

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

## **1. NÁZEV PŘÍPRAVKU**

Apretude 600 mg injekční suspenze s prodlouženým uvolňováním

## **2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ**

Jedna 3ml injekční lahvička obsahuje 600 mg kabotegraviru.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

## **3. LÉKOVÁ FORMA**

Injekční suspenze s prodlouženým uvolňováním.  
Bílá až světle růžová suspenze.

## **4. KLINICKÉ ÚDAJE**

### **4.1 Terapeutické indikace**

Přípravek Apretude je indikován v kombinaci s bezpečnějšími sexuálními praktikami k preexpozici profylaxi (PrEP) ke snížení rizika sexuálním přenosem získané infekce HIV-1 u vysoce rizikových dospělých a dospívajících s tělesnou hmotností nejméně 35 kg (viz body 4.2, 4.4 a 5.1).

### **4.2 Dávkování a způsob podání**

Přípravek Apretude musí předepisovat lékaři, kteří mají zkušenosti s preexpozici profylaxí infekce HIV.

Injekce má podávat zdravotnický pracovník.

Před zahájením podávání kabotegraviru a při každé další injekci kabotegraviru musí být ohrožení jedinci testováni na HIV-1 (viz bod 4.3). Kombinovaný test na antigeny/protilátky i test založený na detekci HIV RNA musí potvrdit negativní výsledek. Lékařům se doporučuje provést oba testy, i když výsledek testu založeného na detekci HIV RNA bude k dispozici až po podání injekce kabotegraviru. Pokud není kombinovaná testovací strategie zahrnující oba testy k dispozici, testování se má řídit platnými místními pokyny.

Před zahájením podávání přípravku Apretude je třeba pečlivě vybrat jedince, kteří budou srozuměni s požadovaným dávkovacím schématem, a poučit je o důležitosti dodržování harmonogramu návštěv k podání dávek, aby se snížilo riziko infekce HIV-1.

Lékař a ohrožený jedinec se mohou před zahájením podávání injekcí přípravku Apretude rozhodnout pro úvodní perorální podávání kabotegraviru v tabletách, aby bylo možno vyhodnotit snášenlivost přípravku, nebo mohou přistoupit přímo k injekčnímu podání přípravku Apretude (viz doporučené dávkování v tabulkách 1 a 2).

## Dávkování

### Úvodní perorální podání

Řiďte se informacemi o úvodním perorálním podání v souhrnu údajů o perorálních tabletách přípravku Apretude.

### Injekční podání

#### *Úvodní injekce*

Doporučená úvodní injekční dávka je jedna 600mg intramuskulární injekce. V případě úvodního perorálního podávání musí být první injekce naplánována na poslední den úvodního perorálního schématu nebo do tří dnů poté.

S odstupem jednoho měsíce je třeba aplikovat druhou 600mg intramuskulární injekční dávku. Ohroženým jedincům může být druhá úvodní 600mg injekční dávka podána až 7 dní před nebo po plánovaném datu.

#### *Pokračovací injekce – v odstupu 2 měsíců*

Po druhé úvodní injekci se u dospělých doporučují následné injekční dávky formou jedné 600mg intramuskulární injekce podávané každé dva měsíce. Ohroženým jedincům může být injekce podána až 7 dní před nebo po plánovaném datu injekční dávky.

**Tabulka 1 Doporučené dávkovací schéma intramuskulárního podání**

	Úvodní injekce (v odstupu jednoho měsíce)	Pokračovací injekce (v odstupu dvou měsíců)
Léčivý přípravek	<b>Přímo injekční podání: 1. a 2. měsíc</b> <b><u>nebo</u></b> <b>po úvodním perorálním podání: 2. a 3. měsíc</b>	<b>Dva měsíce po poslední úvodní injekci a následně každé dva měsíce</b>
Kabotegravir	600 mg	600 mg

### Vynechaná dávka

U jedinců, kteří vynechají plánované podání injekce, je třeba vyšetřením potvrdit, zda je obnovení preexpoziciční profylaxe vhodné.

Nelze-li zamezit prodlevě od plánovaného data podání injekce o více než 7 dní, jedná se o vynechanou dávku. V takovém případě lze užívat jednu 30mg tabletu kabotegraviru denně po dobu až dvou měsíců jako náhradu jedné návštěvy k podání injekce. První dávka perorální léčby má být podána přibližně dva měsíce (+/-7 dní) po poslední injekční dávce kabotegraviru. K perorálnímu podávání preexpoziciční profylaxe po dobu delší než dva měsíce se doporučuje alternativní perorální režim.

Injekční podávání musí být obnoveno v den ukončení perorálního podávání nebo do tří dnů poté dle doporučení v tabulce 2.

**Tabulka 2 Doporučené injekční dávkování po vynechaných injekcích nebo po perorálním PrEP , který nahrazuje injekci**

Vynechaná dávka	
Doba od poslední injekce	Doporučení
<b>V případě vynechání druhé injekce a odstupu od první injekce:</b>	
≤ 2 měsíce	Podějte co nejdříve jednu 600mg injekci a následně pokračujte v podávání injekcí podle plánu každé 2 měsíce.
> 2 měsíce	Znovu podějte úvodní injekční dávku 600 mg a o měsíc později druhou úvodní 600mg injekci. Následně podávejte injekce podle plánu každé 2 měsíce.
<b>V případě vynechání třetí či další injekce a odstupu od předchozí injekce:</b>	
≤ 3 měsíce	Podějte co nejdříve jednu 600mg injekci a následně pokračujte v podávání injekcí podle plánu každé 2 měsíce.
> 3 měsíce	Znovu podějte úvodní injekční dávku 600 mg a o měsíc později druhou úvodní 600mg injekci. Následně podávejte injekce podle plánu každé 2 měsíce.

#### Zvláštní populace

##### *Starší jedinci*

U starších jedinců není nutná úprava dávky. O použití kabotegraviru u osob ve věku 65 let a starších jsou k dispozici pouze omezené údaje (viz bod 5.2).

##### *Porucha funkce jater*

U osob s lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce jater (skóre A nebo B dle Childa a Pugh) není nutná úprava dávkování. Podávání kabotegraviru nebylo zkoumáno u osob s těžkou poruchou funkce jater (skóre C dle Childa a Pugh [viz bod 5.2]). Při podávání osobám s těžkou poruchou funkce jater je kabotegravir nutné používat s opatrností.

##### *Porucha funkce ledvin*

U osob s lehkou až těžkou poruchou ledvin ( $CrCl < 30$  ml/min, které nejsou na dialýze [viz bod 5.2]) není nutná úprava dávky. Podávání kabotegraviru nebylo zkoumáno u osob v terminálním stádiu selhání ledvin léčených renální substituční terapií. Protože se kabotegravir váže z více než 99 % na bílkoviny, nepředpokládá se, že by dialýza expozici kabotegraviru ovlivnila. U osob podstupujících renální substituční terapii je kabotegravir nutné používat s opatrností.

##### *Pediatrická populace*

Bezpečnost a účinnost kabotegraviru u dětí a dospívajících s tělesnou hmotností nižší než 35 kg nebyly dosud stanoveny. Nejsou dostupné žádné údaje.

#### Způsob podání

Určeno k intramuskulárnímu podání. Injekci je třeba aplikovat do ventrogluteální (doporučováno s ohledem na dostatečnou vzdálenost od důležitých nervů a cév) nebo dorzogluteální oblasti.

Je třeba zajistit, aby nedošlo k neúmyslnému vpichu do cévy.

Jakmile je suspenze natažena do injekční stříkačky, je třeba injekci podat co nejdříve, nicméně suspenzi lze ponechat ve stříkačce až dvě hodiny. Pokud léčivý přípravek zůstane ve stříkačce déle než dvě hodiny, je třeba naplněnou stříkačku a jehlu zlikvidovat.

Při injekční aplikaci přípravku Apretude musí zdravotnický pracovník vzít v úvahu index tělesné hmotnosti (BMI) ohroženého jedince, aby použil dostatečně dlouhou jehlu k dosažení gluteálního svalu.

### **4.3 Kontraindikace**

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Osoby pozitivní na HIV-1 nebo u nichž není HIV-1 status znám (viz body 4.2 a 4.4).

Souběžné užívání rifampicinu, rifapentinu, karbamazepinu, oxkarbazepinu, fenytoinu nebo fenobarbitalu (viz bod 4.5).

### **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

#### Celková strategie prevence infekce virem HIV-1

Přípravek Apretude nemusí být vždy účinný v prevenci infekce HIV-1 (viz bod 5.1). Koncentrace kabotegraviru spojené se signifikantní antivirovou aktivitou (> 4x 90% inhibiční koncentrace upravené pro protein, PA-IC90, viz bod 5.2) jsou dosaženy a udržovány během hodin po zahájení perorální úvodní léčby a během 7 dnů po podání první injekce (bez úvodní perorální léčby). Přesný čas od zahájení podávání přípravku Apretude jako preexpozici profylaxe infekce HIV-1 do získání maximální protekce před infekcí virem HIV-1 není znám.

Přípravek Apretude má být jako PrEP používán v rámci celkové strategie prevence infekce virem HIV-1, jež má zahrnovat i další preventivní opatření (např. znalost HIV-1 statusu, pravidelné testování na další pohlavně přenosné choroby, používání kondomu).

Přípravek Apretude má být používán ke snížení rizika infekce virem HIV-1 pouze u osob s potvrzeným negativním výsledkem testu na HIV (viz bod 4.3). Po dobu používání přípravku Apretude musí být negativní HIV status jedinců při každé další injekci přípravku Apretude potvrzen. Kombinovaný test na antigeny/protilátky i test založený na detekci HIV RNA musí potvrdit negativní výsledek. Lékařům se doporučuje provést oba testy, i když výsledek testu založeného na detekci HIV RNA bude k dispozici až po podání injekce kabotegraviru. Pokud není kombinovaná testovací strategie využívající oba testy k dispozici, testování během používání přípravku Apretude se má řídit platnými místními doporučeními.

Vyskytnou-li se příznaky odpovídající akutní infekci a zároveň existuje podezření na expozici viru HIV-1 v nedávné době (< 1 měsíc), je třeba opětovně potvrdit HIV-1 status.

#### Potenciální riziko rezistence

Dojde-li k nákaze virem HIV-1 před zahájením podávání přípravku Apretude nebo v jeho průběhu, případně po jeho vysazení, existuje potenciální riziko vzniku rezistence na kabotegravir (viz Dlouhodobé účinky injekce přípravku Apretude). K minimalizaci tohoto rizika je nezbytné u ohroženého jedince potvrdit negativní HIV-1 status při každé další injekci přípravku Apretude. Kombinovaný test na antigeny/protilátky i test založený na detekci HIV RNA musí potvrdit negativní výsledek. Lékařům se doporučuje provést oba testy, i když výsledek testu založeného na detekci HIV RNA bude k dispozici až po podání injekce kabotegraviru. Pokud není kombinovaná testovací strategie využívající oba testy k dispozici, testování se má řídit platnými místními doporučeními. U osob, jimž byl diagnostikován virus HIV-1, má být okamžitě zahájena antiretrovirová léčba (ART).

Přípravek Apretude sám o sobě nepředstavuje kompletní režim k léčbě infekce HIV-1 a u některých osob s nedetekovanou infekcí HIV-1, které dostávaly pouze přípravek Apretude, se objevily mutace HIV-1 spojené s rezistencí.

### Důležitost dodržování harmonogramu podání

Ohrožení jedinci mají být pravidelně informováni o nutnosti striktně dodržovat harmonogram úvodního perorálního i injekčního podání, aby se snížilo riziko infekce virem HIV-1 a potenciálního rozvoje rezistence.

### Dlouhodobé účinky injekce přípravku Apretude

V systémovém oběhu může dlouhodobě (až 12 měsíců či déle) zůstat kabotegravir v reziduální koncentraci. Proto je nezbytné při vysazení injekčně podávaného přípravku Apretude brát v potaz jeho prodloužené uvolňování v měsících po ukončení podávání přípravku Apretude (viz bod 5.2) u osob, u nichž je vzhledem k přetrvávajícímu nebo vzniklému riziku infekce HIV nasazena jiná forma PrEP, která nemá dlouhodobý účinek.

S ohroženými ženami ve fertilním věku a těhotnými ženami musí lékař probrat poměr přínosů a rizik při podávání přípravku Apretude (viz bod 4.6).

### Hypersenzitivní reakce

V souvislosti s inhibitory integrázy včetně kabotegraviru byly hlášeny hypersenzitivní reakce. Tyto reakce byly charakterizovány vyrážkou, konstitučními nálezy a v některých případech také dysfunkcí tělesných orgánů včetně poškození jater. Pokud se objeví známky nebo příznaky hypersenzitivity (včetně, ale nejen závažných vyrážek nebo vyrážek provázených horečkou, celkové malátnosti, únavy, bolesti svalů nebo kloubů, vzniku puchýřů, orálních lézí, konjunktivitidy, otoku obličeje, hepatitidy, eozinofilie nebo angioedému), je nutno podávání přípravku Apretude či jiných podezřelých léčivých přípravků nutno okamžitě ukončit. Je nutno sledovat klinický stav jedince včetně hladin jaterních aminotransferáz a zahájit odpovídající léčbu (viz bod 4.2, Dlouhodobé účinky injekce přípravku Apretude a bod 4.8).

### Hepatotoxicita

U omezeného počtu osob, kterým byl podáván kabotegravir, s anamnézou onemocnění jater i bez ní, byl hlášen výskyt hepatotoxicity (viz bod 4.8). V klinických studiích bylo použito úvodní perorální podání, které pomohlo identifikovat pacienty s možným rizikem výskytu hepatotoxicity.

Doporučuje se klinické a laboratorní monitorování. V případě potvrzené hepatotoxicity je nutno podávání přípravku Apretude přerušit a jednotlivci mají být léčeni dle klinické indikace (viz Dlouhodobé účinky injekce přípravku Apretude).

### Dospívající

U kabotegraviru byly hlášeny sebevražedné myšlenky a pokusy o sebevraždu, zejména u osob s psychiatrickým onemocněním v anamnéze (viz bod 4.8). Ačkoli klinické studie neprokázaly zvýšenou incidenci psychiatrického onemocnění u dospívajících v porovnání s dospělými jedinci, vzhledem ke zranitelnosti dospívající populace mají být dospívající konzultováni na psychiatrická onemocnění před zahájením léčby a pravidelně během podávání přípravku Apretude a mají být vedeni jako klinicky indikovaní.

### Interakce s léčivými přípravky

Je třeba opatrnosti při preskripci přípravku Apretude souběžně s léčivými přípravky, které mohou snižovat jeho expozici (viz bod 4.5).

## 4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

### Účinky dalších léčivých přípravků na farmakokinetiku kabotegraviru

Kabotegravir je primárně metabolizován uridindifosfát glukuronosyltransferázou (UGT) 1A1 a v menší míře UGT1A9. Lze předpokládat, že léčivé přípravky, které jsou silnými induktory UGT1A1 nebo UGT1A9, způsobí snížení plazmatických koncentrací kabotegraviru, což povede ke ztrátě účinnosti přípravku (viz bod 4.3 a tabulku 3 níže). U přípravků, jež metabolizují UGT1A1 jen v malé míře, a tedy vedou k maximální klinické inhibici UGT1A1, vzrostly průměrné hodnoty AUC,  $C_{max}$  a  $C_{tau}$  perorálně podávaného kabotegraviru až 1,5krát. V případě přítomnosti inhibitorů UGT1A1 se nedoporučují úpravy dávkování přípravku Apretude.

Kabotegravir je substrátem P-glykoproteinu (P-gp) a proteinu rezistence karcinomu prsu (BCRP), avšak vzhledem k jeho vysoké permeabilitě se při současném podávání s inhibitory P-gp nebo BCRP žádná změna absorpce neočekává.

### Účinek kabotegraviru na farmakokinetiku jiných léčivých přípravků

*In vivo* se neprojevil žádný účinek kabotegraviru na midazolam používaný jako sonda pro cytochrom P450 (CYP) 3A4. *In vitro* neindukoval kabotegravir CYP1A2, CYP2B6 ani CYP3A4.

*In vitro* inhiboval kabotegravir transportéry organických aniontů (OAT) 1 ( $IC_{50} = 0,81 \mu\text{mol}$ ) a OAT3 ( $IC_{50} = 0,41 \mu\text{mol}$ ). Proto se při současném podávání s léčivými s úzkým terapeutickým indexem, které jsou substráty OAT1/3 (např. methotrexát), doporučuje zachovávat opatrnost.

Na základě profilu lékových interakcí získaného *in vitro* a v klinických podmínkách se neočekává, že by kabotegravir způsoboval změnu koncentrací dalších antiretrovirových včetně inhibitorů proteázy, nukleosidových inhibitorů reverzní transkriptázy, nenukleosidových inhibitorů reverzní transkriptázy, inhibitorů integrázy, inhibitorů vstupu a ibalizumabu.

S kabotegravirem k injekčnímu podání nebyly provedeny žádné studie lékových interakcí. Údaje o lékových interakcích v tabulce 3 vycházejí ze studií kabotegraviru k perorálnímu podání (nárůst je označen „↑“, pokles „↓“, beze změny „↔“, plocha pod křivkou koncentrace v čase „AUC“, maximální zaznamenaná koncentrace „ $C_{max}$ “, koncentrace na konci dávkovacího intervalu „ $C_{tau}$ “).

**Tabulka 3 Lékové interakce**

Léčivé přípravky podle terapeutických oblastí	Interakce Geometrický průměr změn (%)	Doporučení týkající se souběžného podávání
<i>Antivirové léčivé přípravky proti HIV-1</i>		
Nenukleosidový inhibitor reverzní transkriptázy: Etravirin	Kabotegravir ↔ AUC ↑ 1 % $C_{max}$ ↑ 4 % $C_{tau}$ ↔ 0 %	Etravirin významně nezměnil plazmatickou koncentraci kabotegraviru. V případě zahájení injekčního podávání přípravku Apretude po užívání etravirinu není nutná úprava dávkování.
Nenukleosidový inhibitor reverzní transkriptázy: Rilpivirin	Kabotegravir ↔ AUC ↑ 12 % $C_{max}$ ↑ 5 % $C_{tau}$ ↑ 14 %  Rilpivirin ↔ AUC ↓ 1 % $C_{max}$ ↓ 4 % $C_{tau}$ ↓ 8 %	Rilpivirin významně nezměnil plazmatickou koncentraci kabotegraviru ani naopak. Při souběžném podávání přípravku Apretude s rilpivirinem není nutná úprava dávky.

<i>Antikonvulziva</i>		
Karbamazepin Oxkarbazepin Fenytoin Fenobarbital	Kabotegravir ↓	Metabolické induktory mohou významně snížit plazmatickou koncentraci kabotegraviru. Jeho souběžné podávání je kontraindikováno (viz bod 4.3).
<i>Antimykobakteriální látky</i>		
Rifampicin	Kabotegravir ↓ AUC ↓ 59 % C <sub>max</sub> ↓ 6 %	Rifampicin významně snížil plazmatickou koncentraci kabotegraviru, což pravděpodobně způsobí ztrátu terapeutického účinku. Doporučené dávkování pro souběžné podávání přípravku Apretude s rifampicinem nebylo stanoveno a souběžné podávání přípravku Apretude s rifampicinem je kontraindikováno (viz bod 4.3).
Rifapentin	Kabotegravir ↓	Rifapentin může významně snížit plazmatickou koncentraci kabotegraviru. Jeho souběžné podávání je kontraindikováno (viz bod 4.3).
Rifabutin	Kabotegravir ↓ AUC ↓ 21 % C <sub>max</sub> ↓ 17 % C <sub>tau</sub> ↓ 26 %	Je-li podávání rifabutinu zahájeno před první úvodní injekcí kabotegraviru nebo souběžně s ní, je doporučené dávkovací schéma kabotegraviru jedna 600mg injekce následovaná po dvou týdnech druhou 600mg úvodní injekcí a poté následnými injekcemi v jednoměsíčním intervalu po celou dobu podávání rifabutinu.  Je-li podávání rifabutinu zahájeno souběžně s druhou úvodní injekcí či později, je doporučené dávkovací schéma 600mg injekce v jednoměsíčním intervalu po celou dobu podávání rifabutinu.  Po vysazení rifabutinu je doporučené dávkovací schéma kabotegraviru jedna 600mg injekce ve dvouměsíčním intervalu.
<i>Perorální kontraceptiva</i>		
Ethinylestradiol (EE) a levonorgestrel (LNG)	EE ↔ AUC ↑ 2 % C <sub>max</sub> ↓ 8 % C <sub>tau</sub> ↔ 0 %  LNG ↔ AUC ↑ 12 % C <sub>max</sub> ↑ 5 % C <sub>tau</sub> ↑ 7 %	Kabotegravir v klinicky relevantní míře významně nezměnil plazmatické koncentrace etinylestradiolu a levonorgestrelu. Při souběžném podání perorálních kontraceptiv s přípravkem Apretude není nutná úprava dávky kontraceptiv.

#### Pediatrická populace

Studie interakcí byly provedeny pouze u dospělých.

## 4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

### Ženy ve fertilním věku

Ženy ve fertilním věku mají být poučeny o prodlouženém uvolňování injekčně podávaného kabotegraviru. Pokud žena plánuje otěhotnět, je třeba s ní probrat přínosy a rizika zahájení / dalšího podávání přípravku Apretude jako PrEP (viz bod 4.4).

## Těhotenství

O podávání kabotegraviru těhotným ženám jsou k dispozici pouze omezené údaje. Účinek kabotegraviru na těhotenství není znám.

Studie na březích samicích potkanů a králíků neprokázaly u kabotegraviru teratogenní účinek, ale při expozici vyšší než je terapeutická dávka byla u zvířat pozorována reprodukční toxicita (viz bod 5.3). Relevance tohoto zjištění pro těhotenství u lidí není známa.

V těhotenství se injekční podávání přípravku Apretude nedoporučuje, pokud potenciální riziko pro plod není obhajitelné předpokládanými přínosy.

Kabotegravir byl detekován v systémovém oběhu až 12 měsíců či déle po podání injekce, proto je třeba brát v úvahu potenciální expozici plodu v průběhu těhotenství (viz bod 4.4).

## Kojení

Na základě údajů získaných u zvířat se předpokládá, že kabotegravir bude vylučován do lidského mléka, ačkoli to u lidí nebylo potvrzeno. Kabotegravir může být přítomen v mateřském mléce po dobu až 12 měsíců nebo déle po poslední injekci přípravku Apretude.

Kojení se doporučuje pouze tehdy, pokud je potenciální riziko pro kojence obhajitelné předpokládanými přínosy.

## Fertilita

Nejsou k dispozici žádné údaje o účincích kabotegraviru na fertilitu mužů a žen. Studie na zvířatech neukazují, že by kabotegravir měl účinky na mužskou nebo ženskou fertilitu (viz bod 5.3).

### **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

Ohrožené jedince je nutno informovat, že při podávání injekcí přípravku Apretude byl hlášen výskyt závratí, somnolence a únavy. Při posuzování schopnosti jedince řídit motorová vozidla nebo obsluhovat stroje je třeba mít na paměti klinický stav jedince a profil nežádoucích účinků injekce přípravku Apretude.

### **4.8 Nežádoucí účinky**

#### Shrnutí bezpečnostního profilu

Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky ve studii HPTN 083 byly: reakce v místě vpichu (82 %), bolest hlavy (17 %) a průjem (14 %).

Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky ve studii HPTN 084 byly: reakce v místě vpichu (38 %), bolest hlavy (23 %) a zvýšená hladina aminotransferáz (19 %).

#### Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky kabotegraviru byly zjištěny v rámci klinických studií fáze III HPTN 083 a HPTN 084 a rovněž z údajů získaných po uvedení přípravku na trh. Ve studii HPTN 083 byl medián doby používání přípravku v zaslepené části 65 týdnů a 2 dny (v rozmezí 1 den až 156 týdnů a 1 den), přičemž celková expozice kabotegraviru představovala 3270 osoboroků. Ve studii HPTN 084 byl medián doby používání přípravku v zaslepené části 64 týdnů a 1 den (v rozmezí 1 den až 153 týdnů a 1 den), přičemž celková expozice kabotegraviru představovala 1920 osoboroků.

Nežádoucí účinky považované za alespoň pravděpodobně spojené s podáváním kabotegraviru dospělým a dospívajícím jsou uvedeny podle tříd orgánových systémů a frekvence výskytu



v tabulce 4. Frekvence výskytu jsou definovány jako velmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), méně časté ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ ), vzácné ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1\ 000$ ), velmi vzácné ( $< 1/10\ 000$ ).

**Tabulka 4 Tabulkový přehled nežádoucích účinků<sup>1</sup>**

Třída orgánových systémů dle MedDRA (SOC)	Frekvence výskytu	Nežádoucí účinky
Poruchy imunitního systému	Méně časté	Hypersenzitivita* <sup>6</sup>
Psychiatrické poruchy	Časté	Abnormální sny Insomnie Deprese Úzkost
	Méně časté	Sebevražedný pokus <sup>6</sup> ; sebevražedné myšlenky <sup>6</sup> (zejména u jedinců s psychiatrickým onemocněním v anamnéze)
Poruchy nervového systému	Velmi časté	Bolest hlavy
	Časté	Závrať
	Méně časté	Somnolence Vazovagální reakce (po podání injekce)
Gastrointestinální poruchy	Velmi časté	Průjem
	Časté	Nauzea Bolest břicha <sup>2</sup> Flatulence Zvracení
Poruchy jater a žlučových cest	Méně časté	Hepatotoxicita
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Časté	Vyrážka <sup>3</sup>
	Méně časté	Urtikarie* <sup>6</sup> Angioedém* <sup>6</sup>
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň	Časté	Myalgie
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Velmi časté	Pyrexie <sup>5</sup> Reakce v místě vpichu <sup>4</sup> (bolest a citlivost, vznik nodulů, indurace)
	Časté	Reakce v místě vpichu <sup>4</sup> (otok, modřiny, erytém, pocit tepla, svědění, znečistlivění) Únava Malátnost
	Méně časté	Reakce v místě vpichu <sup>4</sup> (hematom, změna zbarvení kůže, absces)
Vyšetření	Velmi časté	Zvýšená hladina aminotransferáz
	Méně časté	Zvýšení tělesné hmotnosti Zvýšená hladina bilirubinu v krvi

<sup>1</sup> Frekvence identifikovaných nežádoucích účinků je založena na všech hlášených výskytech nežádoucích účinků a není omezena na ty, které zkoušející považoval alespoň za pravděpodobně spojené s podáváním přípravku.

<sup>2</sup> Bolest břicha zahrnuje následující skupinu preferovaných pojmů MedDRA: bolest v nadbříšku a bolest břicha.

<sup>3</sup> Vyrážka zahrnuje následující skupinu preferovaných pojmů MedDRA: vyrážka, erytematózní vyrážka, makulární vyrážka, makulopapulární vyrážka, morbiliformní vyrážka, papulární vyrážka, svědivá vyrážka.

<sup>4</sup> Reakce v místě vpichu uvedené v tabulce byly zaznamenány nejméně u dvou účastníků.

<sup>5</sup> Pyrexie zahrnuje následující skupinu preferovaných pojmů MedDRA: pyrexie a pocit horka. Většina nežádoucích účinků v podobě pyrexie byla hlášena během jednoho týdne od podání injekcí.

<sup>6</sup> Tyto nežádoucí účinky byly zjištěny z hlášení po uvedení přípravku na trh. Frekvence výskytu vychází z počtu osob vystavených kabotegraviru v randomizovaných klinických studiích.

\* Viz bod 4.4

## Popis vybraných nežádoucích účinků

### *Lokální reakce v místě vpichu*

V klinické studii HPTN 083 ukončila používání kabotegraviru z důvodu reakcí v místě vpichu 2 % účastníků. Při celkovém počtu 20 286 injekcí bylo hlášeno 8 900 reakcí v místě vpichu. Nejméně jednu injekci dostalo celkem 2 117 účastníků. 1 740 (82 %) účastníků, u nichž došlo alespoň k jedné reakci v místě vpichu, hlásilo nejzávažnější reakce jako mírné (stupeň 1, 34 % účastníků), středně závažné (stupeň 2, 46 % účastníků) nebo závažné (stupeň 3, 3 % účastníků). Medián doby trvání všech reakcí v místě vpichu byl 4 dny. Podíl účastníků, kteří při jednotlivých návštěvách hlásili reakce v místě vpichu, stejně jako závažnost reakcí se v čase snižovaly.

V klinické studii HPTN 084 žádný účastník neukončil léčbu kabotegravirem z důvodu reakcí v místě vpichu. Při celkovém počtu 13 068 injekcí bylo hlášeno 1 171 reakcí v místě vpichu. Nejméně jednu injekci dostalo celkem 1 519 účastníků. Z 578 (38 %) účastníků, u nichž došlo alespoň k jedné reakci v místě vpichu, hlásilo nejzávažnější reakce jako mírné (stupeň 1, 25 % účastníků), středně závažné (stupeň 2, 13 % účastníků) nebo závažné (stupeň 3, < 1 % účastníků). Medián doby trvání všech reakcí v místě vpichu byl 8 dnů. Podíl účastníků, kteří při jednotlivých návštěvách hlásili reakce v místě vpichu, stejně jako závažnost reakcí se obecně v průběhu času snižovaly.

### *Zvýšení tělesné hmotnosti*

V 41. a 97. týdnu byl u účastníků, kterým byl podáván kabotegravir v HPTN 083, medián zvýšení tělesné hmotnosti 1,2 kg (mezikvartilové rozpětí [IQR] -1,0; 3,5; n = 1 623) a 2,1 kg (IQR: -0,9; 5,9; n = 601) oproti výchozímu stavu. U účastníků ve skupině užívající tenofovir-disoproxil-fumarát (TDF)/emtricitabin (FTC) byl medián zvýšení tělesné hmotnosti 0,0 kg (IQR -2,1; 2,4; n = 1 611) a 1,0 kg (IQR: -1,9; 4,0; n = 598) oproti výchozímu stavu.

V 41. a 97. týdnu byl u účastníků, kterým byl podáván kabotegravir v HPTN 084, medián zvýšení tělesné hmotnosti 2,0 kg (mezikvartilové rozpětí [IQR] 0,0; 5,0; n = 1 151) a 4,0 kg (IQR: 0,0; 8,0; n = 216) oproti výchozímu stavu. U účastníků ve skupině užívající tenofovir-disoproxil-fumarát (TDF)/emtricitabin (FTC) byl medián zvýšení tělesné hmotnosti 1,0 kg (IQR -1,0; 4,0; n = 1 131) a 3,0 kg (IQR: -1,0; 6,0; n = 218) oproti výchozímu stavu.

### *Změny v laboratorních biochemických vyšetřeních*

V klinických studiích HPTN 083 a HPTN 084 byl podíl účastníků, u nichž byla zaznamenána zvýšená hladina aminotransferáz (ALT/AST), obdobný ve skupině na kabotegraviru i ve skupině na TDF/FTC, přičemž maximální nárůst oproti výchozímu stavu byl převážně stupně 1 a 2. Ve studii HPTN 083 ve skupině na kabotegraviru došlo k maximálnímu nárůstu hladiny ALT stupně 3 nebo 4 u 40 (2 %) účastníků oproti 44 (2 %) ve skupině TDF/FTC; nárůst hladiny AST stupně 3 nebo 4 pak zaznamenalo 68 (3 %) účastníků na kabotegraviru oproti 79 (3 %) účastníkům na TDF/FTC. Ve studii HPTN 084 ve skupině na kabotegraviru došlo k maximálnímu nárůstu hladiny ALT stupně 3 nebo 4 u 12 (< 1 %) účastníků oproti 18 (< 1 %) ve skupině TDF/FTC; nárůst hladiny AST stupně 3 nebo 4 pak zaznamenalo 15 (< 1 %) účastníků na kabotegraviru oproti 14 (< 1 %) účastníkům na TDF/FTC. Několik účastníků ve skupině s kabotegravirem i s TDF/FTC zaznamenalo nežádoucí účinky v podobě zvýšené hladiny AST nebo ALT, které vedly k ukončení účasti ve studii přípravku. V HPTN 083 byly počty účastníků ve skupině s kabotegravirem a s TDF/FTC, kteří ukončili účast z důvodu zvýšené hladiny ALT, v příslušném pořadí následující: 29 (1 %) oproti 31 (1 %); z důvodu zvýšené hladiny

AST to bylo 7 (< 1%) oproti 8 (< 1%). V HPTN 084 byly počty účastníků ve skupině s kabotegavirem a s TDF/FTC, kteří ukončili účast z důvodu zvýšené hladiny ALT, v příslušném pořadí následující: 12 (< 1 %) oproti 15 (< 1 %); z důvodu zvýšené hladiny AST nikdo svou účast ve studii neukončil.

### Dospívající

Na základě údajů ze dvou otevřených multicentrických klinických hodnocení u 64 dospívajících neinfikovaných, ale ohrožených infekcí HIV (mladších 18 let a s tělesnou hmotností  $\geq 35$  kg při vstupu), jimž byl podáván kabotegavir, nebyla u dospívajících zjištěna žádná bezpečnostní rizika oproti bezpečnostnímu profilu stanovenému u dospělých, jimž byl podáván kabotegavir jako preexpozici profylaxe nákazy HIV-1 ve studiích HPTN 083 a HPTN 084.

Na základě údajů z analýzy v 16. týdnu studie MOCHA u 23 dospívajících infikovaných HIV (ve věku alespoň 12 let a s tělesnou hmotností  $\geq 35$  kg), kterým byla podávána základní kombinovaná antiretrovirová terapie, nebyla u dospívajících po přidání perorálně podávaného kabotegaviru a následném injekčním podávání kabotegaviru (n=8) zjištěna žádná bezpečnostní rizika oproti bezpečnostnímu profilu stanovenému s kabotegavirem u dospělých (viz bod 5.1).

### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

## **4.9 Předávkování**

Pro případ předávkování přípravkem Apretude neexistuje žádná specifická léčba. Dojde-li k předávkování, má být podle potřeby nasazena podpůrná léčba s odpovídajícím monitorováním jedince.

Je známo, že kabotegavir se v plazmě silně váže na proteiny, proto je nepravděpodobné, že by při odstraňování léčivého přípravku z těla pomohla dialýza. Při léčbě předávkování injekcí přípravku Apretude je nutno přihlídnout k prodloužené expozici přípravku v injekční formě (viz bod 4.4).

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: antivirotika pro systémovou aplikaci, inhibitory integrázy, ATC kód: J05AJ04.

#### Mechanismus účinku

Kabotegavir inhibuje HIV integrázu vazbou na aktivní místo integrázy a blokováním transferových postupů integrace retrovirové deoxyribonukleové kyseliny (DNA), což je důležité pro replikační cyklus HIV.

#### Farmakodynamické účinky

##### *Antivirová účinnost v buněčných kulturách*

Kabotegavir vykazoval antivirovou účinnost proti laboratorním kmenům divokého typu HIV-1, přičemž průměrná koncentrace kabotegaviru nezbytná k redukci replikace viru o 50 % ( $EC_{50}$ ) dosahovala hodnoty 0,22 nmol v mononukleárních buňkách z periferní krve (*Peripheral blood mononuclear cells*, PBMC); 0,74 nmol v buňkách 293T a 0,57 nmol v buňkách MT-4. V buněčné

kultuře byla u kabotegraviru prokázána antivirová účinnost u panelu 24 klinických izolátů HIV-1 (tři od každého z podtypů A, B, C, D, E, F a G ve skupině M a 3 ve skupině O), přičemž hodnoty EC<sub>50</sub> se u HIV-1 pohybovaly v rozmezí 0,02 nmol až 1,06 nmol. Při použití kabotegraviru se hodnoty EC<sub>50</sub> u tří klinických izolátů HIV-2 pohybovaly v rozmezí 0,10 nmol až 0,14 nmol.

#### *Antivirová účinnost v kombinaci s jinými léčivými přípravky*

Žádné léčivé přípravky s vlastní anti-HIV aktivitou neměly antagonistický účinek na antiretrovirovou účinnost kabotegraviru (*in vitro* hodnocení byla prováděna v kombinaci s rilpivirinem, lamivudinem, tenofovirem a emtricitabinem).

#### *Rezistence in vitro*

Izoláty divokého typu HIV-1 a účinnost proti rezistentním kmenům: Během 112denního pasážování kmene IIIB nebyly při aplikaci kabotegraviru pozorovány viry s více než 10násobným nárůstem hodnoty EC<sub>50</sub>. Po pasážování divokého typu HIV-1 (s polymorfismem T124A) za přítomnosti kabotegraviru se objevily následující mutace související s integrázou (IN): Q146L (násobná změna v rozmezí 1,3–4,6), S153Y (násobná změna v rozmezí 2,8–8,4) a I162M (násobná změna = 2,8). Jak je uvedeno výše, detekce T124A spočívá v selekci již existující minoritní varianty, která nevykazuje diferenciální citlivost na kabotegravir. Při pasážování divokého typu HIV-1 NL-432 za přítomnosti 6,4 nmol kabotegraviru nebyly k 56. dni selektovány žádné aminokyselinové substituce v oblasti integrázy.

Mezi vícenásobnými mutacemi byla nejvyšší násobná změna pozorována u mutací obsahujících Q148K nebo Q148R. U mutace E138K/Q148H došlo k 0,92násobnému snížení citlivosti na kabotegravir, zatímco mutace E138K/Q148R vedla k 12násobnému snížení citlivosti a E138K/Q148K k 81násobnému snížení citlivosti na kabotegravir. Mutace G140C/Q148R a G140S/Q148R vedly k 22násobnému a 12násobnému snížení citlivosti na kabotegravir. Zatímco u mutace N155H nedošlo ke změně citlivosti na kabotegravir, mutace N155H/Q148R vedla k 61násobnému snížení citlivosti na kabotegravir. Mezi další vícenásobné mutace, které vedly k násobné změně (FC) mezi 5 a 10, patří: T66K/L74M (FC = 6,3), G140S/Q148K (FC = 5,6), G140S/Q148H (FC = 6,1) a E92Q/N155H (FC = 5,3).

#### *Rezistence in vivo*

##### *HPTN 083*

V primární analýze studie HPTN 083 došlo k 13 incidentním infekcím v rameni s kabotegravirem a k 39 incidentním infekcím v rameni s tenofovir-disoproxil-fumarátem (TDF) / emtricitabinem (FTC). V rameni s kabotegravirem se při podávání injekcí kabotegraviru jako preexpoziční profylaxe vyskytlo 5 případů incidentních infekcí, přičemž ve 4 případech dostali účastníci injekce včas a jednomu účastníkovi byla podána jedna injekce mimo plánovaný harmonogram. K pěti incidentním infekcím došlo  $\geq 6$  měsíců po podání poslední dávky kabotegraviru jako preexpoziční profylaxe. Během úvodního perorálního podání došlo ke třem incidentním infekcím.

Genotypizace a fenotypizace HIV byla provedena při první návštěvě, při níž byla zjištěna virová nálož HIV > 500 kopií/ml. Ze 13 případů incidentních infekcí v rameni s kabotegravirem byly u 4 účastníků zjištěny mutace spojené s rezistencí k INSTI. V rameni TDF/FTC se u 4 účastníků vyskytla rezistence k NRTI (z toho u 3 účastníků se vyskytla rezistence na více tříd léčiv), z toho u 3 byla zjištěna mutace M184V/I a u jednoho mutace K65R.

U žádného z 5 účastníků, kteří byli infikováni po delším přerušení podávání kabotegraviru, nebyly zjištěny mutace spojené s rezistencí k INSTI. U jednoho z pěti účastníků, který měl virovou nálož HIV-1 RNA pouhých 770 kopií/ml, se nepodařilo zjistit genotyp ani fenotyp. U jednoho ze zbývajících 4 účastníků se nepodařilo provést fenotypizaci ve vztahu k integráze. Zbývajících 3 účastníci si zachovali citlivost na všechny INSTI.

Tři účastníci se nakazili během úvodní perorální fáze před podáním injekcí kabotegraviru. U jednoho účastníka s nedetekovatelnou hladinou kabotegraviru v plazmě se nevyskytly žádné mutace spojené

s rezistencí k INSTI a byla zachována citlivost na všechny INSTI. U dvou účastníků s detekovatelnými koncentracemi kabotegraviru v plazmě se vyskytly mutace spojené s rezistencí k INSTI. U prvního účastníka se vyskytly mutace E138E/K, G140G/S, Q148R a E157Q spojené s rezistencí k INSTI. Nepodařilo se provést fenotypizaci integrázy. U druhého účastníka se vyskytly mutace E138A a Q148R spojené s rezistencí k INSTI. Tento virus byl rezistentní ke kabotegraviru (násobná změna = 5,92), ale citlivý k dolutegraviru (násobná změna = 1,69).

Pět účastníků se infikovalo virem HIV-1, přestože 4 účastníci dostávali injekci kabotegraviru včas a jeden účastník obdržel jednu injekci mimo plánovaný harmonogram. U dvou účastníků byla virová nálož příliš nízká na to, aby ji bylo možné analyzovat. U třetího účastníka se při první návštěvě, kdy byla zjištěna viremie (17. týden), nevyskytovala žádná mutace spojená s rezistencí k INSTI, ale o 112 a 117 dní později u něj byla zjištěna mutace R263K. Po 112 dnech se fenotyp stanovit nepodařilo, ale fenotyp stanovený po 117 dnech ukázal, že virus je citlivý jak ke kabotegraviru (násobná změna = 2,32), tak k dolutegraviru (násobná změna = 2,29). U čtvrtého účastníka se vyskytly mutace G140A a Q148R spojené s rezistencí k INSTI. Fenotypizace prokázala rezistenci ke kabotegraviru (násobná změna = 13), ale citlivost k dolutegraviru (násobná změna = 2,09). U pátého účastníka nebyly zjištěny žádné mutace spojené s rezistencí k INSTI.

Kromě 13 incidentních infekcí byl jeden další účastník infikován HIV-1 již při zařazení do studie a v té době se u něj nevyskytovaly žádné mutace spojené s rezistencí k INSTI, ale o 60 dní později u něj byly zjištěny mutace E138K a Q148K spojené s rezistencí k INSTI. Fenotyp se nepodařilo stanovit.

Po primární analýze bylo provedeno rozšířené retrospektivní virologické testování s cílem přesněji stanovit časové období, kdy k infekci HIV došlo. Na základě tohoto testování byla u jednoho ze 13 účastníků s incidentní infekcí, kterému byly injekce kabotegraviru podávány včas, infekce vyhodnocena jako prevalenční.

#### *HPTN 084*

V primární analýze studie HPTN 084 byly zaznamenány 4 incidentní infekce v rameni s kabotegravirem a 36 incidentních infekcí v rameni s TDF/FTC.

V rameni s kabotegravirem došlo ke 2 incidentním infekcím v době podávání injekcí; u jednoho účastníka byly 3 injekce kabotegraviru podány se zpožděním a oba účastníci nedodržovali harmonogram perorálního užívání kabotegraviru.

Po poslední dávce perorálně podávaného kabotegraviru se vyskytly dvě incidentní infekce; oba účastníci nedodržovali harmonogram perorálního užívání kabotegraviru. K první návštěvě, při níž byl zjištěn pozitivní výsledek na HIV, došlo u jednoho účastníka přibližně 11 týdnů po zařazení do studie a u druhého účastníka 57 týdnů po zařazení do studie.

Genotypizace HIV byla provedena při první návštěvě, při níž byla zjištěna virová nálož HIV > 500 kopií/ml (první návštěva s viremíí). V rameni s kabotegravirem byly výsledky genotypizace HIV k dispozici u 3 ze 4 účastníků. Nebyly zjištěny žádné významné mutace spojené s rezistencí k INSTI.

Ve skupině s TDF/FTC byly výsledky genotypizace HIV k dispozici u 33 z 36 incidentních infekcí. U jednoho účastníka se vyskytla významná mutace spojená s rezistencí k NRTI (M184V); u tohoto účastníka byla zjištěna také mutace K103N spojená s rezistencí k NNRTI. U devíti dalších účastníků se vyskytla rezistence k NNRTI (u 7 byla zjištěna mutace K103N samostatně nebo v kombinaci s E138A nebo P225H; u 1 mutace K101E samostatně; u 1 mutace E138K samostatně).

Po primární analýze bylo provedeno rozšířené retrospektivní virologické testování s cílem přesněji stanovit časové období, kdy k infekci HIV-1 došlo. Na základě tohoto testování byla u jednoho ze 4 účastníků s incidentní infekcí HIV-1, kterým byl podáván kabotegravir, infekce vyhodnocena jako prevalenční.

## Klinická účinnost a bezpečnost

Účinnost kabotegraviru jako preexpoziciční profylaxe byla hodnocena ve dvou randomizovaných (1:1), dvojitě zaslepených, dvouramenných, kontrolovaných studiích prováděných na více pracovištích. Účinnost kabotegraviru byla porovnáována s každodenním perorálním podáváním kombinace tenofovir-disoproxil-fumarát (TDF)/emtricitabin (FTC).

Účastníci randomizovaní k podávání kabotegraviru zahájili úvodním perorálním užíváním jedné 30mg tablety kabotegraviru a placebo denně po dobu až 5 týdnů, poté následovala intramuskulární injekce kabotegraviru (jedna 600mg injekce v 1. a 2. měsíci a poté každé 2 měsíce) a každodenně tableta placebo. U účastníků randomizovaných k podávání TDF/FTC byla studie zahájena perorálním podáváním TDF 300 mg/FTC 200 mg a placebo po dobu až 5 týdnů, poté následovalo perorální podávání TDF 300 mg/FTC 200 mg denně a intramuskulární injekce placebo (3 ml 20% lipidové injekční emulze v 1. a 2. měsíci a poté každé 2 měsíce).

### *HPTN 083*

V rámci studie non-inferiority HPTN 083 bylo v poměru 1 : 1 randomizováno 4 566 cisgender mužů a transgender žen, kteří/které mají sex s muži; účastníkům byl až do 153. týdne zaslepeně podáván buď kabotegravir (n = 2 281), nebo TDF/FTC (n = 2 285).

Na začátku studie byl medián věku účastníků 26 let, 12 % tvořily transgender ženy, 72 % účastníků bylo jiné než bílé pleti, 67 % účastníků bylo mladších 30 let a < 1 % účastníků bylo starších 60 let.

Primárním cílovým parametrem byla míra výskytu incidentních infekcí HIV u účastníků randomizovaných k perorálnímu podávání kabotegraviru a kabotegraviru v injekcích ve srovnání s perorálním podáváním kombinace TDF/FTC (s korekcí na předčasné vystoupení ze studie). Primární analýza prokázala superioritu kabotegraviru ve srovnání s TDF/FTC se 66% snížením rizika incidentní infekce HIV a poměrem rizik (95% CI) 0,34 (0,18; 0,62). Další testování ukázalo, že jedna z infekcí v rameni s kabotegravirem byla prevalenční, což znamenalo 69% snížení rizika incidentní infekce ve srovnání s TDF/FTC (viz tabulka 5).

### **Tabulka 5 Primární cílový parametr účinnosti: Srovnání míry výskytu incidentní infekce HIV v randomizované fázi studie HPTN 083 (mITT, rozšířené retrospektivní virologické testování)**

	<b>Kabotegravir (n = 2 278)</b>	<b>TDF/FTC (n = 2 281)</b>	<b>P-hodnota superiority</b>
Osoboroky	3211	3193	
Incidentní infekce HIV-1 (incidence na 100 osoboroků)	12 <sup>1</sup> (0,37)	39 (1,22)	
Poměr rizik (95% CI)	0,31 (0,16; 0,58)		p = 0,0003

<sup>1</sup> Po primární analýze bylo provedeno rozšířené retrospektivní virologické testování s cílem přesněji stanovit časové období, kdy k infekci HIV došlo. Na základě tohoto testování byla jedna ze 13 incidentních infekcí v rameni s kabotegravirem vyhodnocena jako prevalenční. Původní poměr rizik (95% CI) z primární analýzy je 0,34 (0,18; 0,62).

Zjištění ze všech analýz podskupin byla konzistentní s celkovým protektivním účinkem, přičemž u účastníků randomizovaných do skupiny s kabotegravirem byla pozorována nižší míra incidence infekce HIV-1 oproti účastníkům randomizovaným do skupiny s TDF/FTC (viz tabulka 6).

**Tabulka 6 Srovnání míry incidence infekce HIV-1 v rámci studie HPTN 083 dle podskupin (mITT, rozšířené retrospektivní virologické testování)**

Podskupina	Kabotegravir incidence na 100 osobolet	Kabotegravir osoboroky	TDF/FTC incidence na 100 osobolet	TDF/FTC osoboroky	Poměr rizik (95% CI)
<b>Věk</b>					
< 30 let	0,47	2110	1,66	1987	0,29 (0,15; 0,59)
≥ 30 let	0,18	1101	0,50	1206	0,39 (0,08; 1,84)
<b>Pohlaví</b>					
MSM	0,35	2836	1,14	2803	0,32 (0,16; 0,64)
TGW	0,54	371	1,80	389	0,34 (0,08; 1,56)
<b>Rasa (USA)</b>					
Černá	0,58	691	2,28	703	0,26 (0,09; 0,76)
Jiná než černá	0,00	836	0,50	801	0,11 (0,00; 2,80)
<b>Region</b>					
USA	0,26	1528	1,33	1504	0,21 (0,07; 0,60)
Latinská Amerika	0,49	1020	1,09	1011	0,47 (0,17; 1,35)
Asie	0,35	570	1,03	581	0,39 (0,08; 1,82)
Afrika	1,08	93	2,07	97	0,63 (0,06; 6,50)

MSM = cisgender muži, kteří mají sex s muži

TGW = transgender ženy, které mají sex s muži

#### HPTN 084

V rámci studie HPTN 084 hodnotící superioritu bylo v poměru 1:1 randomizováno 3 224 cisgender žen, kterým byl až do 153. týdne zaslepeně podáván jako léčivý přípravek buď kabotegravir (n = 1 614), nebo TDF/FTC (n = 1 610).

Na začátku studie byl medián věku účastnic 25 let, > 99 % účastnic bylo jiné než bílé pleti, > 99 % účastnic byly cisgender ženy a 49 % účastnic bylo ve věku < 25 let, přičemž maximální věk dosahoval 45 let.

Primárním cílovým parametrem byla míra výskytu incidentních infekcí HIV u účastnic randomizovaných k perorálnímu podávání kabotegraviru a kabotegraviru v injekcích ve srovnání s perorálním podáváním kombinace TDF/FTC (s korekcí na předčasné vystoupení ze studie). Primární analýza prokázala superioritu (p < 0,0001) kabotegraviru ve srovnání s TDF/FTC s 88% snížením rizika incidentní infekce HIV-1 a poměrem rizik (95% CI) 0,12 (0,05; 0,31). Další testování ukázalo, že jedna z infekcí v rameni s kabotegravirem byla prevalenční, což znamenalo 90% snížení rizika incidentní HIV-1 infekce ve srovnání s TDF/FTC (viz tabulka 7).

**Tabulka 7 Primární cílový parametr účinnosti v rámci studie HPTN 084: Srovnání míry výskytu incidentní infekce HIV v randomizované fázi studie (mITT, rozšířené retrospektivní virologické testování)**

	Kabotegravir (n = 1 613)	TDF/FTC (n = 1 610)	P-hodnota superiority
<u>Osoboroky</u>	1960	1946	
Incidentní infekce HIV-1 (incidence na 100 osoboroků)	3 <sup>1</sup> (0,15)	36 (1,85)	
Poměr rizik (95% CI)	0,10 (0,04; 0,27)		p < 0,0001

<sup>1</sup> Po primární analýze bylo provedeno rozšířené retrospektivní virologické testování s cílem přesněji stanovit časové období, kdy k infekci HIV-1 došlo. Na základě tohoto testování byla u jednoho ze 4 účastníků s incidentní infekcí HIV-1, kterým byl podáván kabotegravir, infekce vyhodnocena jako prevalenční. Původní poměr rizik s korekcí na předčasné vystoupení ze studie (95% CI) z primární analýzy je 0,12 (0,05; 0,31).

Zjištění z předem plánovaných analýz podskupin byla konzistentní s celkovým protektivním účinkem, přičemž u účastníků randomizovaných do skupiny s kabotegravirem byla pozorována nižší míra incidence infekce HIV-1 oproti účastníkům randomizovaným do skupiny s TDF/FTC (viz tabulka 8).

**Tabulka 8 Míra incidence infekce HIV-1 v rámci studie HPTN 084 dle podskupin (mITT, rozšířené retrospektivní virologické testování)**

Podskupina	Kabotegravir incidence na 100 osobolet	Kabotegravir osoboroky	TDF/FTC incidence na 100 osobolet	TDF/FTC osoboroky	Poměr rizik (95% CI)
<b>Věk</b>					
< 25 let	0,23	868	2,34	853	0,12 (0,03; 0,46)
≥ 25 let	0,09	1093	1,46	1093	0,09 (0,02; 0,49)
<b>BMI</b>					
< 30	0,22	1385	1,88	1435	0,12 (0,04; 0,38)
≥ 30	0,00	575	1,76	511	0,04 (0,00; 0,93)

#### Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem Apretude k injekčnímu podání jako prevence infekce HIV-1 u dětí mladších 12 let.

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika kabotegraviru je obdobná u zdravých i HIV infikovaných subjektů.

Farmakokinetická variabilita kabotegraviru je střední až vysoká. U subjektů infikovaných HIV účastnících se studií fáze III se pohybovaly hodnoty CVb% mezi jednotlivými jedinci u  $C_{\tau}$  od 39 % do 48 %. Při podání jednorázové dávky dlouhodobě působící injekce kabotegraviru byla pozorována vyšší variabilita mezi jedinci v rozmezí od 65 % do 76 %.

**Tabulka 9 Farmakokinetické parametry u dospělých po perorálním podávání kabotegraviru jednou denně, podání úvodních injekcí a podávání pokračujících intramuskulárních injekcí v intervalu jednou za dva měsíce**

Fáze dávkování	Režim dávkování	Geometrický průměr (5., 95. percentil) <sup>1</sup>		
		AUC <sub>(0-<math>\tau</math>)</sub> <sup>2</sup> ( $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ )	$C_{\max}$ ( $\mu\text{g}/\text{ml}$ )	$C_{\tau}$ ( $\mu\text{g}/\text{ml}$ )
Úvodní perorální podání <sup>3</sup> (volitelné)	30 mg jednou denně	145 (93,5; 224)	8,0 (5,3; 11,9)	1,5 (0,65; 2,9)
Úvodní injekce <sup>4</sup>	600 mg i.m. úvodní dávka	1 591 (714; 3 245)	8,0 (5,3; 11,9)	1,5 (0,65; 2,9)
Injekce každé dva měsíce <sup>5</sup>	600 mg i.m. jednou za dva měsíce	3 764 (2 431; 5 857)	4,0 (2,3; 6,8)	1,6 (0,8; 3,0)

<sup>1</sup> Hodnoty farmakokinetických parametrů byly založeny na individuálních *post-hoc* odhadech s využitím farmakokinetických modelů populace pro jedince zařazené do léčebných studií fáze III.

<sup>2</sup>  $\tau$  je dávkovací interval: 24 hodin pro perorální podání; 1 měsíc pro úvodní injekci a 2 měsíce pro dvouměsíční i.m. injekce injekční suspenze s prodlouženým uvolňováním.

<sup>3</sup> Hodnoty farmakokinetických parametrů u úvodního perorálního podání představují ustálený stav.



<sup>4</sup> Hodnoty  $C_{max}$  týkající se úvodní injekce primárně odrážejí hodnoty po perorálním podání, protože úvodní injekce byla podána ve stejný den jako poslední perorální dávka; hodnoty  $AUC_{(0-tau)}$  a  $C_{tau}$  jsou odrazem podání úvodní injekce. Při podání injekce bez úvodního perorálního podání příjemcům infikovaným HIV (n=110) byl u kabotegraviru pozorovaný geometrický průměr (5., 95. percentil)  $C_{max}$  (1 týden po úvodní injekci) 1,89  $\mu\text{g/ml}$  (0,438; 5,69) a  $C_{tau}$  1,43  $\mu\text{g/ml}$  (0,403; 3,90).

<sup>5</sup> Hodnoty farmakokinetických parametrů vyjadřují ustálený stav.

## Absorpce

Injekce kabotegraviru vykazuje farmakokinetiku s omezenou absorpcí, která je výsledkem pomalé absorpce z gluteálního svalu do systémového oběhu, což vede k stabilním plazmatickým koncentracím. Po podání jednorázové intramuskulární dávky 600 mg dosahují plazmatické koncentrace kabotegraviru detekovatelné hodnoty první den s mediánem koncentrace kabotegraviru 4 hodiny po podání dávky 0,290  $\mu\text{g/ml}$ , což je více než *in vitro* dosažená hodnota PA-IC90 (90% inhibiční koncentrace) 0,166  $\mu\text{g/ml}$ , a je dosaženo maximální plazmatické koncentrace za dobu s mediánem  $t_{max}$  7 dní. Cílových koncentrací je dosaženo po úvodní intramuskulární injekci (viz tabulka 9). Kabotegravir byl v plazmě detekován i 52 týdnů a déle po podání jednorázové injekce.

## Distribuce

Dle údajů získaných *in vitro* se kabotegravir vysoce váže (přibližně > 99 %) na proteiny v lidské plazmě. Po podání perorálních tablet byl průměrný zdánlivý distribuční objem ( $V_z/F$ ) v plazmě 12,3 l. U lidí byl odhadovaný distribuční objem kabotegraviru  $V_c/F$  v plazmě 5,27 l a  $V_p/F$  byl 2,43 l. Tyto odhadované objemy spolu s předpokládanou vysokou biologickou dostupností naznačují určitou míru distribuce kabotegraviru do extracelulárního prostoru.

Jak bylo zjištěno ve studii se zdravými účastníky (n=15), kabotegravir je po podání jedné 600mg intramuskulární injekce přítomen v ženském i mužském pohlavním ústrojí. Medián koncentrací kabotegraviru 3. den (nejčasnější vzorek dostupný pro provedení farmakokinetické analýzy tkáně) dosahoval 0,49  $\mu\text{g/ml}$  v cervikální tkáni, 0,29  $\mu\text{g/ml}$  v cervikovaginální tekutině, 0,37  $\mu\text{g/ml}$  ve vaginální tkáni, 0,32  $\mu\text{g/ml}$  v rektální tkáni a 0,69  $\mu\text{g/ml}$  v rektální tekutině, což je nad *in vitro* hodnotou PA-IC90 (90% inhibiční koncentrace).

*In vitro* nebyl kabotegravir substrátem polypeptidu transportujícího organické anionty (OATP) 1B1, OATP1B3 ani transportéru organických kationtů (OCT1).

## Biotransformace

Kabotegravir je primárně metabolizován UGT1A1 a v menší míře UGT1A9. Kabotegravir je převažující cirkulující složkou v plazmě, kde představuje > 90 % celkového radioaktivního uhlíku. Po perorálním podání u lidí je kabotegravir primárně vylučován metabolismem; vylučování nezměněného kabotegraviru ledvinami je nízké (< 1 % dávky). Z celkové perorální dávky je 47 % kabotegraviru vyloučeno v nezměněné podobě stolici. Není známo, zda jde zcela nebo zčásti o nevstřebaný léčivý přípravek, nebo biliární exkreci glukoronidového konjugátu, který ve střevě může dále degradovat a vytvořit mateřskou sloučeninu. Přítomnost kabotegraviru byla zaznamenána i ve vzorcích žluči z dvanáctníku. V některých, nikoli však všech, vzorcích žluči z dvanáctníku byl rovněž zaznamenán glukoronidový metabolit. Dvacet sedm procent celkové perorální dávky je vyloučeno močí, primárně ve formě glukoronidového metabolitu (75 % radioaktivity moči, 20 % celkové dávky).

Kabotegravir není klinicky relevantním inhibitorem následujících enzymů a transportérů: CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4, UGT1A1, UGT1A3, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9, UGT2B4, UGT2B7, UGT2B15 a UGT2B17, P-gp, BCRP, exportní pumpa žlučových solí (BSEP), OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3, transportní proteiny mnohočetné lékové a toxinové extruze MATE 1 a MATE 2-K, transportní proteiny mnohočetné lékové rezistence MRP2 nebo MRP4.

## Eliminace

Průměrný zdánlivý eliminační poločas terminální fáze kabotegraviru je omezen rychlostí absorpce a po podání jednorázové i.m. injekce se odhaduje na 5,6 až 11,5 týdnů. Výrazně delší zdánlivý poločas ve srovnání s perorálním podáním je odrazem eliminace z místa vpichu do systémového oběhu. Zdánlivá clearance CL/F dosahovala hodnoty 0,151 l/h.

## Linearita/nelinearita

Plazmatická expozice kabotegraviru se zvyšuje úměrně nebo o něco méně než úměrně dávce po jednorázové a opakované IM injekci dávek od 100 do 800 mg.

## Polymorfismus

V metaanalýze hodnocení se zdravými účastníky studie a účastníky infikovanými HIV bylo u účastníků infikovaných HIV s genotypy UGT1A1 podmiňujícími slabý metabolismus kabotegraviru ve srovnání s účastníky s genotypy spojenými s normálním metabolismem prostřednictvím UGT1A1 zaznamenáno po podání dlouhodobě účinkující injekce zvýšení hodnot AUC,  $C_{max}$  a  $C_{tau}$  kabotegraviru za ustáleného stavu na 1,2násobek. Tyto rozdíly nejsou považovány za klinicky významné. U jedinců s polymorfismem UGT1A1 není nutná úprava dávkování.

## Zvláštní populace

### *Pohlaví*

Populační farmakokinetická analýza nezjistila žádný klinicky významný vliv pohlaví na expozici kabotegraviru. Kromě toho nebyly ve studii HPTN 083 pozorovány žádné klinicky významné rozdíly v plazmatických koncentracích kabotegraviru v závislosti na pohlaví, a to ani u cisgender mužů a ani u transgender žen, bez ohledu na to, zda užívají nebo neužívají hormonální léčbu. Proto není v závislosti na pohlaví nutná úprava dávkování.

### *Rasa*

Populační farmakokinetická analýza nezjistila žádný klinicky významný vliv rasy na expozici kabotegraviru, proto není v závislosti na rase nutná úprava dávkování.

### *Index tělesné hmotnosti (BMI)*

Populační farmakokinetická analýza nezjistila žádný klinicky významný vliv BMI na expozici kabotegraviru, proto není v závislosti na BMI nutná úprava dávkování.

### *Dospívající*

V rámci vývojového programu kabotegraviru neodhalily populační farmakokinetické analýzy žádné klinicky významné rozdíly v expozici mezi dospívajícími infikovanými HIV-1, dospělými infikovanými HIV-1 a neinfikovanými dospělými účastníky, proto není u dospívajících s tělesnou hmotností  $\geq 35$  kg nutná úprava dávkování.

**Tabulka 10 Předpokládané farmakokinetické parametry po perorálním podávání kabotegraviru jednou denně, podání úvodní injekce a podávání pokračujících intramuskulárních injekcí v intervalu jednou za dva měsíce u dospívajících ve věku od 12 do méně než 18 let ( $\geq 35$  kg)**

Fáze dávkování	Režim dávkování	Geometrický průměr (5., 95. percentil) <sup>1</sup>		
		AUC <sub>(0-tau)</sub> <sup>2</sup> ( $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ )	C <sub>max</sub> ( $\mu\text{g}/\text{ml}$ )	C <sub>tau</sub> ( $\mu\text{g}/\text{ml}$ )
Úvodní perorální podání <sup>3</sup> (volitelné)	30 mg jednou denně	193 (106; 346)	14,4 (8,02; 25,5)	5,79 (2,48; 12,6)
Úvodní injekce <sup>4</sup>	600 mg i.m. úvodní dávka	2123 (881; 4938)	11,2 (5,63; 21,5)	1,84 (0,64; 4,52)
Injekce každé dva měsíce <sup>5</sup>	600 mg i.m. jednou za dva měsíce	4871 (2827; 8232)	7,23 (3,76; 14,1)	2,01 (0,64; 4,73)

<sup>1</sup> Hodnoty farmakokinetických parametrů byly založeny na simulacích populačního farmakokinetického modelu ve virtuální populaci dospívajících infikovaných HIV-1 o tělesné hmotnosti 35–156 kg.

<sup>2</sup> tau je dávkovací interval: 24 hodin pro perorální podání; 1 měsíc pro úvodní injekci, 2 měsíce pro dvouměsíční i.m. injekce injekční suspenze s prodlouženým uvolňováním.

<sup>3</sup> Hodnoty farmakokinetických parametrů u úvodního perorálního podání vyjadřují ustálený stav

<sup>4</sup> Hodnoty C<sub>max</sub> týkající se úvodní injekce primárně odrážejí hodnoty po perorálním podání, protože úvodní injekce byla podána ve stejný den jako poslední perorální dávka; hodnoty AUC<sub>(0-tau)</sub> a C<sub>tau</sub> jsou odrazem podání úvodní injekce.

<sup>5</sup> Hodnoty farmakokinetických parametrů vyjadřují ustálený stav.

#### Starší jedinci

Populační farmakokinetická analýza nezjistila žádný klinicky významný vliv věku na expozici kabotegraviru. K dispozici jsou jen omezené údaje o farmakokinetice kabotegraviru u subjektů ve věku nad 65 let.

#### Porucha funkce ledvin

Nebyly pozorovány klinicky významné farmakokinetické rozdíly mezi subjekty s těžkou poruchou funkce ledvin (CrCl < 30 ml/min, kteří nejsou na dialýze) a odpovídajícími zdravými subjekty. U pacientů s lehkou až těžkou poruchou ledvin (nikoli na dialýze) není nutná úprava dávky. U pacientů na dialýze nebyl kabotegravir hodnocen.

#### Porucha funkce jater

Nebyly pozorovány klinicky významné farmakokinetické rozdíly mezi subjekty se středně těžkou poruchou funkce jater a odpovídajícími zdravými subjekty. U pacientů s lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce jater (skóre A nebo B dle Childa a Pugh) není nutná úprava dávkování. Vliv těžké poruchy funkce jater (skóre C dle Childa a Pugh) na farmakokinetiku kabotegraviru nebyl hodnocen.

### 5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

#### Karcinogenita a mutagenita

Při použití testů *in vitro* u bakterií a na kulturách savčích buněk ani *in vivo* v mikronukleárním testu na hlodavcích nebyl kabotegravir mutagenní ani klastogenní. V dlouhodobých studiích na myších a potkanech nebyl kabotegravir karcinogenní.

#### Studie reprodukční toxicity

U potkanů, kterým byl kabotegravir podáván perorálně v dávkách až 1000 mg/kg/den (více než 20násobek expozice u lidí při maximální doporučené dávce 30 mg/den perorálně), nebyly pozorovány žádné účinky na samčí ani samičí fertilitu.

Ve studiích embryofetálního vývoje nebyly zaznamenány nežádoucí vývojové výsledky po perorálním podávání kabotegraviru březím králičím samicím až do maternální toxické dávky 2000 mg/kg/den (0,66násobek expozice u lidí při maximální doporučené perorální dávce pro člověka) nebo březím potkaním samicím v dávkách až do 1000 mg/kg/den (> 30násobek expozice u lidí při maximální doporučené perorální dávce pro člověka) U potkanů byly při perorální dávce 1000 mg/kg/den pozorovány změny růstu plodu (snížená tělesná hmotnost). Ve studiích provedených na březích potkaních samicích bylo zaznamenáno, že kabotegravir prochází placentou a může být detekován v tkáni plodu.

V prenatalních a postnatalních studiích (PPN) na potkanech kabotegravir při perorální dávce 1000 mg/kg/den (více než 30násobek expozice u lidí při maximální doporučené perorální dávce pro člověka) opakovaně vedl k opožděnému nástupu porodu a zvýšenému počtu narození mrtvého plodu a neonatální mortalitě. Při nižší dávce 5 mg/kg/den (cca 10násobek expozice u lidí při maximální doporučené perorální dávce pro člověka) k opožděným porodům ani neonatální mortalitě v souvislosti s kabotegravirem nedocházelo. Porod císařským řezem neměl ve studiích na králících a potkanech vliv na přežití plodů. S ohledem na velikost expozice je relevance u lidí neznámá.

### Toxicita při opakovaném podání

Vliv dlouhodobého každodenního podávání vysokých dávek kabotegraviru byl hodnocen ve studiích toxicity při opakovaném perorálním podání u potkanů (26 týdnů) a opic (39 týdnů). U potkanů ani opic nebyly při perorálním podávání kabotegraviru v dávce 1000 mg/kg/den, resp. 500 mg/kg/den zaznamenány žádné nežádoucí účinky spojené s léčivým přípravkem.

Ve studii toxicity u opic v délce 14 dnů a 28 dnů byly pozorovány gastrointestinální účinky (úbytek tělesné hmotnosti, zvracení, řídká/vodnatá stolice a středně těžká až těžká dehydratace), které byly důsledkem lokálního podání léčivého přípravku (perorálně), nikoli systémové toxicity.

Během tříměsíční studie na potkanech, kterým byl kabotegravir podáván měsíčně podkožní injekcí (dávka až 100 mg/kg), měsíčně intramuskulární injekcí (dávka až 75 mg/kg) nebo týdně podkožní injekcí (dávka 100 mg/kg), nebyly zaznamenány nežádoucí účinky ani žádná toxicita u nových cílových orgánů (při více než 49násobku expozice u lidí při maximální doporučené dávce pro člověka ve výši 600 mg intramuskulárně).

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

Mannitol (E 421)  
Polysorbát 20 (E 432)  
Makrogol (E 1521)  
Voda pro injekci

### **6.2 Inkompatibility**

Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto nesmí být tento léčivý přípravek mísen s jinými léčivými přípravky.

### **6.3 Doba použitelnosti**

#### Neotevřená injekční lahvička

3 roky

### Doba použitelnosti suspenze v injekční stříkačce

Chemická a fyzikální po otevření před použitím byla prokázána po dobu 2 hodin při teplotě 25 °C. Jakmile je suspenze natažena do injekční stříkačky, je třeba injekci použít co nejdříve, nicméně suspenzi lze takto uchovávat až dvě hodiny. V případě překročení doby dvou hodin je nutné léčivý přípravek, injekční stříkačku a injekční jehlu zlikvidovat. Z mikrobiologického hlediska musí být přípravek použit okamžitě. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele

### **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

#### Neotevřená injekční lahvička

Chraňte před mrazem.

#### Suspenze v injekční stříkačce

Neuchovávejte při teplotě nad 25 °C (viz bod 6.3).

### **6.5 Druh obalu a obsah balení a zvláštní vybavení pro použití, podání**

Hnědá 3ml injekční lahvička ze skla třídy I se zátkou z brombutylové pryže a šedým hliníkovým uzávěrem s oranžovým plastovým víčkem.

Velikost balení po 1 nebo 25 injekčních lahvičkách. Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

### **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním**

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

Injekční lahvičku pevně uchopte a razantně po dobu 10 sekund protřepávejte. Obráťte lahvičku dnem vzhůru a zkontrolujte, zda dochází k resuspendaci. Suspenze má mít homogenní vzhled. Pokud suspenze není homogenní, lahvičku znovu protřepejte. Je běžné, že se objeví malé vzduchové bubliny.

Úplné pokyny pro použití a zacházení s injekcemi přípravku Apretude jsou uvedeny v příbalové informaci (viz Návod k použití).

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO / REGISTRAČNÍ ČÍSLA**

EU/1/23/1760/002  
EU/1/23/1760/003

## **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace:

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

15/09/2023

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.