

▼ 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

Vocabria 30 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta obsahuje cabotegravirum natricum odpovídající cabotegravirum 30 mg.

Pomocná látka se známým účinkem

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

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná 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

Tablety přípravku Vocabria jsou v kombinaci s tabletami rilpivirinu indikovány ke krátkodobé léčbě infekce virem lidské imunodeficiency typu 1 (HIV-1) u dospělých, u nichž bylo dosaženo virové suprese (HIV-1 RNA < 50 kopií/ml), podstupujících stabilní antiretrovirovou léčbu bez průkazu stávající či předchozí virové rezistence na léčiva třídy NNRTI nebo INI a v minulosti u nich nedošlo při léčbě těmito léčivy k virologickému selhání (viz body 4.2, 4.4 a 5.1), za následujícím účelem:

- perorální úvodní léčba k posouzení snášenlivosti přípravku Vocabria a rilpivirinu před podáním dlouhodobě působící injekce kabotegraviru + dlouhodobě působící injekce rilpivirinu.
- perorální léčba dospělých, kteří vynechají plánovanou dávku injekce kabotegraviru + injekce rilpivirinu.

4.2 Dávkování a způsob podání

Přípravek Vocabria musí předepisovat lékaři, kteří mají zkušenosti s léčbou infekce HIV.

Tablety přípravku Vocabria jsou indikovány ke krátkodobé léčbě HIV v kombinaci s tabletami rilpivirinu, proto pro stanovení vhodné dávky prostudujte informace o předepisování rilpivirinu ve formě tablet.

Před zahájením léčby přípravkem Vocabria musí zdravotnický pracovník pečlivě vybrat pacienty, kteří budou srozuměni s požadovaným měsíčním schématem podávání injekcí, a poučit je o důležitosti dodržování harmonogramu návštěv k aplikaci dávek, aby byla zachována virová suprese a snížilo se riziko virologického reboundu a potenciálního rozvoje rezistence v důsledku vynechaných (viz bod 4.4) dávek.

Lékař a pacient se mohou rozhodnout pro úvodní perorální léčbu kabotegravirem ve formě tablet k vyhodnocení snášenlivosti kabotegraviru před zahájením podání injekcí přípravku Vocabria (viz

tabulka 1) nebo mohou přistoupit přímo k podání injekcí přípravku Vocabria (viz SmPC pro kabotegravir injekce).

Dávkování

Dospělí

Perorální úvodní léčba

V případě perorální úvodní léčby, je třeba před zahájením injekční aplikace kabotegraviru po dobu zhruba jednoho měsíce (alespoň 28 dní) podávat tablety přípravku Vocabria v kombinaci s tabletami rilpivirinu, aby bylo možno vyhodnotit snášenlivost na kabotegravir a rilpivirin (viz bod 4.4). Dávka sestává z jedné 30mg tablety přípravku Vocabria a jedné 25mg tablety rilpivirinu denně.

Tabulka 1 Doporučené dávkovací schéma pro dospělé pacienty

	PERORÁLNÍ ÚVODNÍ LÉČBA
Léčivý přípravek	Během 1. měsíce
Vocabria	30 mg jednou denně
Rilpivirin	25 mg jednou denně

Perorální dávka za vynechané injekce kabotegraviru

Pokud si je pacient vědom, že zmešká plánované podání injekce o více než 7 dní, může být použita perorální terapie (jedna 30mg tableta přípravku Vocabria a jedna 25mg tableta rilpivirinu jednou denně) jako náhrada až dvou po sobě jdoucích podání injekce v jednoměsíčním intervalu nebo jednoho podání ve dvouměsíčním intervalu. O perorálním přemostění jinou antiretrovirovou terapií (ART) zajišťující úplnou supresi (zejména terapií založenou na INI) jsou k dispozici omezené údaje, viz bod 5.1. Při perorální léčbě trvající déle než dva měsíce se doporučuje alternativní perorální režim.

První dávka perorálního režimu má být podána jeden měsíc (+/- 7 dní) po poslední injekční dávce kabotegraviru a rilpivirinu pacientům, kteří dostávají injekce v měsíčním dávkovacím intervalu. U pacientů, kteří dostávají injekce ve dvouměsíčním intervalu, má být první dávka perorální léčby podána dva měsíce (+/- 7 dní) po posledních injekčních dávkách kabotegraviru a rilpivirinu. Injekční podávání má být znovu zahájeno v den ukončení perorálního režimu.

Vynechané dávky

Pokud pacient vynechá dávku tablet přípravku Vocabria, 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 pacient vynechanou dávku již brát a jednoduše má pokračovat v běžném dávkovacím schématu.

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

Starší pacienti

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

Porucha funkce ledvin

U pacientů s lehkou až těžkou poruchou ledvin ($\text{CrCl} < 30 \text{ ml/min}$, kteří nejsou na dialýze [viz bod 5.2]) není nutná úprava dávky. Podávání kabotegraviru nebylo zkoumáno u pacientů 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. Pokud pacient podstupuje léčbu renální substituční terapií, je kabotegravir nutné používat s opatrností.

Porucha funkce jater

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

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku Vocabria u dětí a dospívajících do 18 let nebyly dosud stanoveny. Údaje nejsou k dispozici.

Způsob podání

Perorální podání.

Tablety přípravku Vocabria se může užívat s jídlem nebo nalačno. Pokud se tablety přípravku Vocabria užívají ve stejnou dobu jako tablety rilpivirinu, mají být užívány s jídlem.

4.3 Kontraindikace

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

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

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Výchozí faktory spojené s virologickým selháním

Před zahájením režimu je třeba vzít v úvahu, že multivariabilní analýzy naznačují, že kombinace alespoň 2 z následujících základních faktorů mohou být spojeny se zvýšeným rizikem virologického selhání: archivované mutace spojené s rezistencí na rilpivirin, podtyp HIV-1 A6/A1 nebo BMI ≥ 30 kg/m². Dostupná data naznačují, že k virologickému selhání u těchto pacientů dochází častěji, když jsou léčeni režimem s dvouměsíčním intervalem podávání přípravku, než při použití režimu s měsíčním intervalem podávání. U pacientů s neúplnou nebo nejistou anamnézou léčby bez analýzy rezistence před léčbou je nutná velká opatrnost za přítomnosti BMI ≥ 30 kg/m² nebo podtypu HIV-1 A6/A1 (viz bod 5.1).

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 (mj. včetně těžkých 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 léčbu přípravkem Vocabria či jiným podezřelým léčivým přípravkem okamžitě vysadit. Je nutno sledovat klinický stav pacienta včetně hladin jaterních aminotransferáz a zahájit odpovídající léčbu (viz body 4.2, 4.8 a 5.1).

Hepatotoxicita

U omezeného počtu pacientů, kterým byl přípravek Vocabria podáván, s anamnézou onemocnění jater i bez ní, byl hlášen výskyt hepatotoxicity (viz bod 4.8). V klinických studiích pomohla úvodní perorální léčba identifikovat pacienty s rizikem hepatotoxicity. Doporučuje se monitorovat výsledky jaterních testů a v případě podezření na hepatotoxicitu je nutno léčbu přípravkem Vocabria vysadit.

Souběžná infekce HBV/HCV

Ze studií hodnotících přípravek Vocabria byli vyloučeni pacienti souběžně infikovaní virem hepatitidy B. U pacientů se souběžnou infekcí virem hepatitidy B se nedoporučuje podávání přípravku Vocabria zahajovat. Lékaři se mají v jejich případě řídit aktuálně platnými doporučeními pro léčbu infekce HIV u pacientů souběžně infikovaných virem hepatitidy B.

Pokud jde o pacienty se souběžnou infekcí virem hepatitidy C, jsou k dispozici pouze omezené údaje. U pacientů se souběžnou infekcí virem hepatitidy C se doporučuje monitorovat funkci jater.

Interakce s léčivými přípravky

Věnujte pozornost preskripci tablet přípravku Vocabria souběžně s léčivými přípravky, které mohou snižovat expozici přípravku (viz bod 4.5).

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

Syndrom imunitní reaktivace

U pacientů infikovaných HIV s těžkou imunodeficiencí v době zahájení kombinované antiretrovirové léčby (CART) se může vyskytnout zánětlivá reakce na asymptomatické nebo reziduální oportunní patogeny a může způsobit závažné klinické stavy nebo zhoršení příznaků onemocnění. Takové reakce byly obvykle pozorovány během několika prvních týdnů či měsíců po zahájení CART. Mezi takovéto příklady patří cytomegalovirová retinitida, generalizované a/nebo fokální mykobakteriální infekce a pneumonie způsobené patogenem *Pneumocystis jirovecii*. Jakékoli symptomy zánětu je třeba vyhodnotit a je-li to nutné, zahájit léčbu. Ve stavu imunitní reaktivace byl hlášen také výskyt autoimunitních onemocnění (jako je Gravesova choroba a autoimunitní hepatitida), hlášená doba do jejich nástupu je však variabilnější a k těmto příhodám může dojít mnoho měsíců po zahájení léčby.

Oportunní infekce

Pacienty je nutné upozornit, že přípravek Vocabria ani jiná antiretrovirová léčba infekci HIV nevyhladí a že u nich může docházet k vývoji oportunních infekcí a jiných komplikací vyskytujících se při infekci HIV. Pacienti proto musí zůstat pod pečlivým klinickým dohledem lékařů, kteří mají zkušenosti s léčbou těchto onemocnění spojených s infekcí HIV.

Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy by tento přípravek neměli užívat.

Pomocné látky

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

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Tablety přípravku Vocabria jsou indikovány k léčbě infekce HIV-1 v kombinaci s tabletami rilpivirinu, proto ke zjištění souvisejících interakcí prostudujte informace o předepisování rilpivirinu v tabletách.

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 tabulka 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. Dopad inhibitoru UGT1A1 může být o něco výraznější, avšak vzhledem k bezpečnostním rozpětím kabotegraviru se neočekává, že by toto zvýšení bylo klinicky významné. V případě přítomnosti inhibitorů UGT1A1 (např. atazanaviru, erlotinibu, sorafenibu) se proto nedoporučují úpravy dávkování přípravku Vocabria.

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 antiretrovirotik včetně inhibitorů proteázy, nukleosidových inhibitorů reverzní transkriptázy (NRTI), nenukleosidových inhibitorů reverzní transkriptázy (NNRTI), 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 „↔“, oblast pod koncentrační křivkou v čase „AUC“, maximální zaznamenaná koncentrace „ C_{max} “, koncentrace na konci dávkovacího intervalu „ C_{τ} “).

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>		
NNRTI: Etravirin	Kabotegravir ↔ AUC ↑ 1 % C_{max} ↑ 4 % C_{τ} ↔ 0 %	Etravirin významně nezměnil plazmatickou koncentraci kabotegraviru. Není nutné upravovat dávkování tablety přípravku Vocabria.
NNRTI: Rilpivirin	Kabotegravir ↔ AUC ↑ 12 % C_{max} ↑ 5 % C_{τ} ↑ 14 % Rilpivirin ↔ AUC ↓ 1 % C_{max} ↓ 4 % C_{τ} ↓ 8 %	Rilpivirin významně nezměnil plazmatickou koncentraci kabotegraviru. Při souběžném podávání tablet přípravku Vocabria s rilpivirinem není nutná úprava dávky.
<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).

Léčivé přípravky podle terapeutických oblastí	Interakce Geometrický průměr změn (%)	Doporučení týkající se souběžného podávání
<i>Antacida</i>		
Antacida (např. obsahující kationty hořčíku, hliníku nebo vápníku)	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 Vocabria 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 Vocabria s rifampicinem nebylo stanoveno a souběžné podávání přípravku Vocabria 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 _τ ↓ 8 %	Rifabutin významně nezměnil plazmatickou koncentraci kabotegraviru. Úprava dávkování není nutná. Před zahájením perorální léčby kabotegravirem je nutno seznámit se s informacemi o předepisování injekcí přípravku kabotegravir týkajícími se souběžného používání s rifabutinem.
<i>Perorální kontraceptiva</i>		
Ethinylestradiol (EE) a levonorgestrel (LNG)	EE ↔ AUC ↑ 2 % C _{max} ↓ 8 % C _τ ↔ 0 % LNG ↔ AUC ↑ 12 % C _{max} ↑ 5 % C _τ ↑ 7 %	Kabotegravir v klinicky relevantní míře významně nezměnil plazmatické koncentrace etinylestradiolu a levonorgestrelu. Při souběžném podání perorálních kontraceptiv s přípravkem Vocabria tablety není nutná úprava dávkování kontraceptiv.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

O podávání kabotegraviru těhotným ženám jsou k dispozici pouze omezené údaje. Účinky přípravku Vocabria na těhotenství u lidí nejsou známy.

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 tablety přípravku Vocabria nedoporučuje, pokud potenciální riziko pro plod není obhajitelné předpokládanými přínosy.

Kojení

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

Aby se zamezilo přenosu viru HIV, doporučuje se ženám infikovaným virem HIV, aby své děti nekojily.

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

Pacienty je nutno informovat, že během léčby přípravkem Vocabria byl hlášen výskyt závratí, únavy a somnolence. Při zvažování schopnosti pacienta řídit motorová vozidla nebo obsluhovat stroje je třeba mít na paměti klinický stav pacienta a profil nežádoucích účinků přípravku Vocabria.

4.8 Nežádoucí účinky

Shrnutí bezpečnostního profilu

Ve studiích hodnotících přípravek podávaný jednou měsíčně patřily mezi nejčastěji hlášené nežádoucí účinky bolest hlavy (až 12 %) a pyrexie⁴ (10 %).

V rámci studie ATLAS-2M hodnotící podávání přípravku jednou za dva měsíce patřily mezi nejčastěji se vyskytující hlášené nežádoucí účinky, které byly zkoušejícím hodnoceny jako nežádoucí účinky s příčinnou souvislostí, bolest hlavy (7 %) a pyrexie⁴ (7 %).

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky zjištěné u kabotegraviru a rilpivirinu jsou uvedeny v tabulce 3 podle třídy orgánových systémů a frekvencí výskytu. Frekvence 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 $< 1/1\ 000$) a velmi vzácné ($< 1/10\ 000$).

Tabulka 3 Tabulkový přehled nežádoucích účinků¹

Třída orgánových systémů dle MedDRA (SOC)	Frekvence výskytu	Nežádoucí účinky u lékového režimu Vocabria + rilpivirin
Poruchy imunitního systému	Méně časté	Hypersenzitivita*
Psychiatrické poruchy	Časté	Deprese Úzkost Abnormální sny Insomnie
	Méně časté	Sebevražedný pokus, sebevražedné myšlenky (zejména u pacientů s psychiatrickým onemocněním v anamnéze)

Třída orgánových systémů dle MedDRA (SOC)	Frekvence výskytu	Nežádoucí účinky u lékového režimu Vocabria + rilpivirin
Poruchy nervového systému	Velmi časté	Bolest hlavy
	Časté	Závrať
	Méně časté	Somnolence
Gastrointestinální poruchy	Časté	Nauzea Zvracení Bolest břicha ² Flatulence Průjem
Poruchy jater a žlučových cest	Méně časté	Hepatotoxicita
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Časté	Vyrážka ³
	Méně časté	Urtikarie* Angioedém
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň	Časté	Myalgie
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Velmi časté	Pyrexie ⁴
	Časté	Únava Astenie Malátnost
Vyšetření	Časté	Zvýšení tělesné hmotnosti
	Méně časté	Zvýšená hladina aminotransferáz Zvýšená hladina bilirubinu v krvi

¹ Četnost identifikovaných nežádoucích účinků je založena na všech hlášených výskytech nežádoucích účinků a není omezena na ty, které vyšetřující považuje za alespoň možné.

² Bolest břicha zahrnuje následující skupinu preferovaných pojmů MedDRA: bolest v nadbříšku.

³ Vyrážka zahrnuje následující skupinu preferovaných pojmů MedDRA: vyrážka, erytematózní vyrážka, generalizovaná vyrážka, makulární vyrážka, makulopapulární vyrážka, morbiliformní vyrážka, papulární vyrážka, svědivá vyrážka.

⁴ Pyrexie zahrnuje následující skupinu preferovaných pojmů MedDRA: pocit horka, zvýšená tělesná teplota. Většina případů pyrexie byla hlášena během jednoho týdne od podání injekcí.

* Viz bod 4.4

Celkový bezpečnostní profil v 96. a 124. týdnu studie FLAIR byl konzistentní s nálezy pozorovanými v 48. týdnu, přičemž nebyly zjištěny žádné nové bezpečnostní informace. V prodloužené fázi studie FLAIR, při zahájení podání přípravku Vocabria a rilpivirin přímo v injekčním režimu, se nezjistily žádné nové bezpečnostní informace související s vynecháním fáze úvodní perorální léčby (viz bod 5.1).

Popis vybraných nežádoucích účinků

Zvýšení tělesné hmotnosti

Ve 48. týdnu vykazovaly subjekty ve studiích FLAIR a ATLAS, kterým byla podávána kombinace přípravku Vocabria + rilpivirin, medián zvýšení tělesné hmotnosti 1,5 kg, přičemž u subjektů

pokračujících v dosavadní antiretrovirové léčbě dosahoval tento přírůstek 1,0 kg (souhrnná analýza). Ve studiích FLAIR a ATLAS jednotlivě, dosahoval medián zvýšení tělesné hmotnosti v ramenech přípravku Vocabria + rilpivirin 1,3 kg, resp. 1,8 kg, oproti 1,5 kg a 0,3 kg v ramenech pokračujících v dosavadní antiretrovirové léčbě.

Ve 48. týdnu dosahoval ve studii ATLAS-2M medián zvýšení tělesné hmotnosti v ramenech s jednoměsíčním i dvoutměsíčním dávkováním kombinace přípravku Vocabria + rilpivirin 1,0 kg.

Změny v laboratorních biochemických vyšetřeních

Při léčbě přípravkem Vocabria + rilpivirin bylo pozorováno malé, neprogresivní zvýšení celkové hladiny bilirubinu (bez klinické žloutenky). Tyto změny se nepovažují za klinicky významné, protože jsou pravděpodobně odrazem kompetice mezi kabotegravirem a nekonjugovaným bilirubinem o společnou clearance cestou UGT1A1.

U subjektů, kterým byla během klinických studií podávána kombinace přípravku Vocabria + rilpivirin, byly pozorovány zvýšené hladiny aminotransferáz (ALT/AST). Tato zvýšení byla primárně připisována akutní virové hepatitidě. U několika subjektů, kterým byla podávána perorální léčba, byla zjištěna zvýšená hladina aminotransferáz připisovaná podezření na hepatotoxicitu související s léčivem; tyto změny byly po vysazení léčby reverzibilní (viz bod 4.4).

Zvýšení hladiny lipázy bylo pozorováno během klinických studií pro kombinaci přípravku Vocabria + rilpivirin; stupeň 3 a 4 se vyskytl ve vyšší incidenci u kombinace přípravku Vocabria + rilpivirin ve srovnání s dosavadní antiretrovirovou léčbou. Tato zvýšení byla obvykle asymptomatická a nevedla k ukončení léčby kombinací přípravku Vocabria + rilpivirinu. Ve studii ATLAS-2M byl hlášen jeden případ fatální pankreatitidy s hladinou lipázy stupně 4 a přidruženými faktory (včetně anamnézy pankreatitidy), u něhož nebylo možné vyloučit příčinnou souvislost injekčního režimu.

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 Vocabria neexistuje žádná specifická léčba. Dojde-li k předávkování, má být podle potřeby nasazena podpůrná léčba s odpovídajícím monitorováním pacienta.

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, inhibitor 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 % (EC₅₀) dosahovala hodnoty 0,22 nmol v mononukleárních buňkách z periferní krve (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 EC₅₀ se u HIV-1 pohybovaly v rozmezí 0,02 nmol až 1,06 nmol. Při použití kabotegraviru se hodnoty EC₅₀ u tří klinických izolátů HIV-2 pohybovaly v rozmezí 0,10 nmol až 0,14 nmol. Pokud jde o pacienty s HIV-2, nejsou k dispozici žádné klinické údaje.

Antivirová účinnost v kombinaci s jinými antivirotky

Žádná léčiva s vlastní anti-HIV aktivitou neměla 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 IIB nebyly při aplikaci kabotegraviru pozorovány viry s více než 10násobným nárůstem hodnoty EC₅₀. 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

Počet subjektů s potvrzeným virologickým selháním byl v souhrnných studiích FLAIR a ATLAS nízký. V souhrnné analýze došlo celkem k 7 potvrzeným virologickým selháním u pacientů, kterým byla podávána kombinace kabotegravir + rilpivirin (7/591; 1,2 %), a k 7 potvrzeným virologickým selháním u pacientů, jimž byl dále podáván dosavadní antiretrovirový režim (7/591; 1,2 %). Ve studii FLAIR měli tři pacienti s potvrzeným virologickým selháním, u nichž byla zaznamenána rezistence, ve skupině, které byl podáván kabotegravir + rilpivirin, podtyp A1. Kromě toho se u dvou ze tří případů potvrzeného virologického selhání jednalo o pacienty, u nichž se vyskytla substituce Q148R spojená s rezistencí k inhibitorům integrázy projevující se během léčby, zatímco u jednoho ze tří případů se vyskytla mutace G140R se sníženou fenotypovou citlivostí ke kabotegraviru. U všech tří případů potvrzeného virologického selhání se vyskytovala jedna substituce spojená s rezistencí na rilpivirin: K101E, E138E/A/K/T nebo E138K, a dva z uvedených tří případů vykazovaly sníženou fenotypovou citlivostí k rilpivirinu. Uvedené tři subjekty ve studii ATLAS, u nichž došlo k potvrzenému virologickému selhání, měly podtyp A, A1 a AG. V jednom z těchto tří případů potvrzeného virologického selhání se při selhání vyskytla substituce N155H spojená s rezistencí k INI se sníženou citlivostí fenotypu ke kabotegraviru. U všech tří případů potvrzeného virologického selhání se při selhání vyskytovala jedna substituce spojená s rezistencí na rilpivirin: E138A, E138E/K nebo E138K, a vykazovaly sníženou fenotypovou citlivostí k rilpivirinu. Ve dvou

z těchto tří případů potvrzeného virologického selhání byly substituce spojené s rezistencí na rilpivirin pozorované při selhání pozorovány také při výchozí analýze HIV-1 DNA v PBMC. V sedmém případě potvrzeného virologického selhání (FLAIR) nebyla pacientovi injekce vůbec podána.

Substituce spojené s rezistencí na dlouhodobě působící injekci kabotegraviru, pozorované v souhrnných studiích ATLAS a FLAIR, byly G140R (n = 1), Q148R (n = 2) a N155H (n = 1).

Ve studii ATLAS-2M splnilo kritérium potvrzeného virologického selhání do 48. týdne 10 subjektů: 8 subjektů (1,5 %) v rameni s podáním po 8 týdnech a 2 subjekty (0,4 %) v rameni s podáním po 4 týdnech. Osm subjektů dosáhlo kritéria potvrzeného virologického selhání nejpozději ke konci 24. týdne.

V rameni s podáním po 8 týdnech mělo ve výchozím stavu 5 subjektů mutace Y181Y/C + H221H/Y, Y188Y/F/H/L, Y188L, E138A nebo E138E/A spojené s rezistencí na rilpivirin a 1 subjekt vykazoval mutaci G140G/R s rezistencí na kabotegravir (vedle výše uvedených mutací Y188Y/F/H/L spojených s rezistencí na rilpivirin). V momentě suspektního virologického selhání mělo v rameni s podáním po 8 týdnech 6 subjektů mutace spojené s rezistencí na rilpivirin, přičemž od výchozího momentu do momentu suspektního virologického selhání se u 2 subjektů objevila navíc mutace K101E a u jednoho subjektu E138E/K. Násobná změna u rilpivirinu dosahovala vyšší než biologické mezní hodnoty u 7 subjektů, u nichž se pohybovala v rozmezí 2,4 až 15. Pět z uvedených 6 subjektů se substitucemi spojenými s rezistencí k rilpivirinu rovněž vykazovalo substituce spojené s rezistencí k INSTI, a to N155H (n=2); Q148R; Q148Q/R + N155N/H (n=2). Substituce L74I související s INSTI byla zaznamenána u 4 ze 7 subjektů. U jednoho subjektu vyšel neúspěšný genotypový a fenotypový test rezistence k integráze, u jednoho dalšího byl nedostupný fenotypový test na kabotegravir. U subjektů s podáním po 8 týdnech se hodnoty násobné změny pohybovaly v rozmezí 0,6 až 9,1 pro kabotegravir, 0,8 až 2,2 pro dolutegravir a 0,8 až 1,7 pro biktegravir.

V rameni s podáním po 4 týdnech se ve výchozím stavu u žádného ze subjektů nevyskytovala substituce spojená s rezistencí k rilpivirinu ani INSTI. U jednoho subjektu se vyskytovala NNRTI substituce G190Q v kombinaci s NNRTI polymorfismem V189I. V okamžiku suspektního virologického selhání se u jednoho subjektu v průběhu léčby vyskytly mutace K101E + M230L spojené s rezistencí k rilpivirinu, u druhého přetrvávala NNRTI substituce G190Q + V189I a přidala se V179V/I. Oba subjekty vykazovaly sníženou fenotypovou citlivost k rilpivirinu. U obou subjektů se v okamžiku suspektního virologického selhání vyskytovaly rovněž mutace spojené s rezistencí k INSTI, a to buď Q148R + E138E/K nebo N155N/H, a jeden subjekt vykazoval sníženou citlivost ke kabotegraviru. U žádného z uvedených subjektů se nevyskytovala substituce L74I spojená s INSTI. U subjektů s podáním po 4 týdnech se hodnoty násobné změny pohybovaly v rozmezí 1,8 a 4,6 pro kabotegravir; 1,0 a 1,4 pro dolutegravir a 1,1 a 1,5 pro biktegravir.

Klinická účinnost a bezpečnost

Účinnost kombinace přípravku Vocabria + rilpivirin byla hodnocena ve dvou randomizovaných, multicentrických, aktivním komparátorem kontrolovaných, otevřených studiích fáze III hodnotících noninferioritu, s paralelními rameny, a to FLAIR (studie 201584) a ATLAS (studie 201585). Primární analýza byla provedena poté, co všechny subjekty dosáhly konce 48. týdne, případně účast ve studii předčasně ukončily.

Virologicky suprimovaní pacienti (s předchozí léčbou na bázi dolutegraviru po dobu 20 týdnů)

V rámci studie FLAIR byla 629 subjektům infikovaným HIV-1, které doposud nebyly léčeny antiretrovirotiky, podávána po dobu 20 týdnů léčba na bázi inhibitoru přenosu řetězce integrázou (INSTI) obsahující dolutegravir (buď se jednalo o kombinaci dolutegravir/abakavir/lamivudin, nebo, v případě HLA-B*5701 pozitivních subjektů, dolutegravir + 2 další NRTI). Virologicky suprimované subjekty (HIV-1 RNA < 50 kopií/ml, n = 566) poté byly randomizovány (1:1) do skupiny, jíž byla podávána léčba sestávající z kombinace přípravku Vocabria + rilpivirin, a do skupiny, jež byla ponechána v dosavadním léčebném antiretrovirovém režimu. U subjektů randomizovaných do skupiny, jíž byla podávána léčba sestávající z kombinace přípravku Vocabria + rilpivirin, byla léčba zahájena perorální úvodní léčbou jednou 30mg tabletou přípravku Vocabria a jednou 25mg tabletou

rilpivirinu denně po dobu alespoň 4 týdnů s následnou léčbou injekcemi přípravku Vocabria (1. měsíc: 600mg injekce, od 2. měsíce: 400mg injekce) a injekcemi rilpivirinu (1. měsíc: 900mg injekce, od 2. měsíce: 600mg injekce) každý měsíc po dobu dalších 44 týdnů. Tato studie byla prodloužena na 96 týdnů.

Virologicky suprimovaní pacienti (stabilní při předchozí antiretrovirové léčbě po dobu alespoň 6 měsíců)

Ve studii ATLAS bylo randomizováno (1:1) 616 virologicky suprimovaných subjektů (HIV-1 RNA < 50 kopií/ml) infikovaných HIV-1 se zkušeností s antiretrovirovou léčbou (po dobu alespoň 6 měsíců), přičemž jedna skupina podstoupila léčbu přípravkem Vocabria + rilpivirin a druhá pokračovala v dosavadním léčebném antiretrovirovém režimu. U subjektů randomizovaných do skupiny, již byla podávána léčba sestávající z kombinace přípravku Vocabria + rilpivirin, byla léčba zahájena perorální úvodní léčbou jednou 30mg tabletou přípravku Vocabria a jednou 25mg tabletou rilpivirinu denně po dobu alespoň 4 týdnů, s následnou léčbou injekcemi přípravku Vocabria (1. měsíc: 600mg injekce, od 2. měsíce: 400mg injekce) a injekcemi rilpivirinu (1. měsíc: 900mg injekce, od 2. měsíce: 600mg injekce) každý měsíc po dobu dalších 44 týdnů. V rámci studie ATLAS byly subjektům před randomizací jako třetí složka výchozí léčby podávány NNRTI (50 % subjektů), PI (17 % subjektů) a INI (33 % subjektů), obdobně v obou ramenech studie.

Souhrnné údaje

Dle souhrnné analýzy dle výchozího stavu v rameni, jemuž byl podáván přípravek Vocabria + rilpivirin, dosahoval medián věku subjektů 38 let, 27 % byly ženy, 27 % osoby jiné než bílé pleti, 1 % byly osoby ve věku 65 let a více a 7 % mělo počet CD4+ lymfocytů nižší než 350 buněk/mm³. Tyto charakteristiky byly podobné v obou ramenech studie.

Primárním hodnoceným cílovým parametrem obou studií byl podíl subjektů s HIV-1 RNA v plazmě ve 48. týdnu na úrovni ≥ 50 kopií/ml (dle algoritmu Snapshot v rámci ITT-E populace).

V souhrnné analýze dvou nejdůležitějších studií byla ve 48. týdnu léčba kombinací přípravku Vocabria + rilpivirin noninferiorní ve srovnání s léčbou dosavadním antiretrovirovým režimem, pokud jde o podíl subjektů vykazujících HIV-1 RNA v plazmě na úrovni ≥ 50 kopií/ml (1,9 % a 1,7 %). Upravený léčebný rozdíl zjištěný v rámci souhrnné analýzy mezi skupinou užívající přípravek Vocabria + rilpivirin a skupinou s dosavadním antiretrovirovým režimem (0,2; 95% CI: -1,4; 1,7) splnil kritérium noninferiority (horní mez 95% CI pod úrovní 4 %).

Primární cílový parametr a další výsledky studií FLAIR a ATLAS ve 48. týdnu, včetně výsledků dle klíčových výchozích faktorů, jsou uvedeny v tabulkách 4 a 5.

Tabulka 4 Virologické výsledky randomizované léčby ve studiích FLAIR a ATLAS ve 48. týdnu (Snapshot analýza)

	FLAIR		ATLAS		Souhrnné údaje	
	Vocabria + RPV N = 283	Dosavadní ART N = 283	Vocabria + RPV N = 308	Dosavadní ART N = 308	Vocabria + RPV N = 591	Dosavadní ART N = 591
HIV-1 RNA ≥ 50 kopií/ml[†] (%)	6 (2,1)	7 (2,5)	5 (1,6)	3 (1,0)	11 (1,9)	10 (1,7)
Léčebný rozdíl % (95% CI)*	-0,4 (-2,8; 2,1)		0,7 (-1,2; 2,5)		0,2 (-1,4; 1,7)	
HIV-1 RNA < 50 kopií/ml (%)	265 (93,6)	264 (93,3)	285 (92,5)	294 (95,5)	550 (93,1)	558 (94,4)
Léčebný rozdíl % (95% CI)*	0,4 (-3,7; 4,5)		-3,0 (-6,7; 0,7)		-1,4 (-4,1; 1,4)	
Bez virologických údajů v časovém okně 48. týdne (%)	12 (4,2)	12 (4,2)	18 (5,8)	11 (3,6)	30 (5,1)	23 (3,9)
Důvody						
Ukončení účasti/podávání hodnoceného přípravku z důvodu nežádoucího účinku nebo úmrtí (%)	8 (2,8)	2 (0,7)	11 (3,6)	5 (1,6)	19 (3,2)	7 (1,2)
Ukončení účasti/podávání hodnoceného přípravku z jiného důvodu (%)	4 (1,4)	10 (3,5)	7 (2,3)	6 (1,9)	11 (1,9)	16 (2,7)
Subjekty ve studii, ale pro dané časové okno chybí údaje (%)	0	0	0	0	0	0

* Upraveno dle výchozích stratifikačních faktorů.

† Zahnuje subjekty vyřazené z důvodu nedostatečné účinnosti, vyřazené bez virové suprese.

N = počet subjektů v každé léčebné skupině, CI = interval spolehlivosti, dosavadní ART = dosavadní antiretrovirová léčba

Tabulka 5 Podíl subjektů s HIV-1 RNA v plazmě ve 48. týdnu na úrovni ≥ 50 kopií/ml dle klíčových výchozích faktorů (Snapshot analýza)

Výchozí faktory		Souhrnné údaje ze studií FLAIR a ATLAS	
		Vocabria + RPV N = 591 n/N (%)	Dosavadní ART N = 591 n/N (%)
Výchozí počet CD4+ (buněk/mm³)	< 350	0/42	2/54 (3,7)
	≥ 350 až < 500	5/120 (4,2)	0/117
	≥ 500	6/429 (1,4)	8/420 (1,9)
Pohlaví	Muži	6/429 (1,4)	9/423 (2,1)
	Ženy	5/162 (3,1)	1/168 (0,6)
Rasa	Bílá	9/430 (2,1)	7/408 (1,7)
	Černé pleti/Afroameričané	2/109 (1,8)	3/133 (2,3)
	Asiaté/ostatní	0/52	0/48
BMI	< 30 kg/m ²	6/491 (1,2)	8/488 (1,6)
	≥ 30 kg/m ²	5/100 (5,0)	2/103 (1,9)
Věk (v letech)	< 50	9/492 (1,8)	8/466 (1,7)
	≥ 50	2/99 (2,0)	2/125 (1,6)

Výchozí faktory		Souhrnné údaje ze studií FLAIR a ATLAS	
		Vocabria + RPV N = 591 n/N (%)	Dosavadní ART N = 591 n/N (%)
Výchozí antivirová léčba při randomizaci	PI	1/51 (2,0)	0/54
	INI	6/385 (1,6)	9/382 (2,4)
	NNRTI	4/155 (2,6)	1/155 (0,6)

BMI = index tělesné hmotnosti

PI = inhibitor proteázy

INI = inhibitor integrázy

NNRTI = nenukleosidové inhibitory reverzní transkriptázy

Ve studii FLAIR i ve studii ATLAS byly rozdíly v léčbě napříč výchozími charakteristikami (počet CD4+, pohlaví, rasa, BMI, věk, typ třetí léčivé látky výchozí léčby) srovnatelné.

96. týden studie FLAIR

Výsledky studie FLAIR v 96. týdnu zůstaly konzistentní s výsledky ve 48. týdnu. Podíl subjektů s HIV-1 RNA v plazmě ≥ 50 kopií/ml ve skupině léčené kombinací přípravku Vocabria + rilpivirin ($n = 283$) a léčené CAR ($n = 283$) byl 3,2 %, resp. 3,2 % (upravený léčebný rozdíl mezi kombinací přípravku Vocabria + rilpivirin a dosavadním antiretrovirovým režimem [0,0; 95% CI: -2,9; 2,9]). Podíl subjektů s HIV-1 RNA v plazmě < 50 kopií/ml ve skupině léčené kombinací přípravku Vocabria + rilpivirin a ve skupině léčené dosavadním antiretrovirovým režimem byl 87 %, resp. 89 % (upravený léčebný rozdíl mezi kombinací přípravku Vocabria + rilpivirin a dosavadním antiretrovirovým režimem [-2,8; 95% CI: -8,2; 2,5]).

124. týden studie FLAIR a přímé injekční podání vs. úvodní perorální léčba.

Ve studii FLAIR bylo ve 124. týdnu provedeno hodnocení bezpečnosti a účinnosti u pacientů, kteří si v prodloužené fázi studie zvolili převedení (v týdnu 100) z abakaviru/dolutegraviru/lamivudinu na přípravek Vocabria + rilpivirin. Subjekty dostaly možnost přejít s úvodní perorální léčbou nebo bez ní, čímž se vytvořila skupina s úvodní perorální léčbou (OLI) ($n = 121$) a skupina přímého injekčního podání (DTI) ($n = 111$).

Ve 124. týdnu byl podíl subjektů s HIV-1 RNA v plazmě ≥ 50 kopií/ml 0,8 % ve skupině s úvodní perorální léčbou a 0,9 % ve skupině s přímým injekčním podáním. Míra virologické suprese (HIV-1 RNA < 50 kopií/ml) byla podobná u obou skupin OLI (93,4 %) a DTI (99,1 %).

Dávkování ve dvouměsíčním intervalu

Virologicky suprimovaní pacienti (stabilní při předchozí antiretrovirové léčbě po dobu alespoň 6 měsíců)

Účinnost a bezpečnost injekcí přípravku Vocabria aplikovaných každé dva měsíce byly hodnoceny v jedné randomizované, multicentrické, otevřené studii fáze IIIb hodnotící noninferioritu, s paralelními rameny – ATLAS-2M (207966). Primární analýza byla provedena poté, co všechny subjekty dosáhly konce 48. týdne, případně účast ve studii předčasně ukončily.

V rámci studie ATLAS-2M bylo randomizováno (1:1) 1 045 virologicky suprimovaných subjektů infikovaných HIV-1 se zkušeností s antiretrovirovou léčbou, přičemž jedna skupina podstoupila léčbu injekcí přípravkem Vocabria + rilpivirinu aplikovanou každé dva měsíce a druhá jednou měsíčně. Subjektům, jež dosud nepodstoupily léčbu kabotegravir/rilpivirin, byla podána úvodní perorální léčba sestávající z jedné 30mg tablety kabotegraviru + jedné 25mg tablety rilpivirinu denně po dobu alespoň 4 týdnů. Subjekty randomizované k měsíčnímu intervalu podávání injekcí přípravku Vocabria (1. měsíc: 600mg injekce, od 2. měsíce: 400mg injekce) a rilpivirinu (1. měsíc: 900mg injekce, od 2. měsíce: 600mg injekce) podstoupily léčbu dalších 44 týdnů. Subjekty randomizované k dvouměsíčnímu intervalu podávání injekcí přípravku Vocabria (600mg injekce v 1., 2., 4. měsíci a poté vždy po dvou měsících) a rilpivirinu (900mg injekce v 1., 2., 4. měsíci a poté vždy po dvou měsících) podstoupily léčbu dalších 44 týdnů. Před randomizací dostávalo léčbu přípravkem

Vocabria + rilpivirin po dobu 0 týdnů 63 % subjektů, po dobu 1 až 24 týdnů 13 % subjektů a po dobu > 24 týdnů 24 % subjektů.

Za výchozího stavu byl medián věku subjektů 42 let, 27 % byly ženy, 27 % osoby jiné než bílé pleti, 4 % byly osoby ve věku 65 let a více 6 % mělo počet CD4+ T-lymfocytů nižší než 350 buněk/mm³; tyto charakteristiky byly obdobné v obou ramenech studie.

Primárním hodnoceným cílovým parametrem studie ATLAS-2M byl podíl subjektů s HIV-1 RNA v plazmě ve 48. týdnu na úrovni ≥ 50 kopií/ml (dle algoritmu Snapshot v rámci ITT-E populace).

Ve studii ATLAS-2M se přípravek Vocabria a rilpivirin podávaný ve dvouměsíčních intervalech prokázal jako noninferiorní ve srovnání s přípravkem Vocabria + rilpivirinem podávaným jednou za měsíc, hodnoceno dle podílu subjektů s HIV-1 RNA v plazmě ve 48. týdnu na úrovni ≥ 50 kopií/ml (1,7 %, resp. 1,0 %). Upravený léčebný rozdíl mezi přípravkem Vocabria + rilpivirinem podávaným ve dvouměsíčním a jednoměsíčním intervalu (0,8; 95% CI: -0,6; 2,2) splnil kritérium noninferiority (horní mez 95% CI pod úrovní 4 %).

Tabulka 6 Virologické výsledky randomizované léčby ve studiích ATLAS-2M ve 48. týdnu (Snapshot analýza)

	Dávkování ve dvouměsíčním intervalu (po 8 týdnech)	Dávkování v měsíčním intervalu (po 4 týdnech)
	N = 522 (%)	N = 523 (%)
HIV-1 RNA ≥ 50 kopií/ml[†] (%)	9 (1,7)	5 (1,0)
Léčebný rozdíl % (95% CI)*	0,8 (-0,6; 2,2)	
HIV-1 RNA < 50 kopií/ml (%)	492 (94,3)	489 (93,5)
Léčebný rozdíl % (95% CI)*	0,8 (-2,1; 3,7)	
Žádné virologické údaje v časovém okně 48. týdne	21 (4,0)	29 (5,5)
Důvody:		
Ukončení účasti z důvodu nežádoucího účinku nebo úmrtí (%)	9 (1,7)	13 (2,5)
Ukončení účasti z jiných důvodů (%)	12 (2,3)	16 (3,1)
Subjekty ve studii, ale pro dané časové okno chybí údaje (%)	0	0

* Upraveno dle výchozích stratifikačních faktorů.

† Zahrnuje subjekty vyřazené z důvodu nedostatečné účinnosti, vyřazené bez virové suprese.

N = počet subjektů v každé léčebné skupině, CI = interval spolehlivosti, dosavadní ART = dosavadní antiretrovirová léčba

Tabulka 7 Podíl subjektů s HIV-1 RNA v plazmě ve 48. týdnu na úrovni ≥ 50 kopií/ml dle klíčových výchozích faktorů (Snapshot analýza)

Základní faktory		Počet subjektů s HIV-1 RNA ≥ 50 kopií/ml/celkový počet hodnocených (%)	
		Dávkování ve dvouměsíčním intervalu (po 8 týdnech)	Dávkování v měsíčním intervalu (po 4 týdnech)
Výchozí hodnota CD4+ T-lymfocytů (buněk/mm ³)	< 350	1/35 (2,9)	1/27 (3,7)
	350 až < 500	1/96 (1,0)	0/89
	≥ 500	7/391 (1,8)	4/407 (1,0)
Pohlaví	Muži	4/385 (1,0)	5/380 (1,3)

	Ženy	5/137 (3,5)	0/143
Rasa	Bílá	5/370 (1,4)	5/393 (1,3)
	Jiné než bílé pleti	4/152 (2,6)	0/130
	Černé pleti/Afroameričané	4/101 (4,0)	0/90
	Jiní než černé pleti/jiní než Afroameričané	5/421 (1,2)	5/421 (1,2)
BMI	< 30 kg/m ²	3/409 (0,7)	3/425 (0,7)
	≥ 30 kg/m ²	6/113 (5,3)	2/98 (2,0)
Věk (v letech)	< 35	4/137 (2,9)	1/145 (0,7)
	35 až < 50	3/242 (1,2)	2/239 (0,8)
	≥ 50	2/143 (1,4)	2/139 (1,4)
Předchozí expozice CAB/RPV	Žádná	5/327 (1,5)	5/327 (1,5)
	1–24 týdnů	3/69 (4,3)	0/68
	> 24 týdnů	1/126 (0,8)	0/128

BMI = index tělesné hmotnosti

V rámci studie ATLAS-2M byly v momentu dosažení primárního cílového parametru léčebné rozdíly napříč výchozími charakteristikami (počet CD4+ T-lymfocytů, pohlaví, rasa, BMI, věk a předchozí expozice kombinaci kabotegravir/rilpivirin) klinicky nevýznamné.

Výsledky účinnosti v 96. týdnu jsou konzistentní s výsledky pro primární cílový parametr v 48. týdnu. Podávání injekcí přípravku Vocabria + rilpivirinu každé 2 měsíce je noninferiorní k podávání přípravku Vocabria a rilpivirinu každý měsíc. Podíl subjektů s HIV-1 RNA v plazmě ≥ 50 kopií/ml v 96. týdnu při podávání přípravku Vocabria + rilpivirinu každé 2 měsíce (n = 522) a při podávání přípravku Vocabria + rilpivirinu každý měsíc (n = 523) byl 2,1 % resp. 1,1 % (upravený léčebný rozdíl mezi podáváním přípravku Vocabria + rilpivirinu každé 2 měsíce a každý měsíc [1,0; 95% CI: -0,6; 2,5]). Podíl subjektů v 96. týdnu s HIV-1 RNA v plazmě < 50 kopií/ml při podávání přípravku Vocabria + rilpivirinu každé 2 měsíce a při podávání přípravku Vocabria + rilpivirinu každý měsíc byl 91 %, resp. 90,2 % (upravený léčebný rozdíl mezi podáváním přípravku Vocabria + rilpivirinu každé 2 měsíce a každý měsíc [0,8; 95% CI: -2,8; 4,3]).

Výsledky účinnosti v 152. týdnu jsou konzistentní s výsledky pro primární cílový parametr v 48. týdnu a v 96. týdnu. Podávání injekcí přípravku Vocabria + rilpivirinu každé 2 měsíce je noninferiorní k podávání přípravku Vocabria a rilpivirinu každý měsíc. V analýze všech zařazených pacientů byl podíl subjektů s HIV-1 RNA v plazmě ≥ 50 kopií/ml v 152. týdnu při podávání přípravku Vocabria + rilpivirinu každé 2 měsíce (n = 522) a při podávání přípravku Vocabria + rilpivirinu každý měsíc (n = 523) 2,7 % resp. 1,0 % (upravený léčebný rozdíl mezi podáváním přípravku Vocabria + rilpivirinu každé 2 měsíce a každý měsíc [1,7; 95% CI: 0,1; 3,3]). V analýze všech zařazených pacientů byl podíl subjektů s HIV-1 RNA v plazmě < 50 kopií/ml v 152. týdnu při podávání přípravku Vocabria + rilpivirinu každé 2 měsíce a při podávání přípravku Vocabria + rilpivirinu každý měsíc 87 %, resp. 86 % (upravený léčebný rozdíl mezi podáváním přípravku Vocabria + rilpivirinu každé 2 měsíce a každý měsíc [1,5; 95% CI: -2,6; 5,6]).

Post-hoc analýzy

Multivariační analýzy souhrnných údajů ze studií fáze III (ATLAS do 96. týdne, FLAIR do 124. týdne a ATLAS-2M do 152. týdne) zkoumaly vliv různých faktorů na riziko potvrzeného virologického selhání. Analýza výchozích faktorů zkoumala vliv výchozích virových a individuálních charakteristik účastníků a dávkovacího režimu; a multivariační analýza zahrnuje vliv výchozích faktorů a dále následných předpokládaných koncentrací léčiva v plazmě na potvrzené virologické selhání pomocí regresního modelování s volbou proměnných. Po uplynutí celkem 4 291 osobo-roků byla neupravená incidence potvrzeného virologického selhání 0,54 na 100 osobo-roků; bylo hlášeno 23 potvrzených virologických selhání (1,4 % z 1 651 účastníků těchto studií).

Analýza výchozích faktorů prokázala, že s celkovým virologickým selháním byly spojeny rezistentní mutace k rilpivirinu (incidence 21,65; $p < 0,0001$), podtyp HIV-1 A6/A1 (incidence 12,87; $p < 0,0001$) a BMI (incidence 1,09 na zvýšení o 1 jednotku, $p = 0,04$; incidence 3,97 při BMI ≥ 30 kg/m², $p = 0,01$). Další proměnné včetně dávkování po 4 nebo po 8 týdnech, ženské pohlaví či rezistentní mutace k CAB/INSTI neměly s potvrzeným virovým selháním žádnou významnou souvislost. Kombinace nejméně dvou z následujících klíčových výchozích faktorů byla spojena se zvýšeným rizikem potvrzeného virologického selhání: mutace spojené s rezistencí k rilpivirinu, HIV-1 podtyp A6/A1, nebo BMI ≥ 30 kg/m² (viz tabulka 8).

Tabulka 8 Virologické výsledky podle přítomnosti klíčových výchozích faktorů souvisejících s rezistentními mutacemi k rilpivirinu, podtypem A6/A1¹ a BMI ≥ 30 kg/m²

Výchozí faktory (počet)	Virologicky úspěšná léčba (%) ²	Potvrzené virologické selhání (%) ³
0	844/970 (87,0)	4/970 (0,4)
1	343/404 (84,9)	8/404 (2,0) ⁴
≥ 2	44/57 (77,2)	11/57 (19,3) ⁵
CELKEM (95% CI)	1 231/1 431 (86,0) (84,1 %; 87,8 %)	23/1 431 (1,6) ⁶ (1,0 %; 2,4 %)

¹ Klasifikace podtypů A1 nebo A6 viru HIV-1 dle databáze HIV sekvencí, Los Alamos National Library (červen 2020)

² Na základě Snapshot algoritmu FDA RNA < 50 kopií/ml v 48. týdnu ve studii ATLAS, v 124. týdnu ve studii FLAIR a v 152. týdnu ve studii ATLAS-2M

³ Definované jako dvakrát po sobě naměřená hodnota HIV RNA ≥ 200 kopií/ml

⁴ Pozitivní prediktivní hodnota (PPV) < 2 %; negativní prediktivní hodnota (NPV) 98,5 %; senzitivita 34,8 %; specifčnost 71,9 %

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

⁶ Analýza dat se všemi nechybějícími kovariátami pro výchozí faktory (z celkem 1 651 jedinců)

U pacientů s nejméně dvěma z těchto rizikových faktorů byl podíl subjektů s potvrzeným virologickým selháním vyšší, než u pacientů s žádným nebo jedním rizikovým faktorem; virologické selhání bylo zaznamenáno u 6 z 24 pacientů [25,0 %, 95% CI (9,8 %; 46,7 %)] léčených režimem s dvouměsíčním intervalem podávání a u 5 z 33 pacientů [15,2 %, 95% CI (5,1 %, 31,9 %)] léčených režimem s měsíčním intervalem podávání.

Perorální přemostění jinou ART

V retrospektivní bezpečnostní analýze souhrnných dat ze 3 klinických studií (FLAIR, ATLAS-2M a LATTE-2/studie 200056) bylo zahrnuto 29 subjektů, které během léčby dlouhodobě působícími intramuskulárními injekcemi přípravku Vocabria a rilpivirinu dostávaly pro perorální přemostění jinou ART než přípravek Vocabria plus rilpivirin (alternativní perorální přemostění) po střední dobu 59 dní (25. a 75. percentil 53 – 135). Medián věku subjektů byl 32 let, 14 % tvořily ženy, 31 % subjektů bylo jiné než bílé pleti, 97 % dostalo pro alternativní perorální přemostění režim založený na inhibitoru integrázy (INI), 41 % dostalo jako součást režimu pro alternativní perorální přemostění NNRTI (včetně rilpivirinu v 11 z 12 případů) a 62 % dostalo NRTI. Tři subjekty ukončily účast ve studii během nebo krátce po perorálním přemostění z důvodů nesouvisejících s bezpečností. U většiny subjektů (≥ 96 %) se zachovala virologická suprese (HIV-1 RNA v plazmě < 50 kopií/ml). V období alternativního perorálního přemostění a v období následujícím po alternativním perorálním přemostění

(až do 2 podání injekcí přípravku Vocabria plus rilpivirinu po perorálním přemostění) nebyly pozorovány žádné případy potvrzeného virologického selhání (HIV-1 RNA v plazmě ≥ 200 kopií/ml).

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky udělila odklad povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem Vocabria tablety u jedné nebo více podskupin pediatrické populace pro léčbu infekce HIV-1.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika kabotegraviru je obdobná u zdravých i HIV infikovaných subjektů.

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 a od 28 až 56 % se studiích se subjekty infikovanými HIV-1. Variabilita u jedné osoby (CVw%) je nižší než variabilita mezi různými jedinci.

Tabulka 9 Farmakokinetické parametry po perorální léčbě kabotegravirem jednou denně

Fáze dávkování	Režim dávkování	Geometrický průměr (5., 95. percentil) ^a		
		AUC _(0-tau) ^b (μg*h/ml)	C _{max} (μg/ml)	C _{tau} (μg/ml)
Perorální úvodní léčba ^c	30 mg jednou denně	145 (93,5; 224)	8,0 (5,3; 11,9)	4,6 (2,8; 7,5)

^a Hodnoty farmakokinetických parametrů na základě souhrnných post-hoc odhadů pro subjekty ze studií FLAIR a ATLAS s využitím farmakokinetického modelu populace léčené kabotegravirem (n = 581)

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

^c Hodnoty farmakokinetických parametrů při perorální úvodní léčbě vyjadřují ustálený stav.

Absorpce

Při perorálním podání je kabotegravir rychle absorbován se středním 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. Jídlo míru absorpce kabotegraviru zvyšovalo. Biologická dostupnost kabotegraviru závisí na složení jídla: jídla s vysokým obsahem tuku zvyšovala AUC_(0-∞) kabotegraviru o 14 % a zvyšovala C_{max} o 14 % ve srovnání se stavem na lačno. Tato zvýšení nejsou klinicky významná.

Absolutní biologická dostupnost kabotegraviru nebyla stanovena.

Distribuce

Dle údajů získaných *in vitro* se kabotegravir silně váže (> 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.

Kabotegravir je přítomen v ženském a mužském pohlavním ústrojí. Ve 4., 8. a 12. týdnu po podání jedné 400mg intramuskulární injekce se medián poměru hodnot ve vaginální tkáni a tkáni děložního čípku k hodnotám v plazmě pohyboval v rozmezí 0,16 až 0,28 a medián poměru hodnot v tkáni konečníku k hodnotám v plazmě byl $\leq 0,08$.

Kabotegravir je přítomen v mozkomíšním moku. U subjektů infikovaných HIV léčených injekcí kabotegraviru + injekcí rilpivirinu dosahoval poměr koncentrace kabotegraviru v mozkomíšním moku ke koncentraci v plazmě [medián (rozmezí)] (n = 16) 0,003 (rozmezí: 0,002 až 0,004) týden po dlouhodobě účinné injekci kabotegraviru (dávkování po 4 týdnech nebo dávkování po 8 týdnech). V souladu s koncentracemi kabotegraviru v mozkomíšním moku v průběhu léčby byly počty HIV-1 RNA v mozkomíšním moku (n = 16) < 50 kopií/ml u 100 % a < 2 kopií/ml u 15 ze 16 (94 %)

subjektů. Ve stejném časovém okamžiku byly počty HIV-1 RNA v plazmě ($n = 18$) < 50 kopií/ml u 100 % a < 2 kopií/ml u 12 z 18 (66,7 %) subjektů.

In vitro nebyl kabotegravir substrátem polypeptidu transportujícího organické anionty (OATP) 1B1, OATP2B1, OATP1B3 ani transportéry 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 nevstřebané léčivo, nebo biliární exkreci glukuronidového 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 glukuronidový metabolit. Dvacet sedm procent celkové perorální dávky je vyloučeno močí, primárně ve formě glukuronidového 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 (MRP)2 nebo MRP4.

Eliminace

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

Polymorfismus

V metaanalýze hodnocení u zdravých subjektů a subjektů infikovaných HIV bylo u subjektů s genotypy UGT1A1 ukazujícími na slabý metabolismus kabotegraviru ve srovnání se subjekty 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 subjektů s polymorfismem UGT1A1 není nutná úprava dávkování.

Zvláštní skupiny pacientů

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.

Starší pacienti

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 ($\text{CrCl} < 30 \text{ ml/min}$, nikoli na dialýze) a odpovídajícími zdravými subjekty. U pacientů s lehkou až těžkou poruchou funkce 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 (Child-Pugh skóre A nebo B) není nutná úprava dávkování. Vliv těžké poruchy funkce jater (Child-Pugh skóre C) 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 $1\,000 \text{ mg/kg/den}$ (více než 20násobek expozice u lidí při maximální doporučené dávce), nebyly pozorovány žádné účinky na samčí ani samičí fertilitu.

Ve studiích embryofetálního vývoje nebyly zaznamenány nežádoucí vývojové výsledky po perorálním podávání kabotegraviru březím králíků až do maternální toxické dávky $2\,000 \text{ mg/kg/den}$ (0,66násobek expozice u lidí při maximální doporučené dávce pro člověka) nebo březím potkaním samicím v dávkách až do $1\,000 \text{ mg/kg/den}$ (> 30násobek expozice u lidí při maximální doporučené dávce pro člověka). U potkanů byly při dávce $1\,000 \text{ mg/kg/den}$ 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 dávce $1\,000 \text{ mg/kg/den}$ (více než 30násobek expozice u lidí při maximální doporučené 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 dávce pro člověka) k opožděným porodům nebo 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 přípravku kabotegravir 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 dávkách až $1\,000 \text{ mg/kg/den}$, 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 léčiva, 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 subkutánní injekcí (dávka 100 mg/kg), nebyly zaznamenány nežádoucí účinky ani žádná toxicita u nových

cílových orgánů (při více než 30násobku expozice u lidí při maximální doporučené dávce pro člověka ve výši 400 mg intramuskulárně).

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety

Monohydrát laktosy
Mikrokrytalická celulóza (E 460)
Hypromelosa (E 464)
Sodná sůl karboxymethylškrobu
Magnesium-stearát

Potahová vrstva tablety

Hypromelosa (E 464)
Oxid titaničitý (E 171)
Makrogol (E 1521)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Bílé lahvičky z HDPE (polyethylen o vysoké hustotě) uzavřené dětským bezpečnostním polypropylenovým uzávěrem, indukčně zataveným polyethylenovou folií. 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/ČÍSLA

EU/1/20/1481/001

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 17. 12. 2020

10. DATUM REVIZE TEXTU

10/01/2023

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