fiolka
1 łącznik do fiolki
1 strzykawka
1 igła do wstrzykiwań

2 ml

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Otworzyć tutaj
Do podawania domięśniowego

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie zamrażać

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/20/1481/002

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille'a

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIU POŚREDNIM

KARTA - ZAWIESINA DO WSTRZYKIWAŃ 400 mg

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Vocabria 400 mg zawiesina do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu
kabotegrawir

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

2 ml

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Przed przygotowaniem leku Vocabria do podania należy zapoznać się z instrukcją.
Podanie domięśniowe.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

13. NUMER SERII

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH

ETYKIETA FIOLKI – 400 mg ZAWIESINY DO WSTRZYKIWAŃ

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Vocabria 400 mg zawiesina do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu
kabotegrawir
IM

1. SPOSÓB PODAWANIA

2. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

3. NUMER SERII

Lot

4. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY JEDNOSTEK

2 ml

5. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO TEKTUROWE – 600 mg ZAWIESINY DO WSTRZYKIWAŃ

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Vocabria 600 mg zawiesina do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu
kabotegrawir

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda fiolka zawiera 600 mg kabotegrawiru.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Pozostałe składniki: mannitol, polisorbat 20, makrogol i woda do wstrzykiwań.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Zawiesina do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu
Zawartość: 1 fiolka
1 łącznik do fiolki
1 strzykawka
1 igła do wstrzykiwań

3 ml

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Otworzyć tutaj
Do podawania domięśniowego

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie zamrażać

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/20/1481/003

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille'a

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIU POŚREDNIM

KARTA – ZAWIESINA DO WSTRZYKIWAŃ 600 mg

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Vocabria 600 mg zawiesina do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu
kabotegrawir

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

3 ml

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Przed przygotowaniem leku Vocabria do podania należy zapoznać się z instrukcją.
Do podawania domięśniowego.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

13. NUMER SERII

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH

ETYKIETA FIOLKI – 600 mg ZAWIESINY DO WSTRZYKIWAŃ

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Vocabria 600 mg zawiesina do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu
kabotegrawir
IM

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY JEDNOSTEK

3 ml

6. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO TEKTUROWE – TABLETKI

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Vocabria 30 mg tabletki powlekane
kabotegrawir

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletka powlekana zawiera 30 mg kabotegrawiru (w postaci soli sodowej).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera laktozę jednowodną (patrz ulotka dla pacjenta)

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

30 tabletek

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/20/1481/001

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

vocabria

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH

ETYKIETA BUTELKI – TABLETKI

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Vocabria 30 mg tabletki powlekane
kabotegrawir

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletka powlekana zawiera 30 mg kabotegrawiru (w postaci soli sodowej).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

30 tabletek

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

ViiV Healthcare BV

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/20/1481/001

13. NUMER SERII

Lot

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

Vocabria 400 mg zawiesina do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu
kabotegrawir

▼Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Użytkownik leku też może w tym pomóc, zgłaszając wszelkie działania niepożądane, które wystąpiły po zastosowaniu leku. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zażyciem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.
- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub pielęgniarki.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie możliwe objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Vocabria i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Vocabria
3. Jak stosować lek Vocabria
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Vocabria
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Vocabria i w jakim celu się go stosuje

Lek Vocabria do wstrzykiwań zawiera kabotegrawir jako substancję czynną. Kabotegrawir należy do grupy leków przeciwretrowirusowych zwanych *inhibitorami integrazy* (INI).

Lek Vocabria do wstrzykiwań stosuje się w leczeniu zakażenia HIV (ludzkim wirusem niedoboru odporności) u dorosłych w wieku 18 lat i starszych, którzy przyjmują jednocześnie inny lek przeciwretrowirusowy o nazwie rylpiwiryna, i u których zakażenie HIV-1 jest pod kontrolą.

Lek Vocabria do wstrzykiwań nie leczy zakażenia HIV; utrzymuje liczbę wirusów HIV w organizmie pacjenta na niskim poziomie. Pomaga to utrzymać właściwą liczbę komórek CD4 we krwi pacjenta. Komórki CD4 to rodzaj krwinek białych, które odgrywają ważną rolę, gdyż pomagają organizmowi zwalczać zakażenia.

Wstrzyknięcie leku Vocabria wykonywane jest zawsze jednocześnie ze wstrzyknięciem drugiego leku przeciwretrowirusowego o nazwie *rylpiwiryna do wstrzykiwań*. W celu uzyskania informacji na temat rylpiwiryny, należy zapoznać się z Ulotką dla pacjenta przygotowaną dla tego leku.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Vocabria

Kiedy nie przyjmować leku Vocabria:
- jeśli u pacjenta wystąpiła kiedykolwiek ciężka wysypka skórna, łuszczenie się skóry, pęcherze i (lub) owrzodzenia jamy ustnej,
- jeśli pacjent ma **uczulenie** (*nadwrażliwość*) na kabotegrawir, lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6),
- jeśli pacjent przyjmuje którykolwiek z niżej wymienionych leków, ponieważ mogą one wpływać na działanie leku Vocabria:
  - **karbamazepina, okskarbazepina, fenytoina, fenobarbital** (leki stosowane w leczeniu

padaczki i w zapobieganiu napadom drgawkowym),
- **ryfampicyna** lub **ryfabutyna** (leki stosowane w leczeniu niektórych zakażeń bakteryjnych, takich jak gruźlica).

➔ **Należy poinformować lekarza prowadzącego**, jeśli pacjent uważa, że którykolwiek z powyższych punktów go dotyczy.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Ciężka reakcja skórna:
Ciężkie reakcje skórne, zespół Stevensa-Johnsona i toksyczną nekrolizę naskórka, zgłaszano bardzo rzadko w związku ze stosowaniem leku Vocabria. W przypadku zauważenia któregokolwiek z objawów związanych z tymi ciężkimi reakcjami skórnymi, należy przerwać stosowanie leku Vocabria i natychmiast szukać pomocy medycznej.

➔ **Należy przeczytać informacje** zawarte w punkcie 4 tej ulotki („Możliwe działania niepożądane").

Reakcje alergiczne
Lek Vocabria zawiera kabotegrawir, który jest inhibitorem integrazy. Inhibitory integrazy, w tym kabotegrawir, mogą powodować ciężkie reakcje alergiczne, określane jako *reakcje nadwrażliwości*. Pacjent powinien zapoznać się z informacjami o ważnych oznakach i objawach, na które powinien zwrócić uwagę podczas stosowania leku Vocabria.

➔ **Należy przeczytać informacje** zawarte w punkcie 4 tej ulotki.

Problemy z wątrobą, w tym wirusowe zapalenie wątroby typu B i (lub) C
Należy powiedzieć lekarzowi prowadzącemu, jeśli pacjent ma lub miał problemy z wątrobą, w tym wirusowe zapalenie wątroby typu B i (lub) C. Przed podjęciem decyzji o leczeniu lekiem Vocabria lekarz prowadzący może ocenić stopień zaawansowania choroby wątroby.

Należy zwracać uwagę na ważne objawy
U niektórych osób przyjmujących leki stosowane w zakażeniu HIV mogą wystąpić inne objawy, które mogą być ciężkie. Pacjent powinien zapoznać się z informacjami o ważnych oznakach i objawach, na które powinien zwrócić uwagę podczas stosowania leku Vocabria. Należą do nich:
- objawy zakażenia,
- objawy uszkodzenia wątroby.

➔ **Należy przeczytać informacje** zawarte w punkcie 4 tej ulotki („Możliwe działania niepożądane").

W razie zaobserwowania jakichkolwiek objawów zakażenia lub uszkodzenia wątroby:

➔ **Należy natychmiast powiedzieć o tym lekarzowi prowadzącemu**. Nie należy przyjmować innych leków stosowanych w zakażeniach bez konsultacji z lekarzem prowadzącym.

Regularne wizyty są ważne
Ważne jest, aby pacjent **odbywał zaplanowane wizyty**, na których wykonywane są wstrzyknięcia leku Vocabria. Pozwoli to utrzymać zakażenie HIV pod kontrolą i powstrzymać postęp choroby. Jeśli pacjent planuje przerwanie leczenia, powinien porozmawiać z lekarzem prowadzącym. Jeśli pacjent spóźni się z przyjęciem leku Vocabria lub przerwie jego stosowanie, konieczne będzie podawanie innych leków w celu leczenia zakażenia HIV i zmniejszenia ryzyka wytworzenia oporności wirusa.

Vocabria do wstrzykiwań jest lekiem o przedłużonym działaniu. Jeśli pacjent przerwie leczenie, niewielkie stężenia kabotegrawiru (substancji czynnej leku Vocabria) mogą pozostawać w ciele pacjenta przez 12 miesięcy lub dłużej od podania ostatniego wstrzyknięcia. Te niewielkie stężenia kabotegrawiru nie będą chronić pacjenta przed wirusem, za to wirus może stać się oporny na leczenie.

U pacjenta należy wdrożyć inne leczenie zakażenia HIV: w ciągu miesiąca od ostatniego wstrzyknięcia leku Vocabria, jeśli wstrzyknięcia wykonuje się raz na miesiąc lub w ciągu dwóch miesięcy od ostatniego wstrzyknięcia leku Vocabria, jeśli wstrzyknięcia wykonuje się raz na dwa miesiące.

Dzieci i młodzież
Ten lek nie jest przeznaczony dla dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat, ponieważ nie został przebadany u tych pacjentów.

Lek Vocabria a inne leki
Należy powiedzieć lekarzowi prowadzącemu o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować, w tym lekach kupowanych bez recepty.

Nie wolno przyjmować leku Vocabria jednocześnie z niektórymi innymi lekami (patrz „Kiedy nie przyjmować leku Vocabria" wcześniej w punkcie 2).

Niektóre leki mogą wpływać na sposób działania leku Vocabria lub mogą zwiększać prawdopodobieństwo wystąpienia **działań niepożądanych**. Lek Vocabria może również wpływać na działanie niektórych innych leków.

Należy powiedzieć lekarzowi prowadzącemu, jeśli pacjent przyjmuje:
- **ryfabutynę** (stosowaną w leczeniu niektórych zakażeń bakteryjnych, takich jak gruźlica).

➔ **Należy powiedzieć lekarzowi prowadzącemu lub farmaceucie**, jeśli pacjent przyjmuje ten lek. Lekarz prowadzący może podjąć decyzję o konieczności przeprowadzenia dodatkowych kontroli.

Ciąża i karmienie piersią

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza, że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko:

➔ **powinna porozmawiać z lekarzem prowadzącym** przed zastosowaniem leku Vocabria do wstrzykiwań.

Ciąża
- **stosowanie leku Vocabria w czasie ciąży nie jest zalecane.** W razie konieczności lekarz prowadzący rozważy korzyść dla pacjentki i ryzyko dla dziecka płynące ze stosowania leku Vocabria do wstrzykiwań w czasie ciąży. Jeśli pacjentka planuje ciążę, **powinna wcześniej porozmawiać z lekarzem prowadzącym**.
- Jeśli pacjentka zajdzie w ciążę, nie powinna zaprzestawać odbywania wizyt, na których wykonywane są wstrzyknięcia leku Vocabria bez konsultacji z lekarzem prowadzącym.

Karmienie piersią
Nie zaleca się karmienia piersią przez kobiety zakażone wirusem HIV, ponieważ wirusa HIV można przekazać dziecku z mlekiem matki.

Nie wiadomo, czy składniki leku Vocabria mogą przeniknąć do mleka matki. Jest jednak możliwe, że kabotegrawir przenika do mleka matki jeszcze przez 12 miesięcy od ostatniego wstrzyknięcia leku Vocabria.

Jeżeli pacjentka karmi piersią lub rozważa karmienie piersią, **powinna jak najszybciej skonsultować się z lekarzem.**

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Lek Vocabria może powodować zawroty głowy i inne działania niepożądane, które powodują zmniejszenie koncentracji.

➔ **Nie należy prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn**, chyba że pacjent jest pewien, że lek nie powoduje u niego tych objawów.

3. Jak stosować lek Vocabria

Pacjent będzie przyjmował lek Vocabria **w postaci wstrzyknięcia**, wykonywanego albo raz na miesiąc albo raz na dwa miesiące, jednocześnie ze wstrzyknięciem innego leku o nazwie rylpiwiryna. Lekarz prowadzący doradzi pacjentowi, według którego schematu będzie leczony.

Pielęgniarka lub lekarz poda pacjentowi lek Vocabria w postaci wstrzyknięcia w mięsień pośladka (*wstrzyknięcie domięśniowe*).

- **Kiedy pacjent po raz pierwszy rozpoczyna terapię** lekiem Vocabria, może podjąć wraz z lekarzem prowadzącym decyzję o rozpoczęciu leczenia z zastosowaniem kabotegrawiru w postaci tabletek lub też o rozpoczęciu leczenia od razu lekiem Vocabria do wstrzykiwań: Jeśli pacjent zadecyduje o rozpoczęciu leczenia z zastosowaniem tabletek, lekarz prowadzący zaleci:
  - przyjmowanie jednej tabletki leku Vocabria o mocy 30 mg i jednej tabletki rylpiwiryny o mocy 25 mg, raz na dobę, przez około **jeden miesiąc**,
  - następnie przyjmowanie wstrzyknięć **raz na miesiąc lub raz na dwa miesiące**.

Ten pierwszy miesiąc stosowania leku Vocabria i rylpiwiryny w postaci tabletek określany jest jako doustny **okres wprowadzający**. Pozwala on lekarzowi prowadzącemu określić, czy właściwe jest kontynuowanie leczenia z zastosowaniem wstrzyknięć.

Schemat wykonywania wstrzyknięć, dawkowanie raz na miesiąc.

	Kiedy	
Lek	**Pierwsze wstrzyknięcie**	**Drugie wstrzyknięcie i kolejne, raz na miesiąc**
Vocabria	600 mg w postaci wstrzyknięcia	400 mg w postaci wstrzyknięcia, raz na miesiąc
Rylpiwiryna	900 mg w postaci wstrzyknięcia	600 mg w postaci wstrzyknięcia, raz na miesiąc

Schemat wykonywania wstrzyknięć, dawkowanie raz na dwa miesiące.

Lek	**Kiedy**	
	Pierwsze i drugie wstrzyknięcie, w odstępie 1 miesiąca	**Trzecie wstrzyknięcie i kolejne, raz na dwa miesiące**
Vocabria	600 mg w postaci wstrzyknięcia	600 mg w postaci wstrzyknięcia, raz na 2 miesiące
Rylpiwiryna	900 mg w postaci wstrzyknięcia	900 mg w postaci wstrzyknięcia, raz na 2 miesiące

Pominięcie przyjęcia leku Vocabria do wstrzykiwań

➔ **Należy natychmiast skontaktować się z lekarzem prowadzącym** w celu umówienia nowej wizyty.

Ważne jest, aby pacjent przestrzegał ustalonego harmonogramu wizyt na których wykonywane są wstrzyknięcia, co pozwoli utrzymać zakażenie HIV pod kontrolą i powstrzymać postęp choroby. Jeśli pacjent zamierza przerwać leczenie, powinien porozmawiać o tym z lekarzem prowadzącym.

Należy porozmawiać z lekarzem prowadzącym, jeśli pacjent przewiduje, że nie będzie mógł przyjąć leku Vocabria w ustalonym terminie. Lekarz prowadzący może zalecić stosowanie leku Vocabria w postaci tabletek lub inne leczenie zakażenia HIV do czasu, gdy pacjent znów będzie mógł przyjąć lek Vocabria w postaci wstrzyknięcia.

Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku Vocabria do wstrzykiwań
Lek poda pacjentowi lekarz lub pielęgniarka, dlatego podanie dawki większej niż zalecana jest mało prawdopodobne. Jeśli pacjent ma takie obawy, powinien powiedzieć o tym lekarzowi lub pielęgniarce.

Nie przerywać stosowania leku Vocabria bez konsultacji z lekarzem prowadzącym
Lek Vocabria do wstrzykiwań należy stosować tak długo, jak zaleci lekarz prowadzący. Nie przerywać stosowania leku Vocabria, chyba że zaleci to lekarz prowadzący. W razie przerwania leczenia, lekarz prowadzący będzie musiał wdrożyć u pacjenta inne leczenie zakażenia HIV: w ciągu miesiąca od ostatniego wstrzyknięcia leku Vocabria, jeśli wstrzyknięcia wykonuje się raz na miesiąc lub w ciągu dwóch miesięcy od ostatniego wstrzyknięcia leku Vocabria, jeśli wstrzyknięcia wykonuje się raz na dwa miesiące. Ma to na celu zmniejszenie ryzyka wytworzenia oporności wirusa.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Należy zaprzestać stosowania leku Vocabria i natychmiast szukać pomocy medycznej, jeśli wystąpi którykolwiek z następujących objawów:
- zaczerwienione, nieuniesione, tarczowate lub okrągłe plamy na tułowiu, często z pęcherzami pośrodku, łuszczenie się skóry, owrzodzenia jamy ustnej, gardła, nosa, narządów płciowych i oczu. Powyższe ciężkie wysypki skórne mogą być poprzedzone gorączką i objawami grypopodobnymi (zespół Stevensa-Johnsona, toksyczna nekroliza naskórka). Te ciężkie reakcje skórne występują bardzo rzadko (mogą wystąpić **u nie więcej niż 1 na 10 000** osób).

Reakcje alergiczne

Lek Vocabria zawiera kabotegrawir, który jest inhibitorem integrazy. Inhibitory integrazy, w tym kabotegrawir, mogą powodować ciężkie reakcje alergiczne, określane jako reakcje nadwrażliwości.

Jeśli u pacjenta wystąpi którykolwiek z następujących objawów:
- reakcja skórna (*wysypka, pokrzywka*),
- wysoka temperatura (*gorączka*),
- brak energii (*zmęczenie*),
- obrzęk, czasem twarzy lub ust (*obrzęk naczynioruchowy*), powodujący trudności w oddychaniu,
- bóle mięśni lub stawów.

➔ **Należy natychmiast skontaktować się z lekarzem**. Lekarz prowadzący może zdecydować

o konieczności wykonania badań czynności wątroby, nerek lub krwi i może zalecić odstawienie leku Vocabria.

Bardzo częste działania niepożądane
Mogą wystąpić **częściej niż u 1 na 10 osób**:
- ból głowy,
- reakcje w miejscu wstrzyknięcia. W badaniach klinicznych, takie reakcje miały na ogół łagodne lub umiarkowane nasilenie i z czasem ich częstość malała. Mogą objawiać się:
  - bardzo często: ból (który rzadko może powodować przejściowe trudności z chodzeniem) i dyskomfort, stwardnienie, guzek,
  - często: zaczerwienienie, swędzenie, obrzęk, uczucie gorąca, siniak (w tym przebarwienie lub zbieranie się krwi pod skórą),
  - niezbyt często: drętwienie, niewielkie krwawienie, ropień (zbieranie się ropy), zapalenie tkanki łącznej (uczucie ciepła, obrzęk lub zaczerwienienie).
- Uczucie gorąca (*gorączka*), które może wystąpić w ciągu jednego tygodnia po wykonaniu wstrzyknięcia.

Częste działania niepożądane
Mogą wystąpić **nie częściej niż u 1 na 10 osób**:
- depresja,
- lęk,
- niezwykłe sny,
- trudności z zasypianiem (*bezsenność*),
- zawroty głowy,
- nudności,
- wymioty,
- ból brzucha,
- wiatry (*wzdęcia*),
- biegunka,
- wysypka,
- ból mięśni,
- brak energii (*zmęczenie*),
- uczucie osłabienia (*astenia*),
- ogólne złe samopoczucie,
- zwiększenie masy ciała.

Niezbyt częste działania niepożądane
Mogą wystąpić **nie częściej niż u 1 na 100 osób**:
- próba samobójcza i myśli samobójcze (szczególnie u pacjentów, którzy mieli wcześniej depresję lub zaburzenia psychiczne),
- reakcja alergiczna (*nadwrażliwość*),
- pokrzywka (*urticaria*),
- obrzęk, czasem twarzy lub ust (*obrzęk naczynioruchowy*), powodujący trudności w oddychaniu,
- uczucie senności,
- uczucie pustki w głowie podczas wstrzyknięcia lub po wstrzyknięciu. To może prowadzić do omdlenia.
- uszkodzenie wątroby (objawami mogą być: zażółcenie skóry i białek oczu, utrata apetytu, swędzenie, tkliwość brzucha, stolec o jasnym zabarwieniu lub nieprawidłowe, ciemne zabarwienie moczu),
- zmiany w badaniach krwi określających czynność wątroby (zwiększenie aktywności *aminotransferaz* lub zwiększenie stężenia *bilirubiny*).

Inne działania niepożądane, które mogą ujawnić się w badaniach krwi
- zwiększenie aktywności lipazy (substancji wytwarzanej przez trzustkę).

Inne możliwe działania niepożądane

U pacjentów otrzymujących terapię zakażenia HIV z zastosowaniem leku Vocabria i rylpiwiryny mogą wystąpić inne działania niepożądane.

Zapalenie trzustki

Jeśli u pacjenta wystąpi silny ból brzucha, może to być spowodowane zapaleniem trzustki.

➔ **Należy powiedzieć o tym lekarzowi prowadzącemu**, w szczególności, gdy ból się rozprzestrzenia i nasila.

Objawy zakażenia i stanu zapalnego
Osoby z zaawansowanym zakażeniem HIV (AIDS) mają osłabiony układ odpornościowy i są one bardziej narażone na rozwój ciężkich zakażeń (*zakażeń oportunistycznych*). Po rozpoczęciu leczenia układ odpornościowy staje się silniejszy i zaczyna zwalczać zakażenia.

Mogą rozwinąć się objawy zakażenia i stanu zapalnego, wywołane przez:
- wcześniejsze, mające ukryty przebieg zakażenia, powodujące pojawienie się objawów zapalenia, gdy organizm zaczyna je zwalczać,
- układ odpornościowy atakujący zdrowe tkanki organizmu (*zaburzenia autoimmunologiczne*).

Objawy zaburzeń autoimmunologicznych mogą rozwinąć się wiele miesięcy po rozpoczęciu przyjmowania leku w leczeniu zakażenia HIV.

Objawami mogą być:
- **osłabienie mięśni** i (lub) **ból mięśni**,
- **ból** lub **obrzęk stawów,**
- **osłabienie** rozpoczynające się w rękach i stopach, i postępujące w kierunku tułowia,
- **kołatania serca** lub **drżenie,**
- **nadpobudliwość** (nadmierne pobudzenie psychoruchowe).

Jeżeli u pacjenta wystąpią jakiekolwiek objawy zakażenia:

➔ **Należy natychmiast powiadomić lekarza prowadzącego.** Nie należy przyjmować innych leków stosowanych w zakażeniach bez konsultacji z lekarzem prowadzącym.

Zgłaszanie działań niepożądanych
Jeśli wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania" wymienionego w załączniku V. Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Vocabria

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku i fiolce po EXP. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania tego leku.

Nie zamrażać.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Vocabria
- Substancją czynną leku jest kabotegrawir.

Każda fiolka 2 ml zawiera 400 mg kabotegrawiru.

Pozostałe składniki to:

Mannitol (E421)
Polisorbat 20 (E432)
Makrogol (E1521)
Woda do wstrzykiwań

Jak wygląda lek Vocabria i co zawiera opakowanie

Lek Vocabria zawiesina do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu dostępny jest w fiolce z brązowego szkła z gumowym korkiem. Opakowanie zawiera również 1 strzykawkę, 1 łącznik do fiolki i 1 igłę do wstrzykiwań.

Podmiot odpowiedzialny
ViiV Healthcare BV
Van Asch van Wijckstraat 55H
3811 LP Amersfoort
Holandia

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

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

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

България
ViiV Healthcare BV
Тел.: + 359 80018205

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

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

Lietuva
ViiV Healthcare BV
Tel: + 370 80000334

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

Magyarország
ViiV Healthcare BV
Tel.: + 36 80088309

Malta
ViiV Healthcare BV
Tel: + 356 80065004

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

Eesti
ViiV Healthcare BV
Tel: + 372 8002640

Ελλάδα
GlaxoSmithKline Μονοπρόσωπη A.E.B.E.
Τηλ: + 30 210 68 82 100

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

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

Hrvatska
ViiV Healthcare BV
Tel: + 385 800787089

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

Ísland
Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

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

Κύπρος
ViiV Healthcare BV
Τηλ: + 357 80070017

Latvija
ViiV Healthcare BV
Tel: + 371 80205045

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

Norge
GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00

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

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

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

România
ViiV Healthcare BV
Tel: + 40 800672524

Slovenija
ViiV Healthcare BV
Tel: + 386 80688869

Slovenská republika
ViiV Healthcare BV
Tel: + 421 800500589

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

United Kingdom (Northern Ireland)
ViiV Healthcare BV
Tel: + 44 (0)800 221441
customercontactuk@gsk.com

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Inne źródła informacji

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków http://www.ema.europa.eu.

Następujące informacje przeznaczone są wyłącznie dla fachowego personelu medycznego:

Vocabria 2 ml zawiesina do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu. Instrukcja użycia:

Przegląd

Pełna dawka wymaga wykonania dwóch wstrzyknięć: **produktu VOCABRIA i rylpiwiryny,**

2 ml kabotegrawiru i 2 ml rylpiwiryny.

Kabotegrawir i rylpiwiryna są zawiesinami, które nie wymagają wykonania rozcieńczeń lub rekonstytucji. Etapy przygotowania leku do stosowania są takie same dla obu produktów. Należy dokładnie przestrzegać poniższych instrukcji podczas przygotowania zawiesiny do wstrzykiwań, aby uniknąć wycieku.

Kabotegrawir i rylpiwiryna są przeznaczone wyłącznie do podania domięśniowego. Oba wstrzyknięcia muszą być wykonane w okolice pośladka.

Uwaga: zaleca się wykonanie wstrzyknięcia w górną, boczną część uda. **Kolejność wykonania wstrzyknięć nie jest istotna.**

Informacje dotyczące przechowywania

• Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania tego leku.

Nie zamrażać.

Opakowanie zawiera

- 1 fiolka z kabotegrawirem
- 1 łącznik do fiolki
- 1 strzykawka
- 1 igła do wstrzykiwań (0,65 mm, 38 mm [rozmiar 23; 1,5 cala])

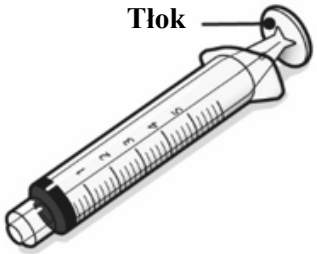
Należy wziąć pod uwagę budowę ciała pacjenta i odpowiednio dobrać długość igły.

Fiolka z kabotegrawirem

Kapsel (pod nim znajduje się gumowy korek)

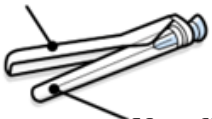
Łącznik do fiolki

Strzykawka



Igła do wstrzykiwań

Osłona igły



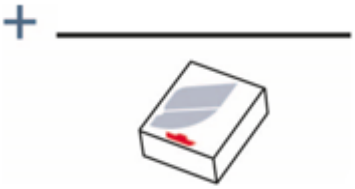
Nasadka na igłę

Potrzebne również będą

- Rękawice niejałowe
- 2 waciki nasączone alkoholem
- 2 gaziki
- Pojemnik na odpady medyczne

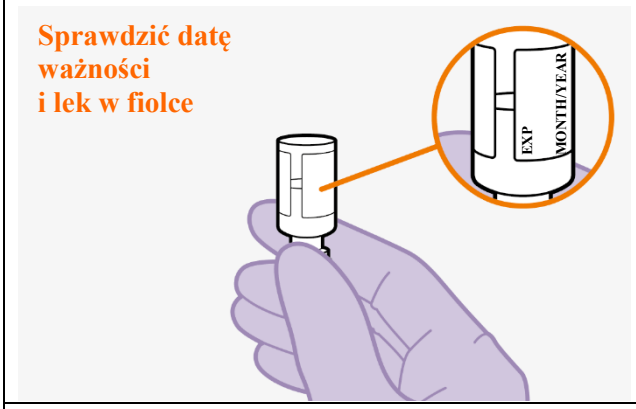
Przed rozpoczęciem podawania należy upewnić się, że opakowanie rylpiwiryny jest w pobliżu.

1 opakowanie zawierające 2 ml rylpiwiryny



Przygotowanie

1. Sprawdzić fiolkę



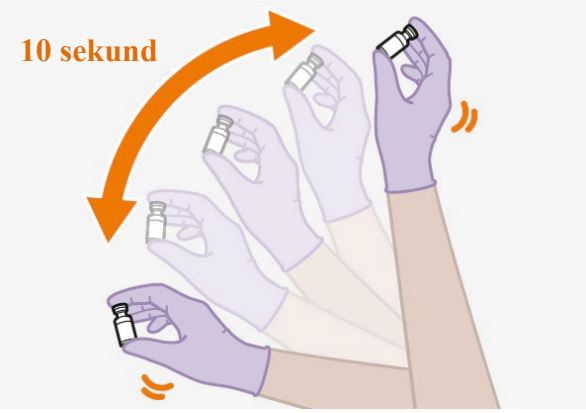
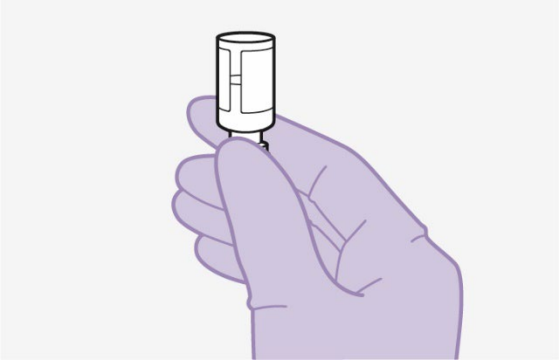
- Sprawdzić, czy nie upłynął termin ważności.
- Dokonać szybkiej oceny fiolki. Jeśli widoczne są ciała obce, nie używać produktu.

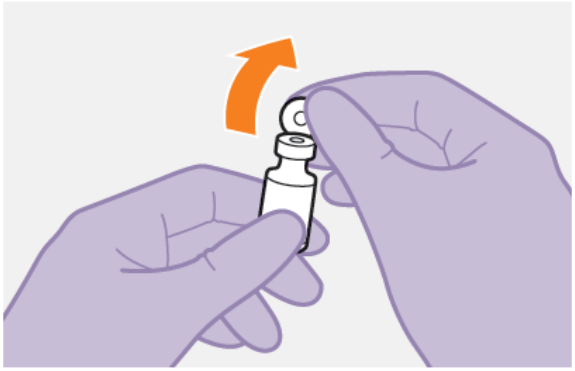
Uwaga: fiolka z kabotegrawirem ma brązowy odcień szkła.
Nie używać produktu, jeśli termin ważności upłynął.

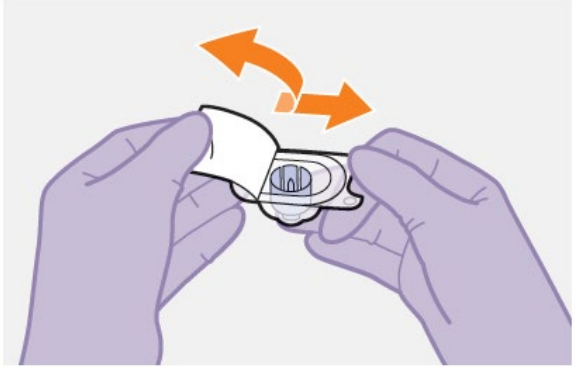
2. Odczekać 15 minut

- Jeśli opakowanie było przechowywane w lodówce, należy je z niej wyjąć i odczekać co najmniej 15 minut przed wykonaniem wstrzyknięcia, aby lek ogrzał się do temperatury pokojowej.

3. Energicznie wstrząsnąć

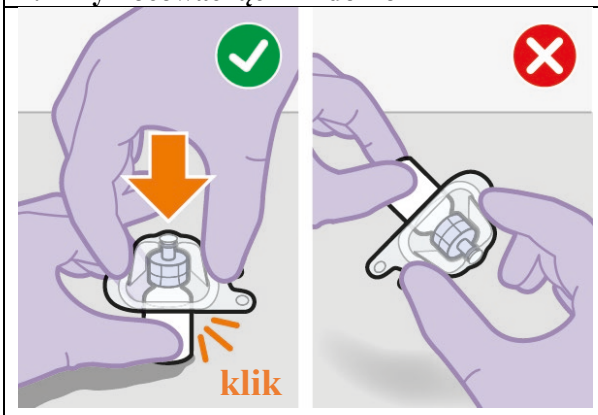
<table>
<tr><td> 
</td><td>• Trzymając mocno fiolkę, energicznie wstrząsać nią przez 10 sekund, jak pokazano na rysunku.</td></tr>
<tr><td colspan="2">4. Sprawdzić zawiesinę</td></tr>
<tr><td>  </td><td>• Odwrócić fiolkę i sprawdzić uzyskane rozproszenie. Powinno być jednolite. Jeśli zawiesina nie jest jednolita, należy ponownie wstrząsnąć fiolką.
• Obecność pęcherzyków powietrza jest zjawiskiem normalnym.

Uwaga: Kolejność przygotowania fiolek nie jest istotna.</td></tr>
<tr><td colspan="2">5. Zdjąć kapsel z fiolki</td></tr>
<tr><td>  </td><td>• Zdjąć kapsel z fiolki.
• Przetrzeć gumowy korek wacikiem nasączonym alkoholem.

Po przetarciu nie pozwolić, aby cokolwiek dotknęło gumowego korka.</td></tr>
<tr><td colspan="2">6. Otworzyć opakowanie łącznika do fiolki</td></tr>
<tr><td>  </td><td>• Oderwać papierowy element opakowania łącznika do fiolki.

Uwaga: nie wyjmować łącznika z opakowania przed przejściem do następnego kroku. Łącznik nie wypadnie po odwróceniu opakowania do góry nogami.</td></tr>
</table>

7. Przymocować łącznik do fiolki

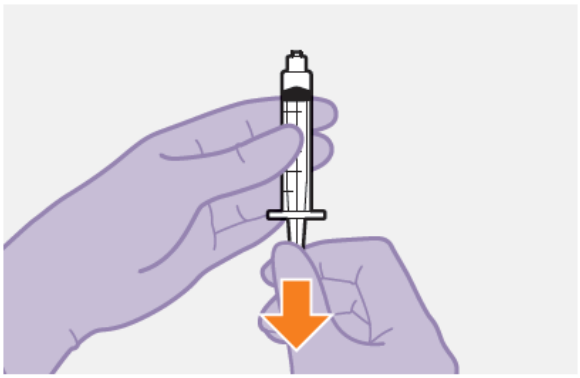


- Umieścić fiolkę na płaskiej powierzchni.
- Wcisnąć łącznik na fiolkę pionowo w dół, tak jak pokazano na rysunku.
- Prawidłowemu zamocowaniu łącznika do fiolki towarzyszy kliknięcie.

8. Zdjąć opakowanie

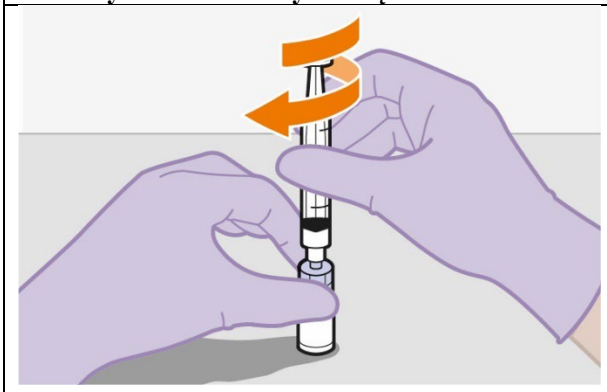
- Zdjąć opakowanie łącznika tak, jak pokazano na rysunku.

9. Przygotować strzykawkę



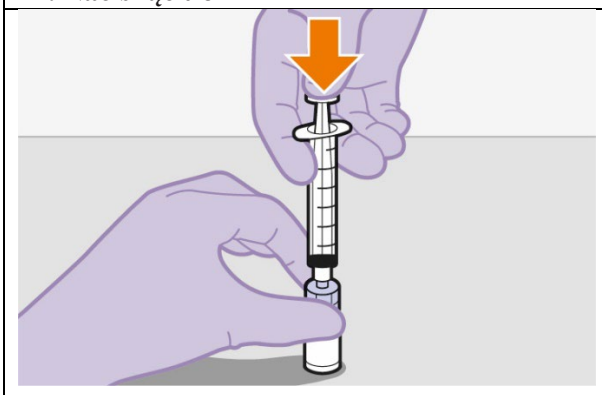
- Wyjąć strzykawkę z opakowania.
- Nabrać 1 ml powietrza do strzykawki. Później ułatwi to prawidłowe nabranie płynu.

10. Przymocować strzykawkę



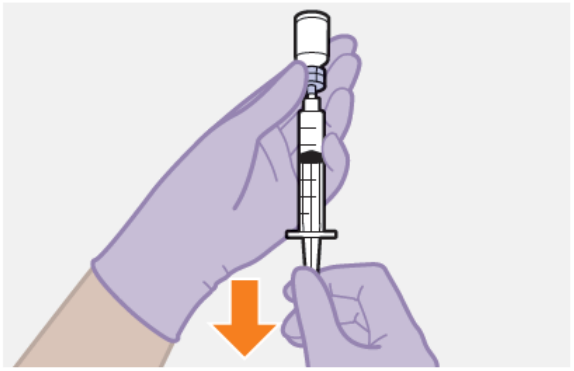
- Trzymać mocno fiolkę z łącznikiem tak, jak pokazano na rysunku.
- Mocno nakręcić strzykawkę na łącznik do fiolki.

11. Nacisnąć tłok



- Nacisnąć tłok strzykawki do końca w dół, aby wpuścić powietrze do fiolki.

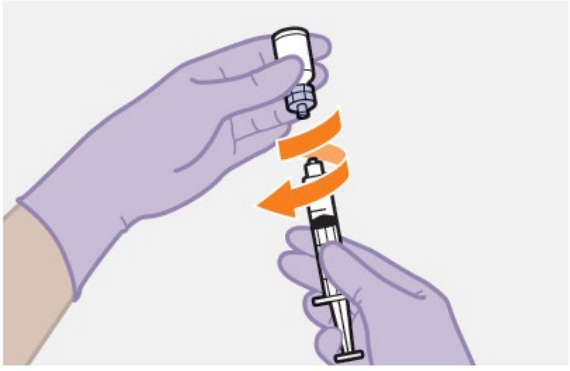
12. Wolno pobrać płyn z fiolki



- Odwrócić strzykawkę i fiolkę, następnie wolno pobrać do strzykawki tyle płynu, ile to możliwe. W strzykawce może znajdować się więcej płynu, niż wymagana objętość dawki.

Uwaga: trzymać strzykawkę pionowo, z wylotem skierowanym ku górze, w celu uniknięcia wycieku.

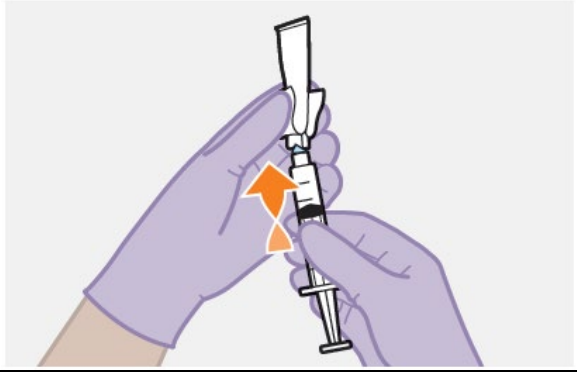
13. Odkręcić strzykawkę



- Trzymać tłok strzykawki w sposób pokazany na rysunku, aby uniknąć wycieku. Odczucie pewnej siły ciśnienia wstecznego jest zjawiskiem normalnym.
- Odkręcić strzykawkę od łącznika, trzymając łącznik tak, jak pokazano na rysunku.

Uwaga: sprawdzić, czy zawiesina kabotegrawiru jest jednolita, biała lub jasnoróżowa.

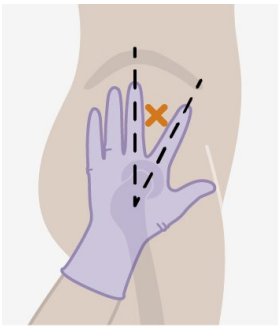
14. Zamocować igłę



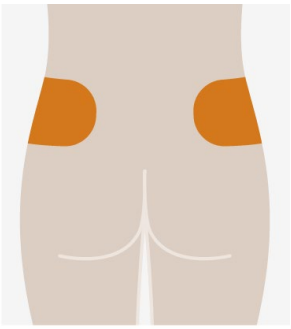
- Częściowo rozerwać opakowanie igły, odsłaniając miejsce mocowania igły.
- Trzymając strzykawkę pionowo, z wylotem skierowanym ku górze, mocno nakręcić strzykawkę na igłę.
- Zdjąć opakowanie z igły.

Wstrzyknięcie

15. Przygotować miejsce wstrzyknięcia



górna, boczna część uda



górny zewnętrzny kwadrant mięśnia pośladkowego większego

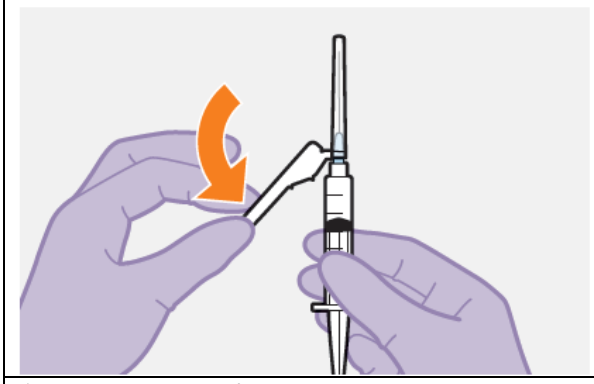
Wstrzyknięcia należy wykonać w okolice pośladków. Należy wybrać miejsce wstrzyknięcia:

• górna, boczna część uda (zalecane)

• górny zewnętrzny kwadrant mięśnia pośladkowego większego

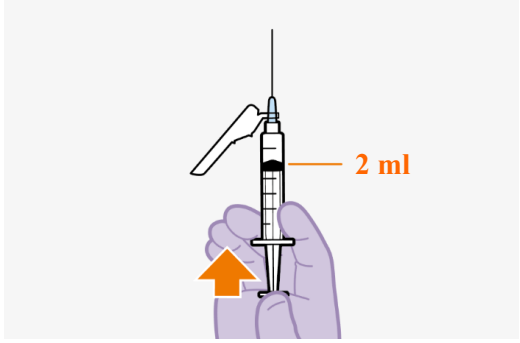
Uwaga: tylko do stosowania domięśniowego w okolice pośladka.
Nie podawać dożylnie.

16. Zdjąć nasadkę



- Odchylić osłonę odsuwając ją od igły.
- Zdjąć nasadkę z igły.

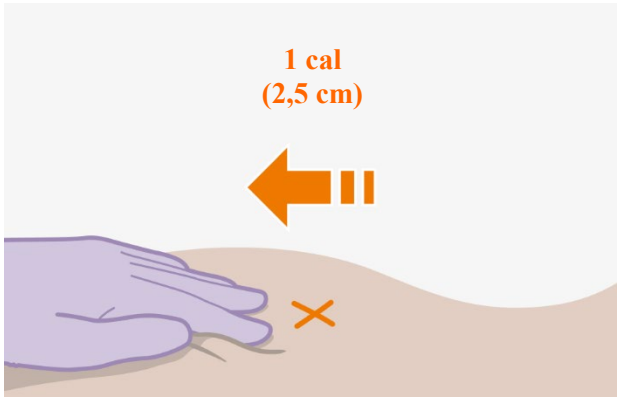
17. Usunąć nadmiar płynu



- Trzymać strzykawkę z igłą skierowaną ku górze. Nacisnąć tłok aż do kreski wskazującej dawkę 2 ml; ma to na celu usunięcie nadmiaru płynu i pęcherzyków powietrza.

Uwaga: Przetrzeć miejsce wstrzyknięcia wacikiem nasączonym alkoholem. Przed wykonaniem kolejnego kroku poczekać, aż skóra wyschnie.

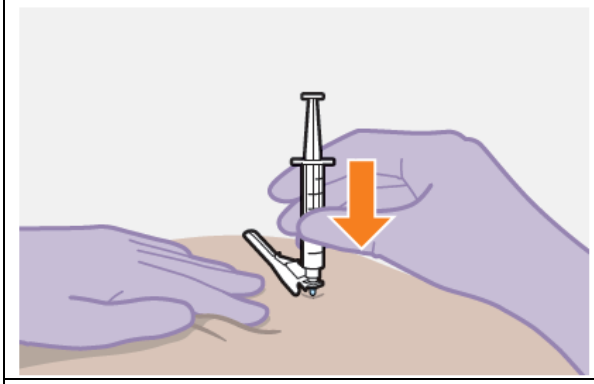
18. Naciągnąć skórę



Zastosować technikę wstrzyknięć Z-track w celu zminimalizowania wycieku leku z miejsca wstrzyknięcia.

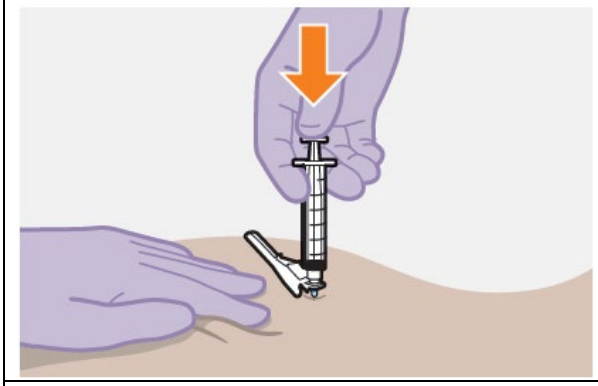
- Mocno naciągnąć skórę w miejscu wstrzyknięcia, przesuwając ją o około 1 cal (2,5 cm).
- Przytrzymać skórę w tej pozycji do czasu wykonania wstrzyknięcia.

19. Wprowadzić igłę



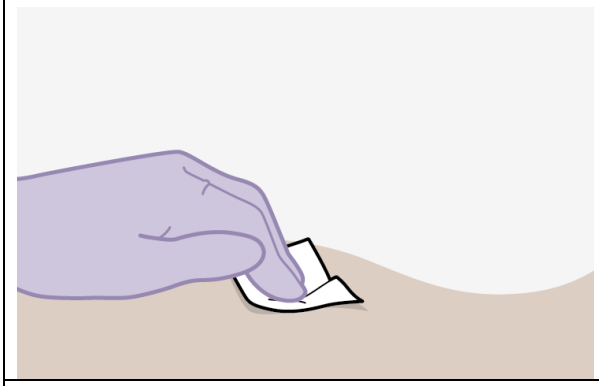
- Wprowadzić igłę na pełną głębokość lub wystarczająco głęboko, by dotrzeć do mięśnia.

20. Wstrzyknąć dawkę



- Wciąż trzymając skórę naciągniętą – powoli wcisnąć tłok do końca.
- Upewnić się, że strzykawka jest pusta.
- Wyciągnąć igłę i natychmiast zwolnić naciągniętą skórę.

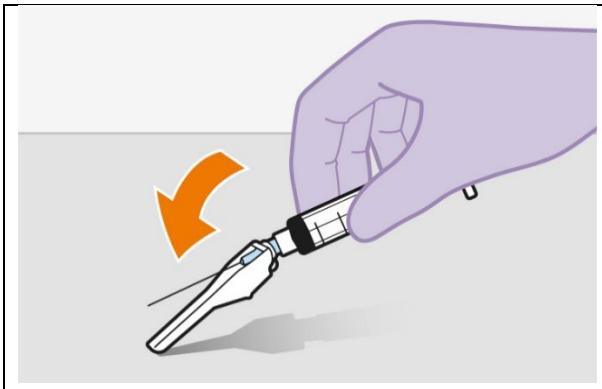
21. Dokonać oceny miejsca wstrzyknięcia

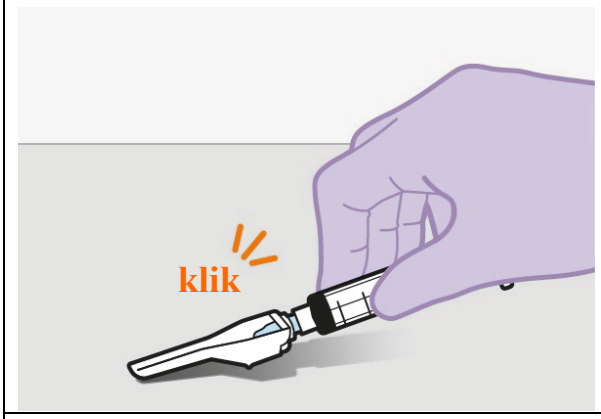


- Ucisnąć miejsce wstrzyknięcia gazikiem.
- W razie wystąpienia krwawienia, można założyć mały opatrunek.

Nie rozmasowywać miejsca wstrzyknięcia.

22. Zabezpieczyć igłę

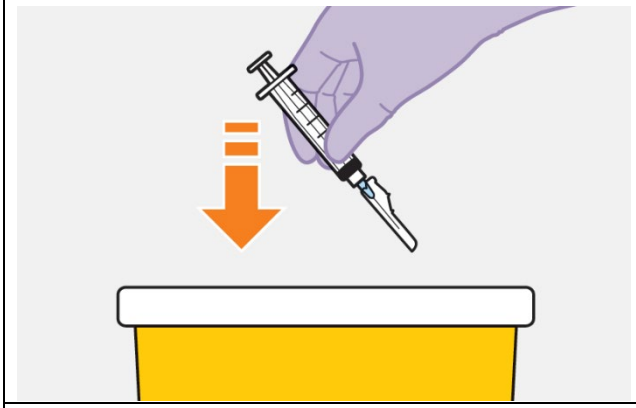




- Nałożyć osłonę na igłę.
- Przykładając niewielką siłę, na twardej powierzchni zablokować osłonę igły.
- Zablokowaniu osłony igły towarzyszy kliknięcie.

Po wykonaniu wstrzyknięcia

23. Usunąć w bezpieczny sposób



- Usunąć zużyte igły, strzykawki, fiolki i łączniki do fiolek zgodnie z lokalnymi przepisami.

Powtórzyć czynności dla drugiego leku

Jeśli wstrzyknięcia obu leków nie zostały jeszcze wykonane, przygotowanie i podanie wstrzyknięcia rylpiwiryny należy przeprowadzić zgodnie z instrukcją użycia przygotowaną specjalnie dla tego leku.

Pytania i odpowiedzi

1. Jak długo lek może pozostawać w strzykawce?

Z mikrobiologicznego punktu widzenia, po zaciągnięciu zawiesiny do strzykawki, produkt powinien być zastosowany natychmiast.

Wykazano trwałość chemiczną i fizyczną w temperaturze 25ºC przez 2 godziny.

2. Dlaczego należy wstrzyknąć powietrze do fiolki?

Wstrzyknięcie 1 ml powietrza do fiolki ułatwia pobranie dawki do strzykawki.

Bez obecności powietrza, pewna ilość płynu może nieumyślnie trafić z powrotem do fiolki, pozostawiając w strzykawce mniejszą objętość niż zamierzano.

3. Czy kolejność wykonywania wstrzyknięć ma znaczenie?

Nie, kolejność nie jest istotna.

4. Jeśli opakowanie przechowywano w lodówce, czy bezpieczne jest szybsze ogrzanie fiolki do temperatury pokojowej?

Najlepiej pozostawić fiolkę, by samoistnie ogrzała się do temperatury pokojowej. Aby ten proces przyspieszyć, można ogrzać fiolkę w dłoniach, pamiętając jednak o tym, by temperatura fiolki nie przekroczyła 30°C.

Nie wolno stosować innych metod ogrzewania.

5. Dlaczego zaleca się podanie w górną, boczną część uda?

Zaleca się podanie w górną, boczną część uda, w mięsień pośladkowy średni, ponieważ jest on oddalony od głównych nerwów i naczyń krwionośnych. Podanie w górny, zewnętrzny kwadrant mięśnia pośladkowego większego jest akceptowalne, jeśli jest preferowane przez pracownika fachowego personelu medycznego. Wstrzyknięcia nie należy wykonywać w żadne inne miejsce.

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

Vocabria 600 mg zawiesina do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu
kabotegrawir

▼Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Użytkownik leku też może w tym pomóc, zgłaszając wszelkie działania niepożądane, które wystąpiły po zastosowaniu leku. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zażyciem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.
- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub pielęgniarki.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie możliwe objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Vocabria i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Vocabria
3. Jak stosować lek Vocabria
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Vocabria
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Vocabria i w jakim celu się go stosuje

Lek Vocabria do wstrzykiwań zawiera kabotegrawir jako substancję czynną. Kabotegrawir należy do grupy leków przeciwretrowirusowych zwanych *inhibitorami integrazy* (INI).

Lek Vocabria do wstrzykiwań stosuje się w leczeniu zakażenia HIV (ludzkim wirusem niedoboru odporności) u dorosłych w wieku 18 lat i starszych, którzy przyjmują jednocześnie inny lek przeciwretrowirusowy o nazwie rylpiwiryna, i u których zakażenie HIV-1 jest pod kontrolą.

Lek Vocabria do wstrzykiwań nie leczy zakażenia HIV; utrzymuje liczbę wirusów HIV w organizmie pacjenta na niskim poziomie. Pomaga to utrzymać właściwą liczbę komórek CD4 we krwi pacjenta. Komórki CD4 to rodzaj krwinek białych, które odgrywają ważną rolę, gdyż pomagają organizmowi zwalczać zakażenia.

Wstrzyknięcie leku Vocabria wykonywane jest zawsze jednocześnie ze wstrzyknięciem drugiego leku przeciwretrowirusowego o nazwie *rylpiwiryna do wstrzykiwań*. W celu uzyskania informacji na temat rylpiwiryny, należy zapoznać się z Ulotką dla pacjenta przygotowaną dla tego leku.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Vocabria

Kiedy nie przyjmować leku Vocabria:
- jeśli u pacjenta wystąpiła kiedykolwiek ciężka wysypka skórna, łuszczenie się skóry, pęcherze i (lub) owrzodzenia jamy ustnej,
- jeśli pacjent ma **uczulenie** (*nadwrażliwość*) na kabotegrawir, lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6),
- jeśli pacjent przyjmuje którykolwiek z niżej wymienionych leków, ponieważ mogą one wpływać na działanie leku Vocabria:
  - **karbamazepina, okskarbazepina, fenytoina, fenobarbital** (leki stosowane w leczeniu

padaczki i w zapobieganiu napadom drgawkowym),
- **ryfampicyna** lub **ryfabutyna** (leki stosowane w leczeniu niektórych zakażeń bakteryjnych, takich jak gruźlica).

➔ **Należy poinformować lekarza prowadzącego**, jeśli pacjent uważa, że którykolwiek z powyższych punktów go dotyczy.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Ciężka reakcja skórna:
Ciężkie reakcje skórne, zespół Stevensa-Johnsona i toksyczną nekrolizę naskórka, zgłaszano bardzo rzadko w związku ze stosowaniem leku Vocabria. W przypadku zauważenia któregokolwiek z objawów związanych z tymi ciężkimi reakcjami skórnymi, należy przerwać stosowanie leku Vocabria i natychmiast szukać pomocy medycznej.

➔ **Należy przeczytać informacje** zawarte w punkcie 4 tej ulotki („Możliwe działania niepożądane").

Reakcje alergiczne
Lek Vocabria zawiera kabotegrawir, który jest inhibitorem integrazy. Inhibitory integrazy, w tym kabotegrawir, mogą powodować ciężkie reakcje alergiczne, określane jako *reakcje nadwrażliwości*. Pacjent powinien zapoznać się z informacjami o ważnych oznakach i objawach, na które powinien zwrócić uwagę podczas stosowania leku Vocabria.

➔ **Należy przeczytać informacje** zawarte w punkcie 4 tej ulotki.

Problemy z wątrobą, w tym wirusowe zapalenie wątroby typu B i (lub) C
Należy powiedzieć lekarzowi prowadzącemu, jeśli pacjent ma lub miał problemy z wątrobą, w tym wirusowe zapalenie wątroby typu B i (lub) C. Przed podjęciem decyzji o leczeniu lekiem Vocabria lekarz prowadzący może ocenić stopień zaawansowania choroby wątroby.

Należy zwracać uwagę na ważne objawy
U niektórych osób przyjmujących leki stosowane w zakażeniu HIV mogą wystąpić inne objawy, które mogą być ciężkie. Pacjent powinien zapoznać się z informacjami o ważnych oznakach i objawach, na które powinien zwrócić uwagę podczas stosowania leku Vocabria. Należą do nich:
- objawy zakażenia,
- objawy uszkodzenia wątroby.

➔ **Należy przeczytać informacje** zawarte w punkcie 4 tej ulotki („Możliwe działania niepożądane").

W razie zaobserwowania jakichkolwiek objawów zakażenia lub uszkodzenia wątroby:

➔ **Należy natychmiast powiedzieć o tym lekarzowi prowadzącemu**. Nie należy przyjmować innych leków stosowanych w zakażeniach bez konsultacji z lekarzem prowadzącym.

Regularne wizyty są ważne
Ważne jest, aby pacjent **odbywał zaplanowane wizyty**, na których wykonywane są wstrzyknięcia leku Vocabria. Pozwoli to utrzymać zakażenie HIV pod kontrolą i powstrzymać postęp choroby. Jeśli pacjent planuje przerwanie leczenia, powinien porozmawiać z lekarzem prowadzącym. Jeśli pacjent spóźni się z przyjęciem leku Vocabria lub przerwie jego stosowanie, konieczne będzie podawanie innych leków w celu leczenia zakażenia HIV i zmniejszenia ryzyka wytworzenia oporności wirusa.

Vocabria do wstrzykiwań jest lekiem o przedłużonym działaniu. Jeśli pacjent przerwie leczenie, niewielkie stężenia kabotegrawiru (substancji czynnej leku Vocabria) mogą pozostawać w ciele pacjenta przez 12 miesięcy lub dłużej od podania ostatniego wstrzyknięcia. Te niewielkie stężenia kabotegrawiru nie będą chronić pacjenta przed wirusem, za to wirus może stać się oporny na leczenie.

U pacjenta należy wdrożyć inne leczenie zakażenia HIV: w ciągu miesiąca od ostatniego wstrzyknięcia leku Vocabria, jeśli wstrzyknięcia wykonuje się raz na miesiąc lub w ciągu dwóch miesięcy od ostatniego wstrzyknięcia leku Vocabria, jeśli wstrzyknięcia wykonuje się raz na dwa miesiące.

Dzieci i młodzież
Ten lek nie jest przeznaczony dla dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat, ponieważ nie został przebadany u tych pacjentów.

Lek Vocabria a inne leki
Należy powiedzieć lekarzowi prowadzącemu o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować, w tym lekach kupowanych bez recepty.

Nie wolno przyjmować leku Vocabria jednocześnie z niektórymi innymi lekami (patrz „Kiedy nie przyjmować leku Vocabria" wcześniej w punkcie 2).

Niektóre leki mogą wpływać na sposób działania leku Vocabria lub mogą zwiększać prawdopodobieństwo wystąpienia **działań niepożądanych**. Lek Vocabria może również wpływać na działanie niektórych innych leków.

Należy powiedzieć lekarzowi prowadzącemu, jeśli pacjent przyjmuje:
- **ryfabutynę** (stosowaną w leczeniu niektórych zakażeń bakteryjnych, takich jak gruźlica).

➔ **Należy powiedzieć lekarzowi prowadzącemu lub farmaceucie**, jeśli pacjent przyjmuje ten lek. Lekarz prowadzący może podjąć decyzję o konieczności przeprowadzenia dodatkowych kontroli.

Ciąża i karmienie piersią

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza, że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko:

➔ **powinna porozmawiać z lekarzem prowadzącym** przed zastosowaniem leku Vocabria do wstrzykiwań.

Ciąża
- **stosowanie leku Vocabria w czasie ciąży nie jest zalecane.** W razie konieczności lekarz prowadzący rozważy korzyść dla pacjentki i ryzyko dla dziecka płynące ze stosowania leku Vocabria do wstrzykiwań w czasie ciąży. Jeśli pacjentka planuje ciążę, **powinna wcześniej porozmawiać z lekarzem prowadzącym**.
- Jeśli pacjentka zajdzie w ciążę, nie powinna zaprzestawać odbywania wizyt, na których wykonywane są wstrzyknięcia leku Vocabria bez konsultacji z lekarzem prowadzącym.

Karmienie piersią
Nie zaleca się karmienia piersią przez kobiety zakażone wirusem HIV, ponieważ wirusa HIV można przekazać dziecku z mlekiem matki.

Nie wiadomo, czy składniki leku Vocabria mogą przeniknąć do mleka matki. Jest jednak możliwe, że kabotegrawir przenika do mleka matki jeszcze przez 12 miesięcy od ostatniego wstrzyknięcia leku Vocabria.

Jeżeli pacjentka karmi piersią lub rozważa karmienie piersią, **powinna jak najszybciej skonsultować się z lekarzem.**

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Lek Vocabria może powodować zawroty głowy i inne działania niepożądane, które powodują zmniejszenie koncentracji.

➔ **Nie należy prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn**, chyba że pacjent jest pewien, że lek nie powoduje u niego tych objawów.

3. Jak stosować lek Vocabria

Pacjent będzie przyjmował lek Vocabria **w postaci wstrzyknięcia**, wykonywanego albo raz na miesiąc albo raz na dwa miesiące, jednocześnie ze wstrzyknięciem innego leku o nazwie rylpiwiryna. Lekarz prowadzący doradzi pacjentowi według którego schematu będzie leczony.

Pielęgniarka lub lekarz poda pacjentowi lek Vocabria w postaci wstrzyknięcia w mięsień pośladka (*wstrzyknięcie domięśniowe*).

Kiedy pacjent po raz pierwszy rozpoczyna terapię lekiem Vocabria, może podjąć wraz z lekarzem prowadzącym decyzję o rozpoczęciu leczenia lekiem Vocabria w postaci tabletek lub o rozpoczęciu leczenia od razu lekiem Vocabria do wstrzykiwań:

- Jeśli pacjent zadecyduje o rozpoczęciu leczenia z zastosowaniem tabletek, lekarz prowadzący zaleci:
  - przyjmowanie jednej tabletki leku Vocabria o mocy 30 mg i jednej tabletki rylpiwiryny o mocy 25 mg, raz na dobę, przez około **jeden miesiąc**,
  - następnie przyjmowanie wstrzyknięć **raz na miesiąc lub raz na dwa miesiące**.

Ten pierwszy miesiąc stosowania leku Vocabria i rylpiwiryny w postaci tabletek określany jest jako doustny **okres wprowadzający**. Pozwala on lekarzowi prowadzącemu określić, czy właściwe jest kontynuowanie leczenia z zastosowaniem wstrzyknięć.

Schemat wykonywania wstrzyknięć, dawkowanie raz na miesiąc.

	Kiedy	
Lek	**Pierwsze wstrzyknięcie**	**Drugie wstrzyknięcie i kolejne, raz na miesiąc**
Vocabria	600 mg w postaci wstrzyknięcia	400 mg w postaci wstrzyknięcia, raz na miesiąc
Rylpiwiryna	900 mg w postaci wstrzyknięcia	600 mg w postaci wstrzyknięcia, raz na miesiąc

Schemat wykonywania wstrzyknięć, dawkowanie raz na dwa miesiące.

Lek	**Kiedy**	
	Pierwsze i drugie wstrzyknięcie, w odstępie 1 miesiąca	**Trzecie wstrzyknięcie i kolejne, raz na dwa miesiące**
Vocabria	600 mg w postaci wstrzyknięcia	600 mg w postaci wstrzyknięcia, raz na 2 miesiące
Rylpiwiryna	900 mg w postaci wstrzyknięcia	900 mg w postaci wstrzyknięcia, raz na 2 miesiące

Pominięcie przyjęcia leku Vocabria do wstrzykiwań

➔ **Należy natychmiast skontaktować się z lekarzem prowadzącym** w celu umówienia nowej wizyty.

Ważne jest, aby pacjent przestrzegał ustalonego harmonogramu wizyt na których wykonywane są wstrzyknięcia, co pozwoli utrzymać zakażenie HIV pod kontrolą i powstrzymać postęp choroby. Jeśli pacjent zamierza przerwać leczenie, powinien porozmawiać o tym z lekarzem prowadzącym.

Należy porozmawiać z lekarzem prowadzącym jeśli pacjent przewiduje, że nie będzie mógł przyjąć leku Vocabria w ustalonym terminie. Lekarz prowadzący może zalecić stosowanie leku Vocabria w postaci tabletek lub inne leczenie zakażenia HIV do czasu, gdy pacjent znów będzie mógł przyjąć lek Vocabria w postaci wstrzyknięcia.

Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku Vocabria do wstrzykiwań
Lek poda pacjentowi lekarz lub pielęgniarka, dlatego podanie dawki większej niż zalecana jest mało prawdopodobne. Jeśli pacjent ma takie obawy, powinien powiedzieć o tym lekarzowi lub pielęgniarce.

Nie przerywać stosowania leku Vocabria bez konsultacji z lekarzem prowadzącym
Lek Vocabria do wstrzykiwań należy stosować tak długo, jak zaleci lekarz prowadzący. Nie przerywać stosowania leku Vocabria, chyba że zaleci to lekarz prowadzący. W razie przerwania leczenia, lekarz prowadzący będzie musiał wdrożyć u pacjenta inne leczenie zakażenia HIV: w ciągu miesiąca od ostatniego wstrzyknięcia leku Vocabria, jeśli wstrzyknięcia wykonuje się raz na miesiąc lub w ciągu dwóch miesięcy od ostatniego wstrzyknięcia leku Vocabria, jeśli wstrzyknięcia wykonuje się raz na dwa miesiące. Ma to na celu zmniejszenie ryzyka wytworzenia oporności wirusa.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Należy zaprzestać stosowania leku Vocabria i natychmiast szukać pomocy medycznej, jeśli wystąpi którykolwiek z następujących objawów:
- zaczerwienione, nieuniesione, tarczowate lub okrągłe plamy na tułowiu, często z pęcherzami pośrodku, łuszczenie się skóry, owrzodzenia jamy ustnej, gardła, nosa, narządów płciowych i oczu. Powyższe ciężkie wysypki skórne mogą być poprzedzone gorączką i objawami grypopodobnymi (zespół Stevensa-Johnsona, toksyczna nekroliza naskórka). Te ciężkie reakcje skórne występują bardzo rzadko (mogą wystąpić **u nie więcej niż 1 na 10 000** osób).

Reakcje alergiczne

Lek Vocabria zawiera kabotegrawir, który jest inhibitorem integrazy. Inhibitory integrazy, w tym kabotegrawir, mogą powodować ciężkie reakcje alergiczne, określane jako reakcje nadwrażliwości.

Jeśli u pacjenta wystąpi którykolwiek z następujących objawów:
- reakcja skórna (*wysypka, pokrzywka*),
- wysoka temperatura (*gorączka*),
- brak energii (*zmęczenie*),
- obrzęk, czasem twarzy lub ust (*obrzęk naczynioruchowy*), powodujący trudności w oddychaniu,
- bóle mięśni lub stawów.

➔ **Należy natychmiast skontaktować się z lekarzem**. Lekarz prowadzący może zdecydować

o konieczności wykonania badań czynności wątroby, nerek lub krwi i może zalecić odstawienie leku Vocabria.

Bardzo częste działania niepożądane
Mogą wystąpić **częściej niż u 1 na 10 osób**:
- ból głowy,
- reakcje w miejscu wstrzyknięcia. W badaniach klinicznych, takie reakcje miały na ogół łagodne lub umiarkowane nasilenie i z czasem ich częstość malała. Mogą objawiać się:
  - bardzo często: ból (który rzadko może powodować przejściowe trudności z chodzeniem) i dyskomfort, stwardnienie, guzek,
  - często: zaczerwienienie, swędzenie, obrzęk, uczucie gorąca, siniak (w tym przebarwienie, lub zbieranie się krwi pod skórą),
  - niezbyt często: drętwienie, niewielkie krwawienie, ropień (zbieranie się ropy), zapalenie tkanki łącznej (uczucie ciepła, obrzęk lub zaczerwienienie).
- Uczucie gorąca (*gorączka*), które może wystąpić w ciągu jednego tygodnia po wykonaniu wstrzyknięcia.

Częste działania niepożądane
Mogą wystąpić **nie częściej niż u 1 na 10 osób**:
- depresja,
- lęk,
- niezwykłe sny,
- trudności z zasypianiem (*bezsenność*),
- zawroty głowy,
- nudności,
- wymioty,
- ból brzucha,
- wiatry (*wzdęcia*),
- biegunka,
- wysypka,
- ból mięśni,
- brak energii (*zmęczenie*),
- uczucie osłabienia (*astenia*),
- ogólne złe samopoczucie,
- zwiększenie masy ciała.

Niezbyt częste działania niepożądane
Mogą wystąpić **nie częściej niż u 1 na 100 osób**:
- próba samobójcza i myśli samobójcze (szczególnie u pacjentów, którzy mieli wcześniej depresję lub zaburzenia psychiczne),
- reakcja alergiczna (*nadwrażliwość*),
- pokrzywka (*urticaria*),
- obrzęk, czasem twarzy lub ust (*obrzęk naczynioruchowy*), powodujący trudności w oddychaniu,
- uczucie senności,
- uczucie pustki w głowie podczas wstrzyknięcia lub po wstrzyknięciu. To może prowadzić do omdlenia.
- uszkodzenie wątroby (objawami mogą być: zażółcenie skóry i białek oczu, utrata apetytu, swędzenie, tkliwość brzucha, stolec o jasnym zabarwieniu lub nieprawidłowe, ciemne zabarwienie moczu),
- zmiany w badaniach krwi określających czynność wątroby (zwiększenie aktywności *aminotransferaz* lub zwiększenie stężenia *bilirubiny*).

Inne działania niepożądane, które mogą ujawnić się w badaniach krwi
- zwiększenie aktywności lipazy (substancji wytwarzanej przez trzustkę).

Inne możliwe działania niepożądane

U pacjentów otrzymujących terapię zakażenia HIV z zastosowaniem leku Vocabria i rylpiwiryny mogą wystąpić inne działania niepożądane.

Zapalenie trzustki

Jeśli u pacjenta wystąpi silny ból brzucha, może to być spowodowane zapaleniem trzustki.

➔ **Należy powiedzieć o tym lekarzowi prowadzącemu**, w szczególności, gdy ból się rozprzestrzenia i nasila.

Objawy zakażenia i stanu zapalnego
Osoby z zaawansowanym zakażeniem HIV (AIDS) mają osłabiony układ odpornościowy i są one bardziej narażone na rozwój ciężkich zakażeń (*zakażeń oportunistycznych*). Po rozpoczęciu leczenia układ odpornościowy staje się silniejszy i zaczyna zwalczać zakażenia.

Mogą rozwinąć się objawy zakażenia i stanu zapalnego, wywołane przez:
- wcześniejsze, mające ukryty przebieg zakażenia, powodujące pojawienie się objawów zapalenia, gdy organizm zaczyna je zwalczać,
- układ odpornościowy atakujący zdrowe tkanki organizmu (*zaburzenia autoimmunologiczne*).

Objawy zaburzeń autoimmunologicznych mogą rozwinąć się wiele miesięcy po rozpoczęciu przyjmowania leku w leczeniu zakażenia HIV.

Objawami mogą być:
- **osłabienie mięśni** i (lub) **ból mięśni**,
- **ból** lub **obrzęk stawów,**
- **osłabienie** rozpoczynające się w rękach i stopach, i postępujące w kierunku tułowia,
- **kołatania serca** lub **drżenie,**
- **nadpobudliwość** (nadmierne pobudzenie psychoruchowe).

Jeżeli u pacjenta wystąpią jakiekolwiek objawy zakażenia:

➔ **Należy natychmiast powiadomić lekarza prowadzącego.** Nie należy przyjmować innych leków stosowanych w zakażeniach bez konsultacji z lekarzem prowadzącym.

Zgłaszanie działań niepożądanych
Jeśli wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w załączniku V. Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Vocabria

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku i fiolce po EXP. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania tego leku.

Nie zamrażać.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Vocabria
- Substancją czynną leku jest kabotegrawir.

Każda fiolka 3 ml zawiera 600 mg kabotegrawiru.

Pozostałe składniki to:

Mannitol (E421)
Polisorbat 20 (E432)
Makrogol (E1521)
Woda do wstrzykiwań

Jak wygląda lek Vocabria i co zawiera opakowanie

Lek Vocabria zawiesina do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu dostępny jest w fiolce z brązowego szkła z gumowym korkiem. Opakowanie zawiera również 1 strzykawkę, 1 łącznik do fiolki i 1 igłę do wstrzykiwań.

Podmiot odpowiedzialny
ViiV Healthcare BV
Van Asch van Wijckstraat 55H
3811 LP Amersfoort
Holandia

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

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

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

България
ViiV Healthcare BV
Тел.: + 359 80018205

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

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

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

Eesti
ViiV Healthcare BV
Tel: + 372 8002640

Ελλάδα
GlaxoSmithKline Μονοπρόσωπη A.E.B.E.
Τηλ: + 30 210 68 82 100

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

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

Hrvatska
ViiV Healthcare BV
Tel: + 385 800787089

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

Ísland
Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Lietuva
ViiV Healthcare BV
Tel: + 370 80000334

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

Magyarország
ViiV Healthcare BV
Tel.: + 36 80088309

Malta
ViiV Healthcare BV
Tel: + 356 80065004

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

Norge
GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00

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

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

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

România
ViiV Healthcare BV
Tel: + 40 800672524

Slovenija
ViiV Healthcare BV
Tel: + 386 80688869

Slovenská republika
ViiV Healthcare BV
Tel: + 421 800500589

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

Κύπρος
ViiV Healthcare BV
Τηλ: + 357 80070017

Latvija
ViiV Healthcare BV
Tel: + 371 80205045

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

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

United Kingdom (Northern Ireland)
ViiV Healthcare BV
Tel: + 44 (0)800 221441
customercontactuk@gsk.com

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Inne źródła informacji

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków http://www.ema.europa.eu.

Następujące informacje przeznaczone są wyłącznie dla fachowego personelu medycznego:

Vocabria 3 ml zawiesina do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu. Instrukcja użycia:

Przegląd

Pełna dawka wymaga wykonania dwóch wstrzyknięć: **produktu VOCABRIA i rylpiwiryny,**

3 ml kabotegrawiru i 3 ml rylpiwiryny.

Kabotegrawir i rylpiwiryna są zawiesinami, które nie wymagają wykonania rozcieńczeń lub rekonstytucji. Etapy przygotowania leku do stosowania są takie same dla obu produktów. Należy dokładnie przestrzegać poniższych instrukcji podczas przygotowania zawiesiny do wstrzykiwań, aby uniknąć wycieku.

Kabotegrawir i rylpiwiryna są przeznaczone wyłącznie do podania domięśniowego. Oba wstrzyknięcia muszą być wykonane w okolice pośladka.

Uwaga: zaleca się wykonanie wstrzyknięcia w górną, boczną część uda. **Kolejność wykonania wstrzyknięć nie jest istotna.**

Informacje dotyczące przechowywania

• Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania tego leku.

Nie zamrażać.

Opakowanie zawiera

- 1 fiolka z kabotegrawirem
- 1 łącznik do fiolki
- 1 strzykawka
- 1 igła do wstrzykiwań (0,65 mm, 38 mm [rozmiar 23; 1,5 cala])

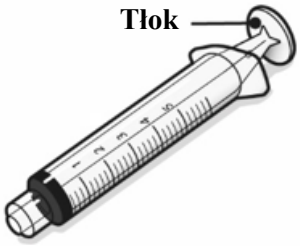
Należy wziąć pod uwagę budowę ciała pacjenta i odpowiednio dobrać długość igły.

Fiolka z kabotegrawirem

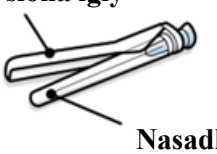
Kapsel (pod nim znajduje się gumowy korek

Łącznik do fiolki

Strzykawka



Igła do wstrzykiwań



Potrzebne również będą

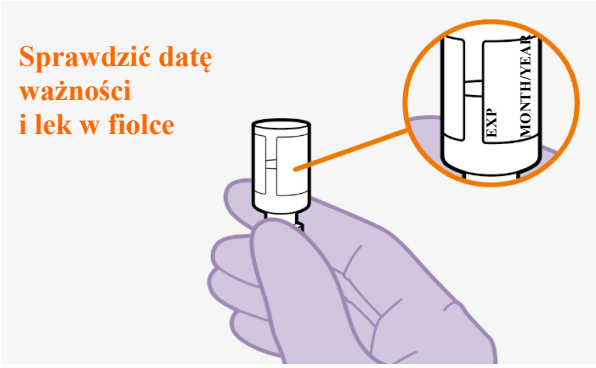
- Rękawice niejałowe
- 2 waciki nasączone alkoholem
- 2 gaziki
- Pojemnik na odpady medyczne

Przed rozpoczęciem podawania należy upewnić się, że opakowanie rylpiwiryny jest w pobliżu.

1 opakowanie zawierające 3 ml rylpiwiryny

Przygotowanie

1. Sprawdzić fiolkę



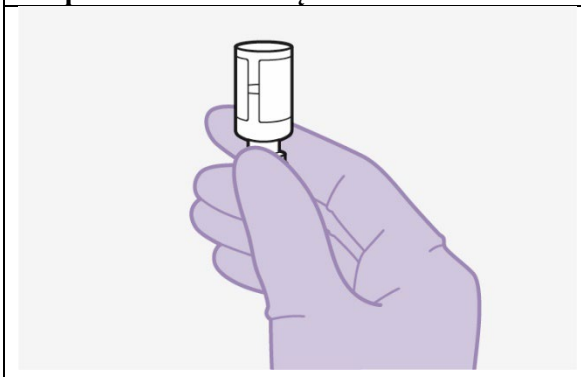
- Sprawdzić, czy nie upłynął termin ważności.
- Dokonać szybkiej oceny fiolki. Jeśli widoczne są ciała obce, nie używać produktu.

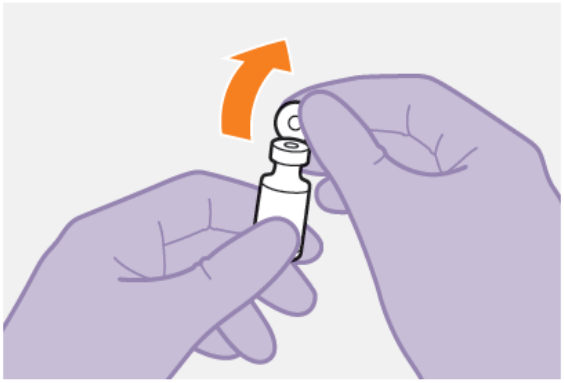
Uwaga: fiolka z kabotegrawirem ma brązowy odcień szkła.
Nie używać produktu, jeśli termin ważności upłynął.

2. Odczekać 15 minut

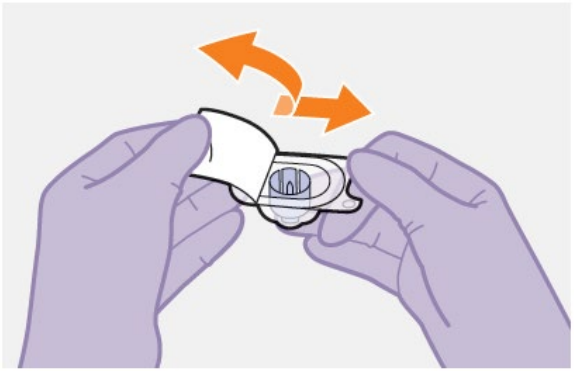
- Jeśli opakowanie było przechowywane w lodówce, należy je z niej wyjąć i odczekać co najmniej 15 minut przed wykonaniem wstrzyknięcia, aby lek ogrzał się do temperatury pokojowej.

3. Energicznie wstrząsnąć

<table>
<tr><td>
</td><td>• Trzymając mocno fiolkę, energicznie wstrząsać nią przez 10 sekund, jak pokazano na rysunku.</td></tr>
<tr><td colspan="2">4. Sprawdzić zawiesinę</td></tr>
<tr><td>  </td><td>• Odwrócić fiolkę i sprawdzić uzyskane rozproszenie. Powinno być jednolite. Jeśli zawiesina nie jest jednolita, należy ponownie wstrząsnąć fiolką.
• Obecność pęcherzyków powietrza jest zjawiskiem normalnym.

Uwaga: Kolejność przygotowania fiolek nie jest istotna.</td></tr>
<tr><td colspan="2">5. Zdjąć kapsel z fiolki</td></tr>
<tr><td>  </td><td>• Zdjąć kapsel z fiolki.
• Przetrzeć gumowy korek wacikiem nasączonym alkoholem.

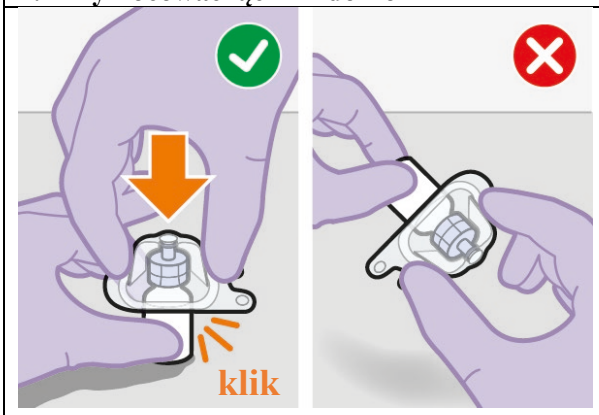
Po przetarciu nie pozwolić, aby cokolwiek dotknęło gumowego korka.</td></tr>
<tr><td colspan="2">6. Otworzyć opakowanie łącznika do fiolki</td></tr>
</table>



- Oderwać papierowy element opakowania łącznika do fiolki.

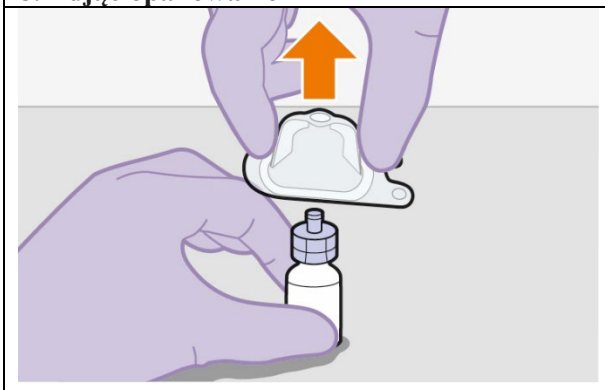
Uwaga: nie wyjmować łącznika z opakowania przed przejściem do następnego kroku. Łącznik **nie** wypadnie po odwróceniu opakowania do góry nogami.

7. Przymocować łącznik do fiolki



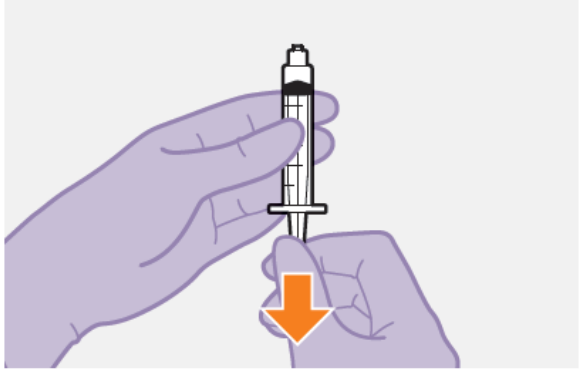
- Umieścić fiolkę na płaskiej powierzchni.
- Wcisnąć łącznik na fiolkę pionowo w dół, tak jak pokazano na rysunku.
- Prawidłowemu zamocowaniu łącznika do fiolki towarzyszy kliknięcie.

8. Zdjąć opakowanie



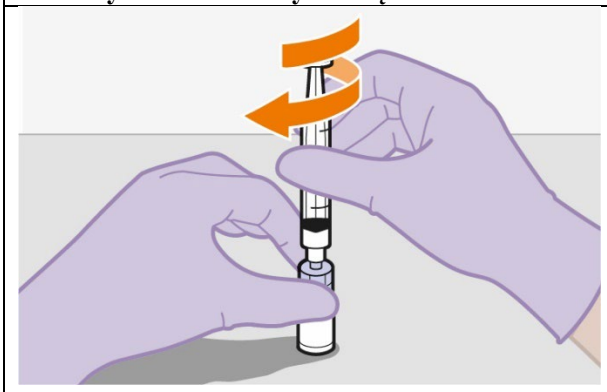
- Zdjąć opakowanie łącznika tak, jak pokazano na rysunku.

9. Przygotować strzykawkę



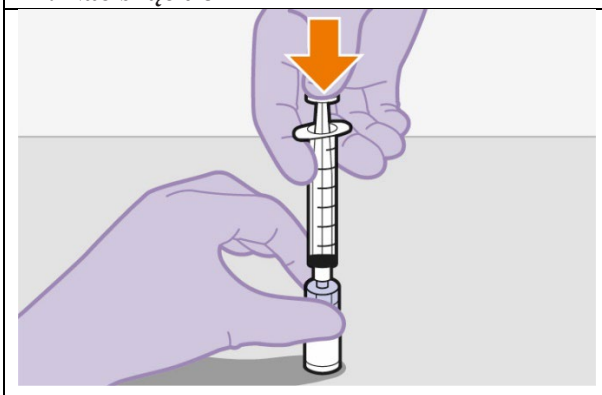
- Wyjąć strzykawkę z opakowania.
- Nabrać 1 ml powietrza do strzykawki. Później ułatwi to prawidłowe nabranie płynu.

10. Przymocować strzykawkę



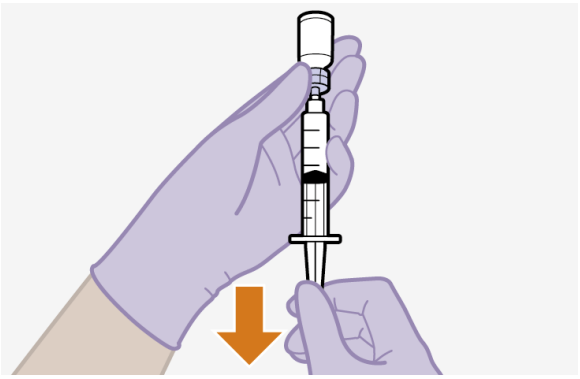
- Trzymać mocno fiolkę z łącznikiem tak, jak pokazano na rysunku.
- Mocno nakręcić strzykawkę na łącznik do fiolki.

11. Nacisnąć tłok



- Nacisnąć tłok strzykawki do końca w dół, aby wpuścić powietrze do fiolki.

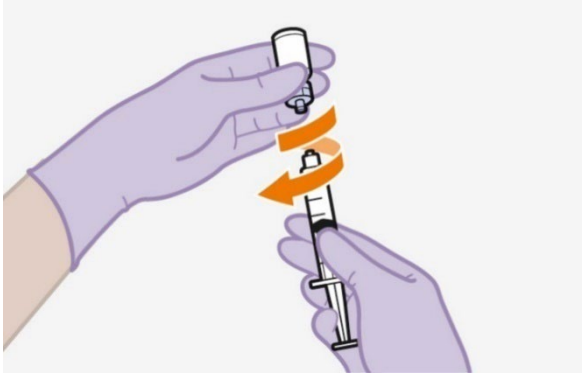
12. Wolno pobrać płyn z fiolki



- Odwrócić strzykawkę i fiolkę, następnie wolno pobrać do strzykawki tyle płynu, ile to możliwe. W strzykawce może znajdować się więcej płynu, niż wymagana objętość dawki.

Uwaga: trzymać strzykawkę pionowo, z wylotem skierowanym ku górze, w celu uniknięcia wycieku.

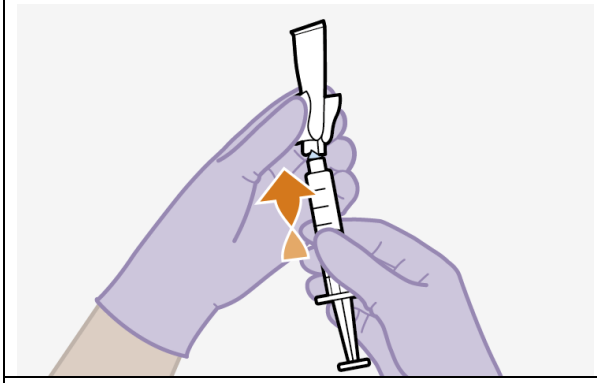
13. Odkręcić strzykawkę



- Trzymać tłok strzykawki w sposób pokazany na rysunku, aby uniknąć wycieku. Odczucie pewnej siły ciśnienia wstecznego jest zjawiskiem normalnym.
- Odkręcić strzykawkę od łącznika, trzymając łącznik tak, jak pokazano na rysunku.

Uwaga: sprawdzić, czy zawiesina kabotegrawiru jest jednolita, biała lub jasnoróżowa.

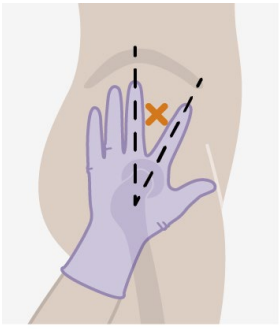
14. Zamocować igłę



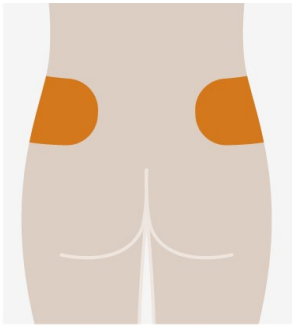
- Częściowo rozerwać opakowanie igły, odsłaniając miejsce mocowania igły.
- Trzymając strzykawkę pionowo, z wylotem skierowanym ku górze, mocno nakręcić strzykawkę na igłę.
- Zdjąć opakowanie z igły.

Wstrzyknięcie

15. Przygotować miejsce wstrzyknięcia



Górna, boczna część uda



Górny, zewnętrzny kwadrant mięśnia pośladkowego większego

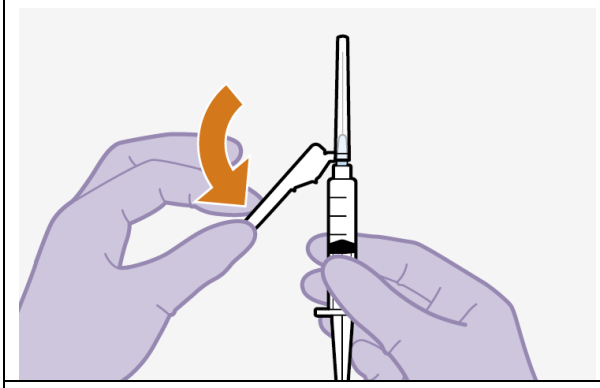
Wstrzyknięcia należy wykonać w okolice pośladków.

Należy wybrać miejsce wstrzyknięcia:

- górna, boczna część uda (zalecane)
- górny zewnętrzny kwadrant mięśnia pośladkowego większego

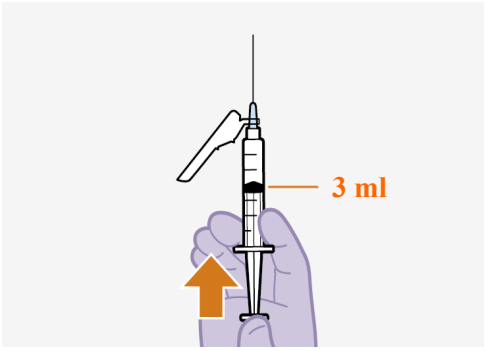
Uwaga: tylko do stosowania domięśniowego w okolice pośladka.
Nie podawać dożylnie.

16. Zdjąć nasadkę



- Odchylić osłonę odsuwając ją od igły.
- Zdjąć nasadkę z igły.

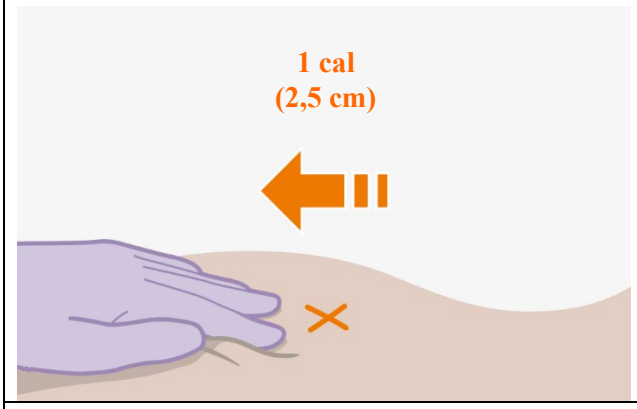
17. Usunąć nadmiar płynu



- Trzymać strzykawkę z igłą skierowaną ku górze. Nacisnąć tłok aż do kreski wskazującej dawkę 3 ml; ma to na celu usunięcie nadmiaru płynu i pęcherzyków powietrza.

Uwaga: Przetrzeć miejsce wstrzyknięcia wacikiem nasączonym alkoholem. Przed wykonaniem kolejnego kroku poczekać, aż skóra wyschnie.

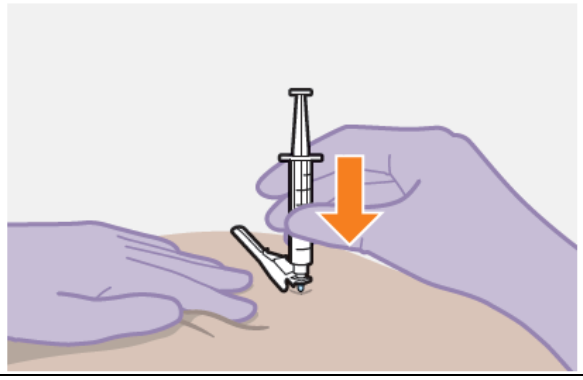
18. Naciągnąć skórę



Zastosować technikę wstrzyknięć Z-track w celu zminimalizowania wycieku leku z miejsca wstrzyknięcia.

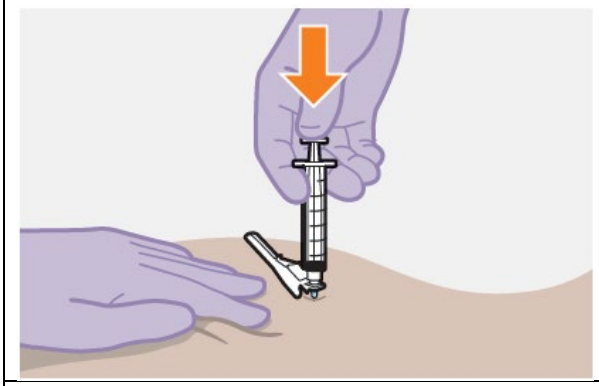
- Mocno naciągnąć skórę w miejscu wstrzyknięcia, przesuwając ją o około 1 cal (2,5 cm).
- Przytrzymać skórę w tej pozycji do czasu wykonania wstrzyknięcia.

19. Wprowadzić igłę



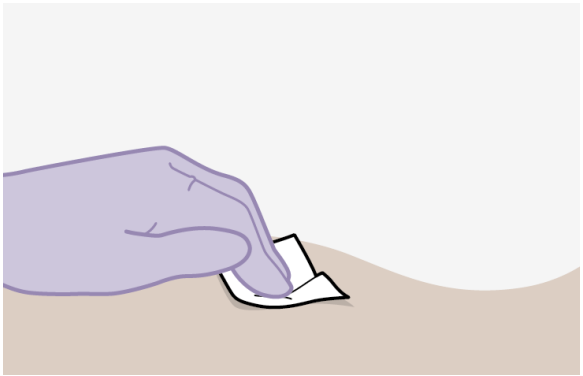
- Wprowadzić igłę na pełną głębokość lub wystarczająco głęboko, by dotrzeć do mięśnia.

20. Wstrzyknąć dawkę



- Wciąż trzymając skórę naciągniętą – powoli wcisnąć tłok do końca.
- Upewnić się, że strzykawka jest pusta.
- Wyciągnąć igłę i natychmiast zwolnić naciągniętą skórę.

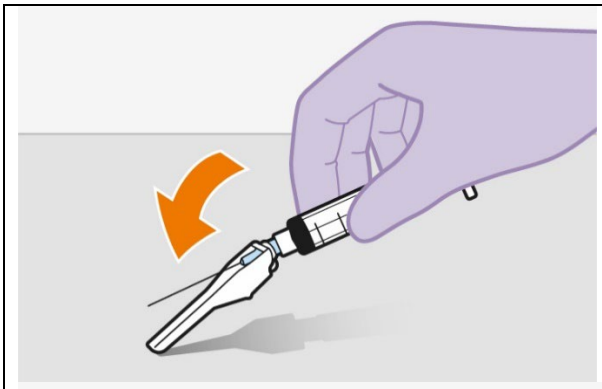
21. Dokonać oceny miejsca wstrzyknięcia

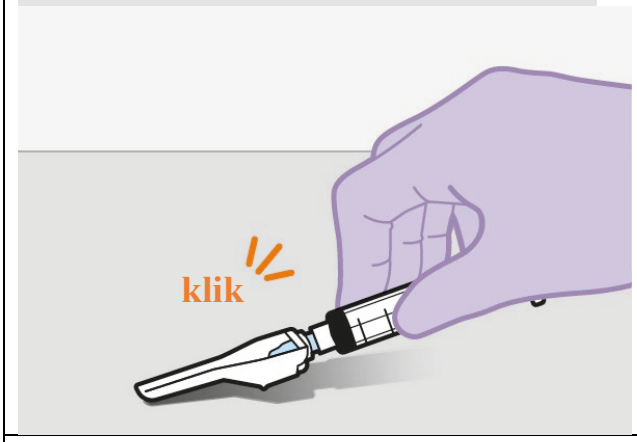


- Ucisnąć miejsce wstrzyknięcia gazikiem.
- W razie wystąpienia krwawienia, można założyć mały opatrunek.

Nie rozmasowywać miejsca wstrzyknięcia.

22. Zabezpieczyć igłę

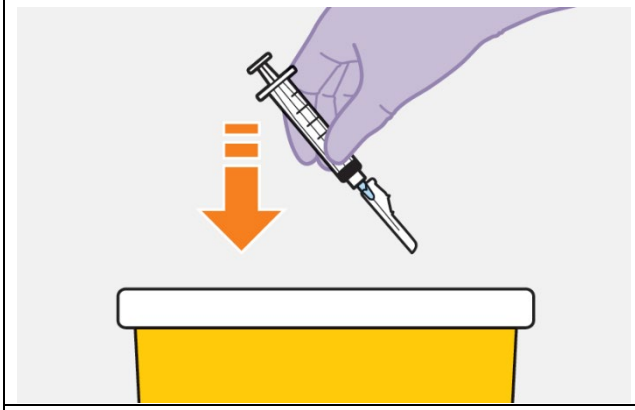




- Nałożyć osłonę na igłę.
- Przykładając niewielką siłę, na twardej powierzchni zablokować osłonę igły.
- Zablokowaniu osłony igły towarzyszy kliknięcie.

Po wykonaniu wstrzyknięcia

23. Usunąć w bezpieczny sposób



- Usunąć zużyte igły, strzykawki, fiolki i łączniki do fiolek zgodnie z lokalnymi przepisami.

Powtórzyć czynności dla drugiego leku

Jeśli wstrzyknięcia obu leków nie zostały jeszcze wykonane, przygotowanie i podanie wstrzyknięcia rylpiwiryny należy przeprowadzić zgodnie z instrukcją użycia przygotowaną specjalnie dla tego leku.

Pytania i odpowiedzi

1. Jak długo lek może pozostawać w strzykawce?

Z mikrobiologicznego punktu widzenia, po zaciągnięciu zawiesiny do strzykawki, produkt powinien być zastosowany natychmiast.

Wykazano trwałość chemiczną i fizyczną w temperaturze 25ºC przez 2 godziny.

2. Dlaczego należy wstrzyknąć powietrze do fiolki?

Wstrzyknięcie 1 ml powietrza do fiolki ułatwia pobranie dawki do strzykawki.

Bez obecności powietrza, pewna ilość płynu może nieumyślnie trafić z powrotem do fiolki, pozostawiając w strzykawce mniejszą objętość niż zamierzano.

3. Czy kolejność wykonywania wstrzyknięć ma znaczenie?

Nie, kolejność nie jest istotna.

4. Jeśli opakowanie przechowywano w lodówce, czy bezpieczne jest szybsze ogrzanie fiolki do temperatury pokojowej?

Najlepiej pozostawić fiolkę, by samoistnie ogrzała się do temperatury pokojowej. Aby ten proces przyspieszyć, można ogrzać fiolkę w dłoniach, pamiętając jednak o tym, by temperatura fiolki nie przekroczyła 30°C.

Nie wolno stosować innych metod ogrzewania.

5. Dlaczego zaleca się podanie w górną, boczną część uda?

Zaleca się podanie w górną, boczną część uda, w mięsień pośladkowy średni, ponieważ jest on oddalony od głównych nerwów i naczyń krwionośnych. Podanie w górny, zewnętrzny kwadrant mięśnia pośladkowego większego jest akceptowalne, jeśli jest preferowane przez pracownika fachowego personelu medycznego. Wstrzyknięcia nie należy wykonywać w żadne inne miejsce.

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

Vocabria 30 mg tabletki powlekane
kabotegrawir

▼Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Użytkownik leku też może w tym pomóc, zgłaszając wszelkie działania niepożądane, które wystąpiły po zastosowaniu leku. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zażyciem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.
- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Vocabria i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Vocabria
3. Jak stosować lek Vocabria
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Vocabria
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Vocabria i w jakim celu się go stosuje

Lek Vocabria w postaci tabletek zawiera kabotegrawir jako substancję czynną. Kabotegrawir należy do grupy leków przeciwretrowirusowych zwanych *inhibitorami integrazy* (INI).

Lek Vocabria w postaci tabletek stosuje się w leczeniu zakażenia HIV (ludzkim wirusem niedoboru odporności) u dorosłych w wieku 18 lat i starszych, którzy stosują jednocześnie inny lek przeciwretrowirusowy o nazwie rylpiwiryna, i u których zakażenie HIV-1 jest pod kontrolą.

Lek Vocabria w postaci tabletek nie leczy zakażenia HIV; utrzymuje liczbę wirusów HIV w organizmie pacjenta na niskim poziomie. Pomaga to utrzymać właściwą liczbę komórek CD4 we krwi pacjenta. Komórki CD4 to rodzaj krwinek białych, które odgrywają ważną rolę, gdyż pomagają organizmowi zwalczać zakażenia.

Lekarz prowadzący zaleci pacjentowi stosowanie leku Vocabria w postaci tabletek przed przyjęciem po raz pierwszy leku Vocabria do wstrzykiwań.

Jeśli pacjent stosuje lek Vocabria do wstrzykiwań, ale nie ma możliwości przyjęcia wstrzyknięcia, lekarz prowadzący może również zalecić stosowanie w zamian leku Vocabria w postaci tabletek, do czasu, gdy pacjent będzie znów mógł przyjmować wstrzyknięcia.

Lek Vocabria w postaci tabletek jest zawsze stosowany jednocześnie z drugim lekiem przeciwretrowirusowym o nazwie *rylpiwiryna w postaci tabletek*, stosowanym w leczeniu zakażenia HIV. Lek Vocabria i rylpiwiryna w postaci tabletek zastąpią obecnie stosowane przez pacjenta leki przeciwretrowirusowe. W celu uzyskania informacji na temat rylpiwiryny, należy zapoznać się z Ulotką dla pacjenta przygotowaną dla tego leku.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Vocabria

Kiedy nie stosować leku Vocabria w postaci tabletek:
- jeśli u pacjenta wystąpiła kiedykolwiek ciężka wysypka skórna, łuszczenie się skóry, pęcherze i (lub) owrzodzenia jamy ustnej,
- jeśli pacjent ma **uczulenie** (*nadwrażliwość*) na kabotegrawir, lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6),
- jeśli pacjent przyjmuje którykolwiek z niżej wymienionych leków, ponieważ mogą one wpływać na działanie leku Vocabria:
  - **karbamazepina, okskarbazepina, fenytoina, fenobarbital** (leki stosowane w leczeniu padaczki i w zapobieganiu napadom drgawkowym),
  - **ryfampicyna** lub **ryfabutyna** (leki stosowane w leczeniu niektórych zakażeń bakteryjnych, takich jak gruźlica).

➔ **Należy poinformować lekarza**, jeśli pacjent uważa, że którykolwiek z powyższych punktów go dotyczy.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Ciężka reakcja skórna:
Ciężkie reakcje skórne, zespół Stevensa-Johnsona i toksyczną nekrolizę naskórka, zgłaszano bardzo rzadko w związku ze stosowaniem leku Vocabria. W przypadku zauważenia któregokolwiek z objawów związanych z tymi ciężkimi reakcjami skórnymi, należy przerwać stosowanie leku Vocabria i natychmiast szukać pomocy medycznej.

➔ **Należy przeczytać informacje** zawarte w punkcie 4 tej ulotki („Możliwe działania niepożądane").

Reakcje alergiczne
Lek Vocabria zawiera kabotegrawir, który jest inhibitorem integrazy. Inhibitory integrazy, w tym kabotegrawir, mogą powodować ciężkie reakcje alergiczne, określane jako *reakcje nadwrażliwości*. Pacjent powinien zapoznać się z informacjami o ważnych oznakach i objawach, na które powinien zwrócić uwagę podczas stosowania leku Vocabria.

➔ **Należy przeczytać informacje** zawarte w punkcie 4 tej ulotki.

Problemy z wątrobą, w tym wirusowe zapalenie wątroby typu B i (lub) C
Należy powiedzieć lekarzowi, jeśli pacjent ma lub miał problemy z wątrobą, w tym wirusowe zapalenie wątroby typu B i (lub) C. Przed podjęciem decyzji o leczeniu lekiem Vocabria lekarz może ocenić stopień zaawansowania choroby wątroby.

Należy zwracać uwagę na ważne objawy
U niektórych osób przyjmujących leki stosowane w zakażeniu HIV mogą wystąpić inne objawy, które mogą być ciężkie. Pacjent powinien zapoznać się z informacjami o ważnych oznakach i objawach, na które powinien zwrócić uwagę podczas stosowania leku Vocabria. Należą do nich:
- objawy zakażenia,
- objawy uszkodzenia wątroby

➔ **Należy przeczytać informacje** zawarte w punkcie 4 tej ulotki („Możliwe działania niepożądane").

W razie zaobserwowania jakichkolwiek objawów zakażenia lub uszkodzenia wątroby:

➔ **Należy natychmiast powiedzieć o tym lekarzowi**. Nie należy przyjmować innych leków stosowanych w zakażeniach bez konsultacji z lekarzem.

Dzieci i młodzież
Ten lek nie jest przeznaczony dla dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat, ponieważ nie został przebadany u tych pacjentów.

Lek Vocabria w postaci tabletek a inne leki
Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować, w tym leków przyjmowanych bez recepty.

Nie wolno przyjmować leku Vocabria jednocześnie z niektórymi innymi lekami (patrz „Kiedy nie Stosować leku Vocabria w postaci tabletek" wcześniej w punkcie 2).

Niektóre leki mogą wpływać na sposób działania leku Vocabria lub mogą zwiększać prawdopodobieństwo wystąpienia **działań niepożądanych**. Lek Vocabria może również wpływać na działanie niektórych innych leków.

Należy powiedzieć lekarzowi prowadzącemu, jeśli pacjent przyjmuje którykolwiek z wymienionych leków:

- **leki zobojętniające sok żołądkowy, stosowane w leczeniu niestrawności** i **zgagi.** Leki zobojętniające sok żołądkowy mogą zatrzymywać wchłanianie substancji czynnej leku Vocabria w postaci tabletek w organizmie pacjenta.
  Nie należy przyjmować tych leków w okresie 2 godzin przed przyjęciem leku Vocabria lub przez co najmniej 4 godziny po ich przyjęciu
- **ryfabutynę** (stosowaną w leczeniu niektórych zakażeń bakteryjnych, takich jak gruźlica).

➔ **Należy powiedzieć lekarzowi prowadzącemu lub farmaceucie**, jeśli pacjent przyjmuje którykolwiek z tych leków. Lekarz prowadzący może podjąć decyzję o konieczności przeprowadzenia dodatkowych kontroli.

Ciąża i karmienie piersią

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza, że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko:

➔ **powinna porozmawiać z lekarzem prowadzącym** przed zastosowaniem leku Vocabria.

Ciąża
- **Stosowanie leku Vocabria w czasie ciąży nie jest zalecane.** W razie konieczności lekarz prowadzący rozważy korzyść dla pacjentki i ryzyko dla dziecka płynące ze stosowania leku Vocabria w czasie ciąży. Jeśli pacjentka planuje ciążę, **powinna wcześniej porozmawiać z lekarzem prowadzącym**.
- Jeśli pacjentka zajdzie w ciążę, nie powinna zaprzestawać stosowania leku Vocabria bez konsultacji z lekarzem prowadzącym.

Karmienie piersią
Nie zaleca się karmienia piersią przez kobiety zakażone wirusem HIV, ponieważ wirusa HIV można przekazać dziecku z mlekiem matki.

Nie wiadomo, czy składniki leku Vocabria w postaci tabletek mogą przeniknąć do mleka matki.

Jeżeli pacjentka karmi piersią lub rozważa karmienie piersią, **powinna jak najszybciej skonsultować się z lekarzem.**

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Lek Vocabria może powodować zawroty głowy i inne działania niepożądane, które powodują

zmniejszenie koncentracji.

➔ **Nie należy prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn**, chyba że pacjent jest pewien, że lek nie powoduje u niego tych objawów.

Ważne informacje o niektórych składnikach leku Vocabria
Jeżeli stwierdzono wcześniej u pacjenta nietolerancję niektórych cukrów, pacjent powinien skontaktować się z lekarzem przed przyjęciem leku.
Ten lek zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na tabletkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu".

3. Jak stosować lek Vocabria

Ten lek należy zawsze przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Lek Vocabria w postaci tabletek musi być zawsze stosowany jednocześnie z drugim lekiem stosowanym w leczeniu zakażenia HIV (rylpiwiryna w postaci tabletek). Pacjent powinien także uważnie zapoznać się z instrukcjami dotyczącymi stosowania rylpiwiryny. Ulotka dla pacjenta umieszczona jest w opakowaniu rylpiwiryny.

Schemat przyjmowania tabletek i wykonywania wstrzyknięć, dawkowanie raz na miesiąc

Lek	**Kiedy**		
	Przez miesiąc 1 (co najmniej 28 dni)	**Miesiąc 2 po jednym miesiącu przyjmowania tabletek**	**Miesiąc 3 i kolejne miesiące**
Vocabria	30 mg w postaci tabletki raz na dobę	600 mg w postaci wstrzyknięcia	400 mg w postaci wstrzyknięcia raz na miesiąc
Rylpiwiryna	25 mg w postaci tabletki raz na dobę	900 mg w postaci wstrzyknięcia	600 mg w postaci wstrzyknięcia raz na miesiąc

Schemat przyjmowania tabletek i wykonywania wstrzyknięć, dawkowanie raz na dwa miesiące

Lek	**Kiedy**		
	Miesiąc 1 (co najmniej 28 dni)	**Miesiąc 2 i Miesiąc 3 po jednym miesiącu przyjmowania tabletek**	**Miesiąc 5 i kolejne miesiące**
Vocabria	30 mg w postaci tabletki raz na dobę	600 mg w postaci wstrzyknięcia	600 mg w postaci wstrzyknięcia, raz na 2 miesiące
Rylpiwiryna	25 mg w postaci tabletki raz na dobę	900 mg w postaci wstrzyknięcia	900 mg w postaci wstrzyknięcia, raz na 2 miesiące

Kiedy pacjent po raz pierwszy rozpoczyna terapię lekiem Vocabria, może podjąć wraz z lekarzem prowadzącym decyzję o rozpoczęciu leczenia z zastosowaniem leku Vocabria w postaci tabletek lub o rozpoczęciu leczenia od razu lekiem Vocabria do wstrzykiwań:
Jeśli pacjent zadecyduje o rozpoczęciu leczenia z zastosowaniem tabletek, lekarz prowadzący zaleci:

- przyjmowanie jednej tabletki leku Vocabria o mocy 30 mg i jednej tabletki rylpiwiryny o mocy 25 mg, raz na dobę, przez około **jeden miesiąc**,
- następnie przyjmowanie wstrzyknięć **raz na miesiąc lub raz na dwa miesiące**.

Ten pierwszy miesiąc stosowania leku Vocabria i rylpiwiryny w postaci tabletek określany jest jako doustny **okres wprowadzający**. Pozwala on lekarzowi prowadzącemu określić, czy właściwe jest kontynuowanie leczenia z zastosowaniem wstrzyknięć.

Jak przyjmować tabletki
Lek Vocabria w postaci tabletek należy połykać z niewielką ilością wody.

Lek Vocabria można przyjmować z jedzeniem lub bez jedzenia. Jeśli jednak lek Vocabria stosowany jest w tym samym czasie co rylpiwiryna, obie tabletki należy przyjąć z posiłkiem.

Jeśli pacjent nie może przyjąć leku Vocabria w postaci wstrzyknięcia
Jeśli pacjent nie ma możliwości przyjęcia leku Vocabria do wstrzykiwań, lekarz prowadzący może zalecić stosowanie w zamian leku Vocabria w postaci tabletek lub inne leczenie zakażenia HIV, do czasu, gdy pacjent będzie znów mógł przyjmować wstrzyknięcia.

Leki zobojętniające sok żołądkowy
Leki zobojętniające sok żołądkowy, stosowane w leczeniu **niestrawności** i **zgagi**, mogą zatrzymywać wchłanianie leku Vocabria w organizmie pacjenta i zmniejszać jego skuteczność.
Nie należy przyjmować leku zobojętniającego sok żołądkowy w okresie 2 godzin przed przyjęciem leku Vocabria lub przez co najmniej 4 godziny po ich przyjęciu.
Należy porozmawiać z lekarzem, aby uzyskać dodatkową poradę na temat przyjmowania leków zobojętniających sok żołądkowy z lekiem Vocabria w postaci tabletek.

Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku Vocabria
W razie przyjęcia zbyt dużej liczby tabletek leku Vocabria należy **skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą w celu uzyskania porady**. Jeśli to możliwe, należy pokazać im opakowanie leku Vocabria.

Pominięcie przyjęcia leku Vocabria
Jeśli w ciągu 12 godzin od czasu planowanego przyjęcia pacjent zorientuje się, że pominął dawkę leku Vocabria, powinien przyjąć ją możliwie jak najszybciej. Jeśli jednak upłynęło już ponad 12 godzin, wówczas należy pominąć tę dawkę i przyjąć następną o zwykłej porze.
➔ **Nie należy stosować dawki podwójnej** w celu uzupełnienia pominiętej dawki.
Jeśli pacjent zwymiotuje w ciągu 4 godzin od przyjęciu leku Vocabria, powinien przyjąć następną tabletkę. Jeśli pacjent zwymiotuje po upłynięciu 4 godzin od przyjęcia leku Vocabria, nie ma konieczności przyjmowania kolejnej tabletki do czasu zastosowania następnej zaplanowanej dawki.

Nie przerywać stosowania leku Vocabria bez konsultacji z lekarzem
Lek Vocabria należy stosować tak długo, jak zaleci lekarz. Nie przerywać stosowania leku Vocabria, chyba że zaleci to lekarz.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Należy zaprzestać stosowania leku Vocabria i natychmiast szukać pomocy medycznej, jeśli wystąpi którykolwiek z następujących objawów:
- zaczerwienione, nieuniesione, tarczowate lub okrągłe plamy na tułowiu, często z pęcherzami pośrodku, łuszczenie się skóry, owrzodzenia jamy ustnej, gardła, nosa, narządów płciowych

i oczu. Powyższe ciężkie wysypki skórne mogą być poprzedzone gorączką i objawami grypopodobnymi (zespół Stevensa-Johnsona, toksyczna nekroliza naskórka). Te ciężkie reakcje skórne występują bardzo rzadko (mogą wystąpić **u nie więcej niż 1 na 10 000** osób).

Reakcje alergiczne

Lek Vocabria zawiera kabotegrawir, który jest inhibitorem integrazy. Inhibitory integrazy, w tym kabotegrawir, mogą powodować ciężkie reakcje alergiczne, określane jako reakcje nadwrażliwości.

Jeśli u pacjenta wystąpi którykolwiek z następujących objawów:
- reakcja skórna (*wysypka, pokrzywka*),
- wysoka temperatura (*gorączka*),
- brak energii (*zmęczenie*),
- obrzęk, czasem twarzy lub ust (*obrzęk naczynioruchowy*), powodujący trudności w oddychaniu,
- bóle mięśni lub stawów.

➔ **Należy natychmiast skontaktować się z lekarzem**. Lekarz prowadzący może zdecydować o konieczności wykonania badań czynności wątroby, nerek lub krwi i może zalecić odstawienie leku Vocabria.

Bardzo częste działania niepożądane
Mogą wystąpić **częściej niż u 1 na 10 osób**:
- ból głowy,
- uczucie gorąca (*gorączka*).

Częste działania niepożądane
Mogą wystąpić **nie częściej niż u 1 na 10 osób**:
- depresja,
- lęk,
- niezwykłe sny,
- trudności z zasypianiem (*bezsenność*),
- zawroty głowy,
- nudności,
- wymioty,
- ból brzucha,
- wiatry (*wzdęcia*),
- biegunka,
- wysypka,
- ból mięśni,
- brak energii (*zmęczenie*),
- uczucie osłabienia (*astenia*),
- ogólne złe samopoczucie,
- zwiększenie masy ciała.

Niezbyt częste działania niepożądane
Mogą wystąpić **nie częściej niż u 1 na 100 osób**:
- próba samobójcza i myśli samobójcze (szczególnie u pacjentów, którzy mieli wcześniej depresję lub zaburzenia psychiczne),
- reakcja alergiczna (*nadwrażliwość*),
- pokrzywka (*urticaria*),
- obrzęk, czasem twarzy lub ust (*obrzęk naczynioruchowy*), powodujący trudności w oddychaniu,
- uczucie senności,
- uszkodzenie wątroby (objawami mogą być: zażółcenie skóry i białek oczu, utrata apetytu, swędzenie, tkliwość brzucha, stolec o jasnym zabarwieniu lub nieprawidłowe, ciemne

zabarwienie moczu),
- zmiany w badaniach krwi określających czynność wątroby (zwiększenie aktywności *aminotransferaz* lub zwiększenie stężenia *bilirubiny*).

Inne działania niepożądane, które mogą ujawnić się w badaniach krwi
- zwiększenie aktywności lipazy (substancji wytwarzanej przez trzustkę).

Inne możliwe działania niepożądane

U pacjentów otrzymujących terapię zakażenia HIV z zastosowaniem leku Vocabria i rylpiwiryny mogą wystąpić inne działania niepożądane.

Zapalenie trzustki

Jeśli u pacjenta wystąpi silny ból brzucha, może to być spowodowane zapaleniem trzustki.

➔ **Należy powiedzieć o tym lekarzowi prowadzącemu**, w szczególności, gdy ból się rozprzestrzenia i nasila.

Objawy zakażenia i stanu zapalnego
Osoby z zaawansowanym zakażeniem HIV (AIDS) mają osłabiony układ odpornościowy i są one bardziej narażone na rozwój ciężkich zakażeń (*zakażeń oportunistycznych*). Po rozpoczęciu leczenia układ odpornościowy staje się silniejszy i zaczyna zwalczać zakażenia.

Mogą rozwinąć się objawy zakażenia i stanu zapalnego, wywołane przez:
- wcześniejsze, mające ukryty przebieg zakażenia, powodujące pojawienie się objawów zapalenia, gdy organizm zaczyna je zwalczać,
- układ odpornościowy atakujący zdrowe tkanki organizmu (*zaburzenia autoimmunologiczne*).

Objawy zaburzeń autoimmunologicznych mogą rozwinąć się wiele miesięcy po rozpoczęciu przyjmowania leku w leczeniu zakażenia HIV.

Objawami mogą być:
- **osłabienie mięśni** i (lub) **ból mięśni**,
- **ból** lub **obrzęk stawów,**
- **osłabienie** rozpoczynające się w rękach i stopach, i postępujące w kierunku tułowia,
- **kołatania serca** lub **drżenie,**
- **nadpobudliwość** (nadmierne pobudzenie psychoruchowe).

Jeżeli u pacjenta wystąpią jakiekolwiek objawy zakażenia i stanu zapalnego lub jeśli pacjent zauważy którykolwiek z powyższych objawów:

➔ **Należy natychmiast powiadomić lekarza prowadzącego.** Nie należy przyjmować innych leków stosowanych w zakażeniach bez konsultacji z lekarzem prowadzącym.

Zgłaszanie działań niepożądanych
Jeśli wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania" wymienionego w załączniku V. Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Vocabria

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku i butelce po EXP. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania tego leku.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Vocabria
- Substancją czynną leku jest kabotegrawir.

Każda tabletka zawiera 30 mg kabotegrawiru.

Pozostałe składniki to:

Rdzeń tabletki
Laktoza jednowodna
Celuloza mikrokrystaliczna (E460)
Hypromeloza (E464)
Karboksymetyloskrobia sodowa
Magnezu stearynian

Otoczka tabletki
Hypromeloza (E464)
Tytanu dwutlenek (E171)
Makrogol (E1521)

Jak wygląda lek Vocabria i co zawiera opakowanie

Tabletki powlekane Vocabria mają postać białych, owalnych tabletek powlekanych z napisem „SV CTV" wytłoczonym po jednej stronie.

Tabletki powlekane dostępne są butelkach z zamknięciem zabezpieczającym przed dostępem dzieci.

Każda butelka zawiera 30 tabletek powlekanych

Podmiot odpowiedzialny
ViiV Healthcare BV
Van Asch van Wijckstraat 55H
3811 LP Amersfoort
Holandia

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

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

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

България
ViiV Healthcare BV
Тел.: + 359 80018205

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

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

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

Eesti
ViiV Healthcare BV
Tel: + 372 8002640

Ελλάδα
GlaxoSmithKline Μονοπρόσωπη A.E.B.E.
Τηλ: + 30 210 68 82 100

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

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

Hrvatska
ViiV Healthcare BV
Tel: + 385 800787089

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

Ísland
Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Lietuva
ViiV Healthcare BV
Tel: + 370 80000334

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

Magyarország
ViiV Healthcare BV
Tel.: + 36 80088309

Malta
ViiV Healthcare BV
Tel: + 356 80065004

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

Norge
GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00

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

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

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

România
ViiV Healthcare BV
Tel: + 40 800672524

Slovenija
ViiV Healthcare BV
Tel: + 386 80688869

Slovenská republika
ViiV Healthcare BV
Tel: + 421 800500589

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

Κύπρος
ViiV Healthcare BV
Τηλ: + 357 80070017

Latvija
ViiV Healthcare BV
Tel: + 371 80205045

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

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

United Kingdom (Northern Ireland)
ViiV Healthcare BV
Tel: + 44 (0)800 221441
customercontactuk@gsk.com

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Inne źródła informacji

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków http://www.ema.europa.eu.

ANEKS IV

WNIOSKI NAUKOWE I PODSTAWY ZMIANY WARUNKÓW POZWOLENIA (POZWOLEŃ) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Wnioski naukowe

Uwzględniając raport oceniający PRAC w sprawie okresowych raportów o bezpieczeństwie (PSUR) dotyczących substancji kabotegrawir (leczenie zakażenia ludzkim wirusem niedoboru odporności typu 1 (HIV-1)), wnioski naukowe przyjęte przez PRAC są następujące:

- W oparciu o dostępne dane dotyczące ryzyka wystąpienia ciężkich skórnych działań niepożądanych, wynikających z oceny sygnału dostarczonej przez podmiot odpowiedzialny, w tym jednego kluczowego przypadku o bliskim związku czasowym, który należy ocenić jako prawdopodobny, PRAC uznaje, że związek przyczynowy pomiędzy stosowaniem kabotegrawiru, a zespołem Stevensa-Johnsonsa/toksyczną nekrolizą naskórka (SJS/TEN) jest co najmniej uzasadniony. PRAC stwierdził, że należy odpowiednio zmienić druki informacyjne produktów leczniczych, zawierających kabotegrawir.

- W oparciu o dostępne dane dotyczące zaburzeń chodu, pochodzące z badań klinicznych i spontanicznych raportów obejmujących >100 przypadków z bliskim związkiem czasowym w kontekście reakcji w miejscu wstrzyknięcia, PRAC uznaje, że związek przyczynowy pomiędzy stosowaniem kabotegrawiru a występowaniem reakcji w miejscu wstrzyknięcia (zaburzenia chodu) jest co najmniej uzasadniony. PRAC stwierdził, że należy odpowiednio zmienić druki informacyjne produktów leczniczych, zawierających kabotegrawir (do wstrzykiwań).

Komitet CHMP, po zapoznaniu się z zaleceniem PRAC, zgadza się z ogólnymi wnioskami PRAC i uzasadnieniem zalecenia.

Podstawy zmiany warunków pozwolenia (pozwoleń) na dopuszczenie do obrotu

Na podstawie wniosków naukowych dotyczących kabotegrawiru (leczenie zakażenia ludzkim wirusem niedoboru odporności typu 1 (HIV-1)) CHMP uznał, że stosunek korzyści do ryzyka stosowania produktów leczniczych zawierających jako substancję czynną kabotegrawir (leczenie zakażenia ludzkim wirusem niedoboru odporności typu 1 (HIV-1)) pozostaje niezmieniony, pod warunkiem wprowadzenia proponowanych zmian do druków informacyjnych.

Komitet CHMP zaleca zmianę warunków pozwolenia (pozwoleń) na dopuszczenie do obrotu.