

▼ 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 30 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje 30 mg kabotegraviru ve formě sodné soli kabotegraviru.

Pomocná látka se známým účinkem

Jedna potahovaná tableta obsahuje 155 mg laktózy (ve formě monohydrátu laktózy).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta (tableta)

Bílé oválné potahované tablety (přibližně 8,0 mm × 14,3 mm), na jedné straně vyraženo „SV CTV“.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Apretude je indikován v kombinaci s bezpečnějšími sexuálními praktikami ke krátkodobé 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 a 4.4). Tablety Apretude lze užívat jako:

- úvodní perorální dávky k posouzení snášenlivosti přípravku Apretude před zahájením podávání dlouhodobě působících injekcí kabotegraviru.
- perorální preexpozici profylaxi u osob, které vynechají plánovanou dávku injekce kabotegraviru.

4.2 Dávkování a způsob podání

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

Před zahájením podávání 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 perorálním podání 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 (viz tabulka 1), nebo mohou přistoupit přímo k injekčnímu podání přípravku Apretude (viz SmPC pro injekce přípravku Apretude).

Dávkování

Úvodní perorální podání

Pro úvodní perorální podání je třeba tablety kabotegraviru užívat přibližně po dobu jednoho měsíce (alespoň 28 dní), aby bylo možno vyhodnotit snášenlivost na kabotegravir (viz bod 4.4). Dávka sestává z jedné 30mg tablety přípravku Apretude denně užívané s jídlem nebo nalačno.

Tabulka 1 Doporučené dávkovací schéma

	Úvodní perorální podání
Léčivý přípravek	Během 1. měsíce
Apertude	30 mg jednou denně

Perorální dávka za vynechané injekce kabotegraviru

Nelze-li zamezit prodlevě od plánovaného data návštěvy pro podání injekce o více než 7 dní, lze užívat jednu 30mg tabletu přípravku Apertude denně jako náhradu jedné návštěvy k podání injekce. První dávka perorálního režimu musí být podána dva měsíce (+/-7 dní) po poslední injekční dávce kabotegraviru. Pro perorální podávání preexpoziční profylaxe po dobu delší než dva měsíce se doporučuje alternativní perorální režim.

Injekční podávání musí být znovu zahájeno v den ukončení perorálního režimu nebo do tří dnů poté (viz SmPC pro injekce přípravku Apertude).

Vynechaná dávka

Pokud ohrožený jedinec vynechá dávku tablet přípravku Apertude, má vynechanou dávku užít co nejdříve, ovšem za předpokladu, že čas do další dávky není kratší než 12 hodin. Pokud je čas do další dávky kratší než 12 hodin, nemá vynechanou dávku již brát a jednoduše má pokračovat v běžném dávkovacím schématu.

Zvracení

Pokud u jedince dojde ke zvracení během 4 hodin po užití tablet přípravku Apertude, je nutno užít ještě jednu dávku tablet přípravku Apertude. Pokud u pacienta dojde ke zvracení po době delší než 4 hodiny po užití tablet přípravku Apertude, není nutné brát další dávku přípravku Apertude a lze pokračovat další pravidelnou plánovanou dávkou.

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

Perorální podání.

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. 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). Negativní HIV status jedinců má být opakovaně v krátkých intervalech potvrzován. 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 perorálním podání 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 kabotegraviru, v jeho průběhu, případně po jeho vysazení, existuje potenciální riziko vzniku rezistence na kabotegravir. K minimalizaci tohoto rizika je nezbytné opakovaně v krátkých intervalech potvrzovat negativní HIV status jedinců. 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 perorálním podání 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 užívaly pouze přípravek Apretude, se objevily mutace HIV-1 spojené s rezistencí.

Při vysazení kabotegraviru u osob, u nichž přetrvává riziko nákazy virem HIV, je nezbytné zvážit jiné formy preexpoziční profylaxe a zahájit její podávání do dvou měsíců od poslední injekce kabotegraviru.

Důležitost dodržování harmonogramu podání

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

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 body 4.2 a 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 jedince s možným rizikem výskytu hepatotoxicity.

Doporučuje se klinické a laboratorní monitorování. V případě potvrzené hepatotoxicity je nutno užívání tablet přípravku Apretude přerušit a jednotlivci mají být léčeni dle klinické indikace.

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 tablet přípravku Apretude souběžně s léčivými přípravky, které mohou snižovat jeho expozici (viz bod 4.5).

Antacida obsahující polyvalentní kationty se doporučuje užívat nejméně 2 hodiny před užitím tablet přípravku Apretude a 4 hodiny po něm (viz bod 4.5).

Pomocné látky

Osoby se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpčí glukózy a galaktózy nemají tento léčivý přípravek užívat.

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Účinky dalších látek 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 2 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 (viz bod 5.2). 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 ($IC_{50} = 0,41 \mu\text{mol}$). Kabotegravir může zvýšit AUC substrátů OAT1/3 až přibližně o 80 %, proto se při současném podávání s léčivými přípravky 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 antiretrovirotik včetně inhibitorů proteázy, nukleosidových inhibitorů reverzní transkriptázy, nenukleosidových inhibitorů reverzní transkriptázy, inhibitorů integrázy, inhibitorů vstupu a ibalizumabu.

Údaje o lékových interakcích v tabulce 2 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 2 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. Není nutné upravovat dávkování tablet přípravku Apretude.
Nenukleosidový inhibitor reverzní transkriptázy: Rilpivirin	Kabotegravir ↔ AUC ↑ 12 % C_{max} ↑ 5 % C_{tau} ↑ 14 % Rilpivirin ↔ AUC ↓ 1 %	Rilpivirin významně nezměnil plazmatickou koncentraci kabotegraviru ani naopak. Při souběžném podávání přípravku Apretude s rilpivirinem není nutná úprava dávky.

	C_{max} ↓ 4 % C_{tau} ↓ 8 %	
<i>Antikonvulziva</i>		
Karbamazepin Oxkarbazepin Fenytoin Fenobarbital	Kabotegravir ↓	Metabolické induktory mohou významně snížit plazmatické koncentrace kabotegraviru. Jejich souběžné podávání je kontraindikováno (viz bod 4.3).
<i>Antacida</i>		
Antacida (např. hořčík, hliník nebo vápník)	Kabotegravir ↓	Souběžné podávání antacid může potenciálně snížit absorpci perorálně podávaného kabotegraviru a nebylo zkoumáno. Antacida obsahující polyvalentní kationty se doporučuje podávat nejméně 2 hodiny před perorálním užitím přípravku Apretude nebo 4 hodiny po něm (viz bod 4.4).
<i>Antimykobakteriální látky</i>		
Rifampicin	Kabotegravir ↓ AUC ↓ 59 % C_{max} ↓ 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 plazmatické koncentrace kabotegraviru. Jeho souběžné podávání je kontraindikováno (viz bod 4.3).
Rifabutin	Kabotegravir ↓ AUC ↓ 21 % C_{max} ↓ 17 % C_{tau} ↓ 26 %	Rifabutin významně nezměnil plazmatickou koncentraci kabotegraviru. Úprava dávkování není nutná.
<i>Perorální kontraceptiva</i>		
Ethinylestradiol (EE) a levonorgestrel (LNG)	EE ↔ AUC ↑ 2 % C_{max} ↓ 8 % C_{tau} ↔ 0 % LNG ↔ AUC ↑ 12 % C_{max} ↑ 5 % C_{tau} ↑ 7 %	Kabotegravir v klinicky relevantní míře významně nezměnil plazmatické koncentrace etinylestradiolu a levonorgestrelu. Při souběžném podání perorálních kontraceptiv s tabletami přípravku Apretude není nutná úprava dávkování kontraceptiv.

Pediatrická populace

Studie interakcí byly provedeny pouze u dospělých.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku

Pokud žena plánuje otěhotnět, je třeba s ní probrat přínosy a rizika zahájení / dalšího podávání přípravku Apretude jako PrEP.

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 podávání tablet přípravku Apretude nedoporučuje, pokud potenciální riziko pro plod není obhajitelné předpokládanými přínosy.

Kojení

Na základě údajů získaných u zvířat se předpokládá, že kabotegravir bude vylučován do lidského mléka, ačkoli to u lidí nebylo potvrzeno.

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 užívání tablet 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 tablet přípravku Apretude.

4.8 Nežádoucí účinky

Shrnutí bezpečnostního profilu

Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky ve studii HPTN 083 byly: bolest hlavy (17 %) a průjem (14 %).

Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky ve studii HPTN 084 byly: 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 užívání přípravku v zaslepené části 65 týdnů a 2 dny (v rozmezí 1 den až 156 týdnů a 1 den), přičemž celková expozice kabotegraviru představovala 3231 osoboroků. Ve studii HPTN 084 byl medián doby užívání přípravku v zaslepené části 64 týdnů a 1 den (v rozmezí 1 den až 153 týdnů a 1 den), přičemž celková expozice kabotegraviru představovala 2009 osoboroků.

Nežádoucí účinky zjištěné u kabotegraviru u dospělých a dospívajících jsou uvedeny v tabulce 3 v členění dle třídy orgánových systémů a frekvence výskytu. 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 3 Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Třída orgánových systémů dle MedDRA (SOC)	Frekvence výskytu	Nežádoucí účinky
Poruchy imunitního systému	Méně časté	Hypersenzitivita* ⁴
Psychiatrické poruchy	Časté	Abnormální sny Insomnie Deprese Úzkost
	Méně časté	Sebevražedný pokus ⁴ ; sebevražedné myšlenky ⁴ (zejména u jedinců s psychiatrickým onemocněním v anamnéze)
Poruchy nervového systému	Velmi časté	Bolest hlavy
	Časté	Závrať
	Méně časté	Somnolence
Gastrointestinální poruchy	Velmi časté	Průjem
	Časté	Nauzea Bolest břicha ¹ Flatulence Zvracení
Poruchy jater a žlučových cest	Méně časté	Hepatotoxicita
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Časté	Vyrážka ²
	Méně časté	Urtikarie* ⁴ Angioedém* ⁴
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Časté	Myalgie
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Velmi časté	Pyrexie ³
	Časté	Únava Malátnost
Vyšetření	Velmi časté	Zvýšená hladina aminotransferáz
	Méně časté	Zvýšení tělesné hmotnosti Zvýšená hladina bilirubinu v krvi

¹ Bolest břicha zahrnuje následující skupinu preferovaných pojmů MedDRA: bolest v nadbříšku a bolest břicha.

² Vyrážka zahrnuje následující skupinu preferovaných pojmů MedDRA: vyrážka, erytematózní vyrážka, makulární vyrážka, makulopapulární vyrážka, morbiliformní vyrážka, papulární vyrážka, svědivá vyrážka.

³ Pyrexie zahrnuje následující skupinu preferovaných pojmů MedDRA: pyrexie a pocit horka.

⁴ 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

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 kabotegravirem 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 ≥ 35 kg při vstupu), jimž byl podáván kabotegravir, nebyla u dospívajících zjištěna žádná bezpečnostní rizika oproti bezpečnostnímu profilu stanovenému u dospělých, jimž byl podáván kabotegravir jako preexpoziciční 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 ≥ 35 kg), kterým byla podávána základní kombinovaná antiretrovirová terapie, nebyla u dospívajících po přidání perorálně podávaného kabotegraviru a následném injekčním podávání kabotegraviru (n=8) zjištěna žádná bezpečnostní rizika oproti bezpečnostnímu profilu stanovenému s kabotegravirem 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 kabotegravir se v plazmě silně váže na proteiny, proto je nepravděpodobné, že by při odstraňování léčivého přípravku z těla pomohla dialýza.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

Mechanismus účinku

Kabotegravir 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

Kabotegravir vykazoval antivirovou účinnost proti laboratorním kmenům divokého typu HIV-1, přičemž průměrná koncentrace kabotegraviru 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_{50} se u HIV-1 pohybovaly v rozmezí 0,02 nmol až 1,06 nmol. Při použití kabotegraviru se hodnoty EC_{50} u tří klinických izolátů HIV-2 pohybovaly v rozmezí 0,10 nmol až 0,14 nmol.

Antivirová účinnost v kombinaci s jinými antivirotiky

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_{50} . 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 preexpozici profylaxe vyskytlo 5 případů incidentních infekcí, přičemž ve 4 případech dostali účastníci injekce včas a 1 účastníkovi byla podána jedna injekce mimo plánovaný harmonogram. K pěti incidentním infekcím došlo ≥ 6 měsíců po podání poslední dávky kabotegraviru jako preexpozici 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 vůči 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 preexpoziční profylaxe byla hodnocena ve dvou randomizovaných (1 : 1), dvojité zaslepených, dvouramenných, kontrolovaných studiích prováděných na více pracovištích. Účinnost kabotegraviru byla porovnávána 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 = 2281), nebo TDF/FTC (n = 2285).

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 4).

Tabulka 4 Primární cílový parametr účinnosti: Srovnání míry výskytu incidentní infekce HIV v randomizované fázi studie HPTN 083 (mITT, rozšířené retrospektivní virologické testování)

	Kabotegravir (n = 2 278)	TDF/FTC (n = 2281)	P-hodnota superiority
Osoboroky	3 211	3 193	
Incidentní infekce HIV-1 (incidence na 100 osoboroků)	12 ¹ (0,37)	39 (1,22)	
Poměr rizik (95% CI)	0,31 (0,16; 0,58)		p = 0,0003

¹ 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 5).

Tabulka 5 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)
Věk					
< 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)
Pohlaví					
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)
Rasa (USA)					
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)
Region					
USA	0,26	1528	1,33	1504	0,21 (0,07; 0,60)
Latinská Amerika	0,49	1021	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 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 6).

Tabulka 6 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>	1 960	1 946	
Incidentní infekce HIV-1 (incidence na 100 osoboroků)	3 ¹ (0,15)	36 (1,85)	
Poměr rizik (95% CI)	0,10 (0,04; 0,27)		p < 0,0001

¹ 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 7).

Tabulka 7 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)
Věk					
< 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)
BMI					
< 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 tabletami přípravku Apretude jako prevence infekce HIV-1 u dětí mladších 12 let.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika kabotegraviru je srovnatelná u zdravých i HIV infikovaných subjektů, přičemž pozorovaná absorpce, distribuce, metabolismus i exkrece byly shodné ve všech populacích. Farmakokinetická variabilita kabotegraviru je střední. Ve studiích fáze I u zdravých subjektů se pohybovaly hodnoty CVb% mezi subjekty u AUC, C_{max} a C_{tau} od 26 do 34 % ve studiích se zdravými subjekty. Variabilita u jednoho subjektu (CVw%) je nižší než variabilita mezi různými subjekty.

Tabulka 8 Farmakokinetické parametry po perorální léčbě dospělých kabotegravirem jednou denně

Fáze dávkování	Režim dávkování	Geometrický průměr (5., 95. percentil) ¹		
		AUC _(0-tau) ² ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$)	C_{max} ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	C_{tau} ($\mu\text{g}/\text{ml}$)
Úvodní perorální podání ³	30 mg jednou denně	145 (93,5; 224)	8,0 (5,3; 11,9)	4,6 (2,8; 7,5)

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

² tau je dávkovací interval: 24 hodin pro perorální podání.

³ Hodnoty farmakokinetických parametrů při úvodním perorálním podání představují ustálený stav.

Absorpce

Při perorálním podání je kabotegravir rychle absorbován s mediánem hodnoty t_{max} 3 hodiny po podání tablety. Při dávkování jednou denně je ustáleného farmakokinetického stavu dosaženo do sedmi dnů. Kabotegravir se může užívat s jídlem nebo nalačno. Biologická dostupnost kabotegraviru nezávisí na složení jídla: jídla s vysokým obsahem tuku zvyšovala AUC_(0-∞) kabotegraviru o 14 % a zvyšovala C_{max} o 14 % ve srovnání se stavem nalačno. Tato zvýšení nejsou klinicky významná.

Absolutní biologická dostupnost kabotegraviru nebyla stanovena.

Distribuce

Dle údajů získaných *in vitro* se kabotegravir vysoce váže (> 99 %) na proteiny v lidské plazmě. Po podání perorálních tablet byl střední 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 indikují 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 $\mu\text{g}/\text{ml}$ v cervikální tkáni, 0,29 $\mu\text{g}/\text{ml}$ v cervikovaginální tekutině, 0,37 $\mu\text{g}/\text{ml}$ ve vaginální tkáni, 0,32 $\mu\text{g}/\text{ml}$ v rektální tkáni a 0,69 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 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 stolicí. 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

Střední terminální poločas kabotegraviru je 41 h a zdánlivá clearance (CL/F) dosahuje 0,21 l za hodinu.

Polymorfismus

V metaanalýze hodnocení se zdravými účastníky studie a účastníky infikovanými HIV bylo u účastníků s genotypy UGT1A1 podmiňujícími slabý metabolismus kabotegraviru ve srovnání se účastníky s genotypy spojenými s normálním metabolismem prostřednictvím UGT1A1 zaznamenáno zvýšení hodnot AUC, C_{max} a C_{tau} kabotegraviru za ustáleného stavu na 1,3násobek a 1,5násobek. 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, 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 ≥ 35 kg nutná úprava dávkování.

Tabulka 9 Předpokládané farmakokinetické parametry po perorálním podávání kabotegraviru jednou denně u dospívajících ve věku od 12 do méně než 18 let (≥ 35 kg)

Fáze dávkování	Režim dávkování	Geometrický průměr (5., 95. percentil) ^a		
		AUC _(0-tau) ^b ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$)	C _{max} ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	C _{tau} ($\mu\text{g}/\text{ml}$)
Úvodní perorální podání ^c	30 mg jednou denně	193 (106; 346)	14,4 (8,02; 25,5)	5,79 (2,48; 12,6)

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

^b tau je dávkovací interval: 24 hodin pro perorální podání.

^c Hodnoty farmakokinetických parametrů při úvodním perorálním podání vyjadřují ustálený stav.

Farmakokinetika a doporučené dávkování kabotegraviru u pediatrické populace mladší 12 let nebo s tělesnou hmotností nižší než 35 kg nebyly stanoveny.

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 prenatálních a postnatálních 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 králicích 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

Jádro tablety

Monohydrát laktózy

Mikrokrytalická celulóza (E 460)

Hypromelóza (E 464)

Sodná sůl karboxymethylškrobu Magnesium-stearát

Potahová vrstva tablety

Hypromelóza (E 464)

Oxid titaničitý (E 171)

Makrogol (E 1521)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

5 let

6.4 Zvláštní opatření pro uchování

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchování.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Bílé lahvičky z HDPE (polyethylen o vysoké hustotě) uzavřené dětským bezpečnostním polypropylenovým uzávěrem s polyethylenovou indukční těsnicí vložkou. Jedna lahvička obsahuje 30 potahovaných tablet.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

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

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO / REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/23/1760/001

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>.