▼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

400 mg
Vocabria 400 mg injekční suspenze s prodlouženým uvolňováním

600 mg
Vocabria 600 mg injekční suspenze s prodlouženým uvolňováním

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

400 mg
Jedna injekční lahvička obsahuje 400 mg kabotegraviru ve 2 ml.

600 mg
Jedna injekční lahvička obsahuje 600 mg kabotegraviru ve 3 ml.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

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

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Injekce přípravku Vocabria je v kombinaci s injekcí rilpivirinu indikována k léčbě infekce virem lidské imunodeficience typu 1 (HIV-1) u dospělých a dospívajících (od 12 let a s tělesnou hmotností nejméně 35 kg), 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 nenukleosidových inhibitorů reverzní transkriptázy (NNRTI) a inhibitorů integrázy (INI) a v minulosti u nich nedošlo při léčbě těmito léčivy k virologickému selhání (viz body 4.2, 4.4 a 5.1).

4.2 Dávkování a způsob podání

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

Injekce musí podávat zdravotnický pracovník.

Injekce přípravku Vocabria je indikována k léčbě infekce HIV-1 v kombinaci s injekcí rilpivirinu, proto pro stanovení vhodné dávky prostudujte informace o předepisování rilpivirinu k injekčnímu podání.

Před zahájením léčby injekcemi přípravku Vocabria musí zdravotnický pracovník pečlivě vybrat pacienty, kteří budou srozuměni s požadovaným dávkovacím schématem, a poučit je o důležitosti dodržování harmonogramu návštěv k podání dávek, aby byla zachována virová suprese a snížilo se riziko virologického reboundu a potenciálního rozvoje rezistence v důsledku vynechaných dávek.

<u>V případě vysazení injekcí přípravku Vocabria a rilpivirinu</u> je nezbytné nasadit alternativní antiretrovirovou léčbu, která bude zajišťovat úplnou supresi, nejpozději do jednoho měsíce po poslední injekci přípravku Vocabria v případě měsíčního dávkovacího intervalu a nejpozději do dvou měsíců po poslední injekci přípravku Vocabria v případě dvouměsíčního intervalu (viz bod 4.4).

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 (měsíční dávkovací schéma viz tabulka 2 a tabulka 3 pro dvouměsíční dávkovací schéma).

<u>Dávkování</u>

Dospělí a dospívající (od 12 let a s tělesnou hmotností nejméně 35 kg)

<u>Perorální úvodní léčba</u>

V případě perorální úvodní léčby, je třeba před zahájením injekční aplikace přípravku Vocabria po dobu zhruba jednoho měsíce (alespoň 28 dní) podávat kabotegravir s rilpivirinem perorálně, aby bylo možno vyhodnotit snášenlivost na kabotegravir i rilpivirin (viz bod 4.4). Dávka sestává z jedné 30mg tablety kabotegraviru a jedné 25mg tablety rilpivirinu denně. Při podávání s rilpivirinem je vhodné užívat tablety kabotegraviru s jídlem (viz informace o předepisování kabotegraviru v tabletách).

Tabulka 1 Dávkovací schéma pro perorální úvodní léčbu

	Perorální úvodní léčba
Léčivý přípravek	**Po dobu jednoho měsíce (minimálně 28 dní), následně je podána úvodní injekce[a]**
Kabotegravir	30 mg jednou denně
Rilpivirin	25 mg jednou denně

[a] viz tabulka 2 pro měsíční dávkovací schéma a tabulka 3 pro dvouměsíční dávkovací schéma.

<u>Dávkování v měsíčních intervalech</u>
Úvodní injekce (600 mg, odpovídá dávce 3 ml)
V poslední den stávající antiretrovirové léčby nebo úvodní perorální léčby se doporučuje úvodní injekční dávka přípravku Vocabria formou jedné 600mg intramuskulární injekce. Injekce přípravku Vocabria a rilpivirinu musí být obě podány v průběhu jedné návštěvy lékaře, každá do různého místa gluteálního svalu.

Následné injekce (400 mg, odpovídá dávce 2 ml)
Po úvodní injekci je následná injekční dávka přípravku Vocabria jedna 400mg intramuskulární injekce měsíčně. Injekce přípravku Vocabria a rilpivirinu musí být obě podány v průběhu jedné návštěvy lékaře, každá do různého místa gluteálního svalu. Pacientům může být injekce podána až 7 dní před nebo po plánovaném datu měsíční injekční dávky 400 mg.

Tabulka 2 Doporučené měsíční dávkovací schéma intramuskulárního podání

	ÚVODNÍ INJEKCE	**NÁSLEDNÉ INJEKCE**
Léčivý přípravek	**Podejte injekci v poslední den užívání současné ART, nebo perorální úvodní léčby (pokud byla užívána)**	**Jeden měsíc po úvodním injekčním podání a dále každý měsíc**
Vocabria	600 mg	400 mg
Rilpivirin	900 mg	600 mg

Dávkování ve dvouměsíčních intervalech
Úvodní injekce v odstupu jednoho měsíce (600 mg)
V poslední den stávající antiretrovirové léčby nebo úvodní perorální léčby se doporučuje úvodní injekční dávka přípravku Vocabria formou jedné 600mg intramuskulární injekce.

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

Injekce přípravku Vocabria a rilpivirinu musí být obě podány v průběhu jedné návštěvy lékaře, každá do různého místa gluteálního svalu.

Následné injekce v odstupu dvou měsíců (600 mg)
Po úvodních injekcích se doporučují následné injekční dávky přípravku Vocabria formou jedné 600mg intramuskulární injekce podávané každé dva měsíce. Injekce přípravku Vocabria a rilpivirinu musí být obě podány v průběhu jedné návštěvy lékaře, každá do různého místa gluteálního svalu. Pacientům může být injekce podána až 7 dní před nebo po plánovaném datu dvouměsíční 600mg injekční dávky.

Tabulka 3 Doporučené dvouměsíční dávkovací schéma intramuskulárního podání

	ÚVODNÍ INJEKCE	**NÁSLEDNÉ INJEKCE**
Léčivý přípravek	**Podejte injekci v poslední den užívání současné ART, nebo perorální úvodní léčby (pokud byla užívána). O měsíc později se má podat druhá úvodní injekce.**	**Dva měsíce po poslední úvodní injekci a každé následující 2 měsíce**
Vocabria	600 mg	600 mg
Rilpivirin	900 mg	900 mg

Doporučené dávkování při přechodu z měsíčního na dvouměsíční interval aplikace injekcí
Pacientům, kteří přecházejí z měsíčního intervalu následných injekcí na dvouměsíční schéma, má být podána jedna intramuskulární injekce 600 mg přípravku Vocabria měsíc po poslední následné dávce 400 mg a poté dávka 600 mg každé dva měsíce.

Doporučené dávkování při přechodu z dvouměsíčního na měsíční interval aplikace injekcí
Pacientům, kteří přecházejí z dvouměsíčního intervalu následných injekcí na měsíční schéma, má být podána jedna intramuskulární injekce 400 mg přípravku Vocabria dva měsíce po poslední následné dávce 600 mg a poté dávka 400 mg každý měsíc.

Vynechané dávky
U pacientů, kteří vynechají plánované podání injekce, je třeba klinickým vyšetřením potvrdit, zda je pokračování v nasazené léčbě vhodné. Doporučené dávkování po vynechané injekční dávce je uvedeno v tabulkách 4 a 5.

Vynechání měsíční injekční dávky
Pokud si je pacient vědom, že zmešká plánované podání injekce o více než 7 dní, může být použita perorální terapie (jedna 30mg tableta kabotegraviru a jedna 25mg tableta rilpivirinu jednou denně) jako náhrada až dvou po sobě jdoucích plánovaných podání injekce v jednoměsíčním 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 přípravku Vocabria a rilpivirinu. Injekční podávání má být znovu zahájeno v den ukončení perorálního režimu dle doporučení v tabulce 4.

Tabulka 4 Doporučené injekční dávkování přípravku Vocabria po vynechaných injekcích nebo po perorální léčbě u pacientů s měsíčním dávkovacím schématem

Čas od poslední injekce	Doporučení
≤ 2 měsíce:	Pokračujte v léčbě co nejdříve injekčním podáním 400 mg v měsíčním schématu.
> 2 měsíce:	Znovu podejte pacientovi iniciační injekční dávku 600 mg a následně pokračujte v měsíčním schématu injekčním podáváním 400 mg.

Vynechání dvouměsíční injekční dávky
Pokud si je pacient vědom, že zmešká plánované podání injekce přípravku Vocabria o více než 7 dní, může být použita perorální terapie (jedna 30mg tableta Vocabria a jedna 25mg tableta rilpivirinu jednou denně) jako náhrada jednoho podání injekce ve dvouměsíčním intervalu. O perorálním přemostění jinou 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 dva měsíce (+/-7 dní) po poslední injekční dávce kabotegraviru a rilpivirinu. Injekční podávání má být znovu zahájeno v den ukončení perorálního režimu dle doporučení v tabulce 5.

Tabulka 5 Doporučené injekční dávkování přípravku Vocabria po vynechaných injekcích nebo po perorální léčbě u pacientů s dvouměsíčním dávkovacím schématem

Vynechaná návštěva k podání injekce	Čas od poslední injekce	Doporučení (u všech injekcí jde o dávku 3 ml)
2. injekce	**≤ 2 měsíce**	Pokračujte v léčbě co nejdříve podáním injekce 600 mg a následně pokračujte v podávání injekcí podle plánu každé 2 měsíce.
	> 2 měsíce	Znovu podejte pacientovi iniciační injekční dávku 600 mg a o měsíc později druhou iniciační injekci 600 mg. Následně podávejte injekce podle plánu každé 2 měsíce.
3. a další injekce	**≤ 3 měsíce**	Pokračujte v léčbě co nejdříve podáním injekce 600 mg a následně pokračujte v podávání injekcí podle plánu každé 2 měsíce.
	> 3 měsíce	Znovu podejte pacientovi iniciační injekční dávku 600 mg a o měsíc později druhou iniciační injekci 600 mg. Následně podávejte injekce podle plánu každé 2 měsíce.

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 (clearance kreatininu ≥60 až <90 ml/min), středně těžkou (clearance kreatininu ≥30 až <60 ml/min) nebo těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu ≥15 až < 30 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 mladších 12 let a dospívajících s tělesnou hmotností nižší než 35 kg nebyly dosud stanoveny. Nejsou dostupné žádné údaje.

Způsob podání

Intramuskulární podání. Je třeba zajistit, aby nedošlo k nechtěné intravaskulární aplikaci.

Injekce přípravku Vocabria musí podávat zdravotnický pracovník. Pokyny k aplikaci naleznete v návodu k použití v příbalové informaci. Tyto pokyny je nutné při přípravě injekční suspenze pečlivě dodržovat, aby nedošlo k úniku přípravku.

Injekce přípravku Vocabria je třeba vždy podávat společně s injekcí rilpivirinu. Pořadí podání injekcí není důležité. Doporučené dávkování naleznete v příbalové informaci pro rilpivirin.

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

Injekční lahvičku je třeba pevně uchopit a razantně po dobu 10 sekund protřepávat. Injekční lahvičku je třeba obrátit dnem vzhůru a zkontrolovat, zda dochází k resuspendaci. Suspenze má mít homogenní vzhled. Pokud suspenze není homogenní, lahvičku znovu protřepejte. Je běžné, že se objeví malé vzduchové bubliny.

Injekci je třeba aplikovat do ventrogluteální (doporučováno) nebo dorzogluteální oblasti.

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

Riziko rezistence po vysazení léčby

K minimalizaci rizika rozvoje virové rezistence je nezbytné nasadit alternativní antiretrovirovou léčbu, která bude zajišťovat úplnou supresi, nejpozději do jednoho měsíce po poslední injekci

přípravku Vocabria v případě měsíčního dávkovacího intervalu a nejpozději do dvou měsíců po poslední injekci přípravku Vocabria v případě dvouměsíčního intervalu.

V případě podezření na virologické selhání je třeba co nejdříve nasadit alternativní léčebný režim.

Dlouhodobé účinky injekce přípravku Vocabria

V systémovém oběhu pacientů může dlouhodobě (až 12 měsíců či déle) zůstávat kabotegravir v reziduální koncentraci. Proto je nezbytné, aby lékař bral prodloužené uvolňování injekčně podávaného přípravku Vocabria v úvahu při jeho vysazení (viz body 4.5, 4.6; 4.7 a 4.9).

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/m^2. 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 buď BMI ≥ 30 kg/m^2 nebo podtypu HIV-1 A6/A1 (viz bod 5.1).

Závažné kožní reakce (SCAR)

U pacientů léčených kabotegravirem byly hlášeny velmi vzácné případy závažných, život ohrožujících nebo fatalních kožních reakcí, včetně Stevensova-Johnsonova syndromu (SJS) a toxické epidermální nekrolýzy (TEN).

Pacienti mají být poučeni o známkách a příznacích těchto závažných kožních reakcí a mají být důkladně sledováni s ohledem na možný výskyt kožních reakcí. Pokud se objeví známky a příznaky naznačující některou z těchto závažných kožních reakcí, léčba kabotegravirem má být okamžitě ukončena a má být zvážena alternativní terapie. Pokud se u pacienta v souvislosti s podáváním kabotegraviru v minulosti závažná reakce, jako např. SJS nebo TEN, vyskytla, nesmí být léčba kabotegravirem již znovu zahájena.

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 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 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 /Dlouhodobé účinky injekce přípravku Vocabria, 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 (viz Dlouhodobé účinky injekce přípravku Vocabria).

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

Nedoporučuje se souběžné podávání injekcí přípravku Vocabria s rifabutinem (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 nevyléčí 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.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Injekce přípravku Vocabria je indikována k léčbě infekce HIV-1 v kombinaci s injekcí rilpivirinu, proto ke zjištění souvisejících interakcí prostudujte informace o předepisování rilpivirinu.

Účinky dalších léčivých přípravků na farmakokinetiku kabotegraviru

Kabotegravir je primárně metabolizován uridindifosfát glukuronosyltransferázou (UGT) 1A1 a v menší míře UGT1A9. Lze předpokládat, že léčivé přípravky, které jsou silnými induktory UGT1A1 nebo UGT1A9, způsobí snížení plazmatických koncentrací kabotegraviru, což povede ke ztrátě účinnosti přípravku (viz bod 4.3 a tabulka 6 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 µmol) a OAT3 (IC_{50} = 0,41 µmol). Proto se při současném podávání s léčivy s úzkým terapeutickým indexem, které jsou substráty OAT1/3, (např. methotrexát) doporučuje zachovávat opatrnost.

Podání injekcí přípravku Vocabria a rilpivirinu je určeno k léčbě infekce HIV-1 jako kompletní léčebný režim a nemá tedy být kombinováno s dalšími antiretrovirovými léčivými přípravky k léčbě HIV. Následující informace o lékových interakcích s dalšími antiretrovirovými léčivými přípravky se uvádějí pro případy, kdy je po vysazení injekcí přípravku Vocabria a rilpivirinu třeba nasadit alternativní antivirovou léčbu (viz bod 4.4). 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 (NRTI), nenukleosidových inhibitorů reverzní transkriptázy (NNRTI), inhibitorů integrázy, inhibitorů vstupu nebo ibalizumabu.

S kabotegravirem k injekčnímu podání nebyly provedeny žádné studie lékových interakcí. Údaje o lékových interakcích v tabulce 6 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 „Cτ“).

Tabulka 6 Lékové interakce

Léčivé přípravky podle terapeutických oblastí	**Interakce** Geometrický průměr změn (%)	**Doporučení týkající se souběžného podávání**
Antivirové léčivé přípravky proti HIV-1		
NNRTI: Etravirin	Kabotegravir ↔ AUC ↑ 1 % C_{max} ↑ 4 % Cτ ↔ 0 %	Etravirin významně nezměnil plazmatickou koncentraci kabotegraviru. V případě zahájení injekčního podávání přípravku Vocabria po užívání etravirinu není nutná úprava dávkování.
NNRTI: Rilpivirin	Kabotegravir ↔ AUC ↑ 12 % C_{max} ↑ 5 % Cτ ↑ 14 % Rilpivirin ↔ AUC ↓ 1 % C_{max} ↓ 4 % Cτ ↓ 8 %	Rilpivirin významně nezměnil plazmatickou koncentraci kabotegraviru. Při souběžném injekčním podání přípravku Vocabria s rilpivirinem není nutná úprava dávky.
Antikonvulziva		
Karbamazepin Oxkarbazepin Fenytoin Fenobarbital	Kabotegravir ↓	Metabolické induktory mohou významně snížit plazmatickou koncentraci kabotegraviru. Jejich souběžné podávání je kontraindikováno (viz bod 4.3).

Léčivé přípravky podle terapeutických oblastí	**Interakce** Geometrický průměr změn (%)	**Doporučení týkající se souběžného podávání**
Antimykobakteriální látky		
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 plazmatickou koncentraci kabotegraviru. Jeho souběžné podávání je kontraindikováno (viz bod 4.3).
Rifabutin	Kabotegravir ↓ AUC ↓ 21 % C_{max} ↓ 17 % Cτ ↓ 26 %	Rifabutin může snížit plazmatickou koncentraci kabotegraviru. Souběžnému použití je třeba se vyhnout.
Perorální kontraceptiva		
Ethinylestradiol (EE) a levonorgestrel (LNG)	EE ↔ AUC ↑ 2 % C_{max} ↓ 8 % Cτ ↔ 0 % LNG ↔ AUC ↑ 12 % C_{max} ↑ 5 % Cτ ↑ 7 %	Kabotegravir v klinicky relevantní míře významně nezměnil plazmatické koncentrace etinylestradiolu a levonorgestrelu. Při souběžném podání perorálních kontraceptiv s přípravkem Vocabria není nutná úprava dávky 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 injekční podávání přípravku Vocabria nedoporučuje, pokud potenciální riziko pro plod není obhajitelné předpokládanými přínosy.

Kabotegravir byl detekován v systémovém oběhu až 12 měsíců či déle po podání injekce (viz bod 4.4).

Kojení

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

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 injekcemi přípravku 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 injekce přípravku Vocabria.

4.8 Nežádoucí účinky Shrnutí bezpečnostního profilu

Ve studiích hodnotících přípravek podávaný jednou měsíčně patřily mezi nejčastěji hlášené nežádoucí účinky reakce v místě injekce (až 84 %), bolest hlavy (až 12 %) a pyrexie[5] (10 %).
Ve studii ATLAS-2M hodnotící přípravek podávaný jednou za dva měsíce patřily mezi nejčastěji hlášené nežádoucí účinky reakce v místě injekce (76 %), bolest hlavy (7 %) a pyrexie[5] (7 %).
V souvislosti s léčbou kabotegravirem byly hlášeny případy závažných kožních reakcí, včetně SJS a TEN (viz bod 4.4).

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky zjištěné u kabotegraviru nebo rilpivirinu jsou uvedeny v tabulce 7 podle třídy orgánových systémů a frekvence výskytu. Frekvence jsou definovány jako velmi časté (≥ 1/10), časté (≥ 1/100 až < 1/10), méně časté (≥ 1/1 000 až < 1/100), vzácné (≥ 1/10 000 až < 1/1 000) a velmi vzácné (< 1/10 000).

Tabulka 7 Tabulkový přehled nežádoucích účinků[1]

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)
Poruchy nervového systému	Velmi časté	Bolest hlavy
	Časté	Závrať
	Méně časté	Somnolence Vazovagální reakce (po podání injekce)
Gastrointestinální poruchy	Časté	Nauzea Zvracení Bolest břicha[2] Flatulence Průjem
Poruchy jater a žlučových cest	Méně časté	Hepatotoxicita
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Časté	Vyrážka[3]
	Méně časté	Urtikarie* Angioedém*
	Velmi vzácné	Stevensův-Johnsonův syndrom*, toxická epidermální nekrolýza*
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Časté	Myalgie

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Velmi časté	Reakce v místě injekce (bolest[4] a diskomfort, vznik nodulů, indurace) Pyrexie[5]
	Časté	Reakce v místě injekce (otok, erytém, svědění, modřiny, pocit tepla, hematom) Únava Astenie Malátnost
	Méně časté	Reakce v místě injekce (flegmóna, absces, znecitlivění, krvácení, změna zbarvení kůže)
Vyšetření	Časté	Zvýšení tělesné hmotnosti
	Méně časté	Zvýšená hladina aminotransferáz Zvýšená hladina bilirubinu v krvi

[1] Frekvence 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 břicha, bolest v nadbřišku.
[3] Vyrážka zahrnuje následující seskupené preferované pojmy MedDRA: vyrážka, erytematózní vyrážka, generalizovaná vyrážka, makulární vyrážka, makulopapulární vyrážka, morbiliformní vyrážka, papulární vyrážka, svědivá vyrážka.
[4] Vzácně může vést k dočasným poruchám chůze.
[5] 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

Lokální reakce v místě injekce (RMV)
Až 1 % subjektů ukončilo léčbu přípravkem Vocabria plus rilpivirin z důvodu RMV. Při dávkování jednou měsíčně hlásilo reakce v místě injekce až 84 % subjektů; při celkovém počtu 30 393 podaných injekcí bylo hlášeno 6 815 RMV. Při dávkování každé 2 měsíce hlásilo reakce v místě vpichu 76 % pacientů; při celkovém počtu 8 470 injekcí bylo hlášeno 2 507 RMV.

Závažnost reakcí byla obvykle mírná (stupeň 1, 70–75 % subjektů) nebo střední (stupeň 2, 27–36 % subjektů). U 3–4 % subjektů se vyskytly závažné RMV (stupeň 3). Medián doby trvání všech RMV byla 3 dny. Procento subjektů vykazujících RMV se postupem času snižovalo.

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 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 dvouměsíčním 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.

Pediatrická populace
Na základě dat z analýzy 16. týdne (kohorta 1C, n=30) a 24. týdne (kohorta 2, n=144) studie MOCHA (IMPAACT 2017) nebyla zjištěna žádná nová bezpečnotní rizika u dospívajících (ve věku alespoň 12 let a s tělesnou hmotností 35 kg a více) ve srovnání s bezpečnostním profilem stanoveným u dospělých.

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. Při léčbě předávkování injekcí přípravku Vocabria je nutno přihlédnout k prodloužené expozici přípravku v injekční formě.

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 % (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. Pokud jde o pacienty s HIV-2, nejsou k dispozici žádné klinické údaje.

Antivirová účinnost v kombinaci s jinými léčivými přípravky
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 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
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 citlivost 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 citlivost 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 inhibitoru přenosu řetězce integrázy (INSTI), a to N155H (n=2); Q148R; Q148Q/R + N155N/H (n=2). Substituce L74I související INSTI s 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 kabotegraviru. 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 přetrvala NNRTI substituce G190Q + V189I a přidala se V179V/I. Oba subjekty vykázaly 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.

<u>Klinická účinnost a bezpečnost</u>

Dospělí

Účinnost kombinace kabotegraviru + rilpivirinu 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 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 kabotegraviru + rilpivirinu, a do skupiny, jež byla ponechána v dosavadním léčebném antiretrovirovém režimu. U subjektů randomizovaných do skupiny, jíž byla podávána léčba sestávající

z kombinace kabotegravir + rilpivirin, byla léčba zahájena perorální úvodní léčbou jednou 30mg tabletou kabotegraviru a jednou 25mg tabletou rilpivirinu denně po dobu alespoň 4 týdnů s následnou léčbou injekcemi kabotegraviru (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 kabotegravirem + rilpivirinem a druhá pokračovala v dosavadním léčebném antiretrovirovém režimu. U subjektů randomizovaných do skupiny, jíž byla podávána léčba sestávající z kombinace kabotegravir + rilpivirin, byla léčba zahájena perorální úvodní léčbou jednou 30mg tabletou kabotegraviru 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) nebo INI (33 % subjektů), obdobně v obou ramenech studie.

Souhrnné údaje
Dle souhrnné analýzy za výchozího stavu v rameni, jemuž byl podáván kabotegravir + 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/mm^3. 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 kabotegraviru + rilpivirinu noninferiorní vůči léčbě 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 dostávající kabotegravir + 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 8 a 9.

Tabulka 8 Virologické výsledky randomizované léčby ve studiích FLAIR a ATLAS ve 48. týdnu (Snapshot analýza)

	FLAIR		ATLAS		Souhrnné údaje	
	kabotegravir + RPV N = 283	**Dosavadní ART N = 283**	**Kabotegra-vir + RPV N = 308**	**Dosavadní ART N = 308**	**kabotegravir + 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 nežádoucí příhody 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.
† 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 9 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**	
		kabotegravir + RPV N = 591 n/N (%)	**Dosavadní ART N = 591 n/N (%)**
Výchozí počet CD4+ (buněk/mm^3)	< 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

Výchozí faktory		Souhrnné údaje ze studií FLAIR a ATLAS	
		kabotegravir + RPV N = 591 n/N (%)	**Dosavadní ART N = 591 n/N (%)**
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 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 kabotegravir + rilpivirin (n = 283) a ve skupině léčené dosavadním antiretrovirovým režimem (n = 283) byl 3,2 % resp. 3,2 % (upravený léčebný rozdíl mezi kombinací kabotegravir + 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 kabotegravir + rilpivirin a ve skupině léčené dosavadním antiretrovirovým režimem byl 87 %, resp. 89 % (upravený léčebný rozdíl mezi kombinací kabotegravir + 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 kabotegravir + 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 kabotegraviru 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 kabotegraviru + rilpivirinu aplikovanou každé dva měsíce a druhá jednou měsíčně. Subjektům, jež dosud nepodstupovaly léčbu kabotegravirem + rilpivirinem, 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 kabotegraviru (1. měsíc: 600mg injekce, od 2. měsíce: 400mg injekce) a rilpivirinu (1. měsíc: 900mg injekce, od 2. měsíce: 600mg injekce) podstupovaly léčbu dalších 44 týdnů. Subjekty randomizované k dvouměsíčnímu

intervalu podávání injekcí kabotegraviru (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) podstupovaly léčbu dalších 44 týdnů. Před randomizací dostávalo léčbu kabotegravirem + rilpivirinem 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/mm^3; 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 kabotegravir + rilpivirin podávaný ve dvouměsíčních intervalech prokázal jako noninferiorní ve srovnání s kabotegravirem + 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 kabotegravirem a 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 10 Virologické výsledky randomizované léčby ve studii 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 nežádoucích účinků nebo úmrtí (%)	9 (1,7)	13 (2,5)
Ukončení účasti z jiného důvodu (%)	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 11 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

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)**
	≥ 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 kabotegraviru + rilpivirinu každé 2 měsíce je noninferiorní k podávání kabotegraviru a rilpivirinu každý měsíc. Podíl subjektů s HIV-1 RNA v plazmě ≥ 50 kopií/ml v 96. týdnu při podávání kabotegraviru + rilpivirinu každé 2 měsíce (n = 522) a při podávání kabotegraviru + rilpivirinu každý měsíc (n = 523) byl 2,1 % resp. 1,1 % (upravený léčebný rozdíl mezi podáváním kabotegraviru + 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 kabotegraviru + rilpivirinu každé 2 měsíce a při podávání kabotegraviru + rilpivirinu každý měsíc byl 91 %, resp. 90,2 % (upravený léčebný rozdíl mezi podáváním kabotegraviru + 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 kabotegraviru + rilpivirinu každé 2 měsíce je noninferiorní k podávání kabotegraviru 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 kabotegraviru + rilpivirinu každé 2 měsíce (n = 522) a při podávání kabotegraviru + rilpivirinu každý měsíc (n = 523) 2,7 % resp. 1,0 % (upravený léčebný rozdíl mezi podáváním kabotegraviru + 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 kabotegraviru + rilpivirinu každé 2 měsíce a při podávání kabotegraviru + rilpivirinu každý měsíc 87 %, resp. 86 % (upravený léčebný rozdíl mezi podáváním kabotegraviru + 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 zahrnula 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/m^2, 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/m^2 (viz tabulka 12).

Tabulka 12 Virologické výsledky podle přítomnosti klíčových výchozích faktorů souvisejících s rezistentními mutacemi k rilpivirinu, podtypem A6/A1[1]a BMI ≥ 30 kg/m^2

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 %; specifičnost 71,9 %
[5] PPV 19,3 %; NPV 99,1 %; senzitivita 47,8 %; specifičnost 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 kabotegraviru a rilpivirinu dostávaly pro perorální přemostění jinou ART než kabotegravir 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 kabotegraviru plus rilpivirinu po perorálním přemostění) nebyly pozorovány žádné případy potvrzeného virologického selhání (HIV-1 RNA v plazmě ≥ 200 kopií/ml).

Pediatrická populace
Bezpečnost, snášenlivost a farmakokinetika (FK) kabotegraviru ve formě dlouhodobě působící injekce v kombinaci s dlouhodobě působícím rilpivirinem byla hodnocena u dospívajících v probíhající multicentrické, otevřené, nekomparativní studii fáze I/II, MOCHA (IMPAACT 2017).

V kohortě 2 této studie přerušilo 144 dospívajících s virologickou supresí svůj režim cART před zahájením studie a dostávalo 30mg tabletu kabotegraviru a 25mg tabletu rilpivirinu jednou denně po dobu nejméně 4 týdnů a následně každé 2 měsíce intramuskulární injekce kabotegraviru (1. a 2. měsíc: 600 mg a poté 600 mg každé 2 měsíce) a intramuskulární injekce rilpivirinu (1. a 2. měsíc: 900 mg a poté 900 mg každé 2 měsíce).

Na začátku byl medián věku účastníků 15,0 let; medián tělesné hmotnosti byl 48,5 kg (rozmezí: 35,2; 100,9), medián BMI byl 19,5 kg/m^2 (rozmezí: 16,0; 34,3); 51,4 % byly ženy; 98,6 % účastníků nebylo bílé pleti a 4 účastníci měli počet buněk CD4+ nižší než 350 buněk na mm^3.

Antivirová aktivita byla hodnocena jako sekundární cíl, přičemž 139 ze 144 účastníků (96,5 %) (algoritmus snímku) s dostupnými údaji zůstalo virologicky suprimováno (hodnota plazmatické HIV-1 RNA <50 c/ml) v týdnu 24.

Evropská agentura pro léčivé přípravky udělila odklad povinnosti předložit výsledky studií s kabotegravirem ve formě potahovaných tablet a injekční suspenze s prodlouženým uvolňováním u jedné nebo více podskupin pediatrické populace při léčbě infekce HIV-1. Informace o použití u pediatrické populace viz bod 4.2.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Dospělí

Farmakokinetika kabotegraviru je obdobná u zdravých i HIV infikovaných subjektů. Farmakokinetická variabilita kabotegraviru je střední až vysoká. U subjektů infikovaných HIV účastnících se studií fáze III se pohybovaly hodnoty CVb% mezi jednotlivými jedinci u C_{tau} od 39 % do 48 %. Při podání jednorázové dávky dlouhodobě působící injekce kabotegraviru byla pozorována vyšší variabilita mezi jedinci v rozmezí od 41 % do 89 %.

Tabulka 13 Farmakokinetické parametry po perorální léčbě kabotegravirem jednou denně, podání úvodní injekce jednou měsíčně a podávání pokračujících

intramuskulárních injekcí v intervalu jednou za dva měsíce u dospělých účastníků

Fáze dávkování	Režim dávkování	Geometrický průměr (5., 95. percentil)[a]		
		$AUC_{(0\text{-}tau)}$[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)
Úvodní injekce[d]	Úvodní dávka 600 mg IM	1 591 (714; 3 245)	8,0 (5,3; 11,9)	1,5 (0,65; 2,9)
Měsíční injekce[e]	400 mg IM jednou měsíčně	2 415 (1 494; 3 645)	4,2 (2,5; 6,5)	2,8 (1,7; 4,6)
Injekce každé dva měsíce[e]	600 mg IM jednou za 2 měsíce	3 764 (2 431; 5 857)	4,0 (2,3; 6,8)	1,6 (0,8; 3,0)

[a] Hodnoty farmakokinetických (FK) parametrů byly založeny na individuálních post-hoc odhadech s využitím farmakokinetického modelu populace pacientů zařazených do studií FLAIR a ATLAS s jednoměsíčním režimem a studie ATLAS-2M s dvouměsíčním režimem.
[b] tau je dávkovací interval: 24 hodin pro perorální podání; 1 měsíc pro měsíční a 2 měsíce pro dvouměsíční i.m. injekce injekční suspenze s prodlouženým uvolňováním.
[c] Hodnoty farmakokinetických parametrů při perorální úvodní léčbě vyjadřují ustálený stav.
[d] Hodnoty C_{max} týkající se úvodní injekce primárně odrážejí hodnoty po perorálním podání, protože úvodní injekce byla podána ve stejný den jako poslední perorální dávka; hodnoty $AUC_{(0\text{-}tau)}$ a C_{tau} jsou odrazem podání úvodní injekce. Při podání bez OLI (DTI n = 110) byl pozorovaný geometrický průměr (5., 95. percentil) CAB C_{max} (1 týden po počáteční injekci) 1,89 µg/ml (0,438; 5,69) a CAB C_{tau} byl 1,43 µg/ml (0,403; 3,90).
[e] Hodnoty farmakokinetických parametrů týkající se injekcí podávaných jednou a dvakrát za měsíc vyjadřují údaje ze 48. týdne.

Absorpce

Injekce kabotegraviru vykazuje kinetiku s omezenou absorpcí (flip-flop), která je výsledkem pomalé absorpce z gluteálního svalu do systémového oběhu, což vede k stabilním plazmatickým koncentracím. Po jednorázové intramuskulární dávce dosahují plazmatické koncentrace kabotegraviru detekovatelné hodnoty první den a postupně stoupají, až dosáhnou maximální plazmatické koncentrace za průměrnou dobu t_{max} 7 dní. Kabotegravir byl v plazmě detekován i 52 týdnů a déle po podání jednorázové injekce. Farmakokineticky rovnovážného stavu je dosaženo do 44 týdnů.
Po jednorázové a opakované i.m. injekci v dávce 100 až 800 mg se expozice kabotegraviru v plazmě zvyšuje úměrně s velikostí dávky nebo mírně pod přímou úměrou.

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 (Vz/F) v plazmě 12,3 l. U lidí byl odhadovaný distribuční objem kabotegraviru Vc/F v plazmě 5,27 l a Vp/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 ≤ 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 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 (MRP) 2 nebo MRP4.

Eliminace

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

Linearita/nelinearita

Po jednorázové a opakované i.m. injekci v dávce 100 až 800 mg se expozice CAB v plazmě zvyšuje úměrně s velikostí dávky nebo mírně pod přímou úměrou.

Polymorfismus

V metaanalýze hodnocení u zdravých subjektů a subjektů infikovaných HIV bylo u subjektů infikovaných HIV s genotypy UGT1A1 ukazujícími na slabý metabolismus kabotegraviru ve srovnání se subjekty s genotypy spojenými s normálním metabolismem prostřednictvím UGT1A1 zaznamenáno po podání dlouhodobě účinkující injekce zvýšení hodnot AUC, C_{max} a C_{tau} kabotegraviru za ustáleného stavu na 1,2násobek. Tyto rozdíly nejsou považovány za klinicky významné. U subjektů s polymorfismem UGT1A1 není nutná úprava dávek.

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 (clearance kreatininu ≥15 až < 30 ml/min, kteří nejsou na dialýze) a odpovídajícími zdravými subjekty. U pacientů s lehkou, středně těžkou nebo 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.

Pediatrická populace
Populační farmakokinetické simulace neodhalily žádné klinicky významné rozdíly v expozici mezi dospívajícími (ve věku alespoň 12 let s tělesnou hmotností 35 kg nebo více) a dospělými účastníky infikovanými HIV-1 a neinfikovanými dospělými účastníky z vývojového programu kabotegraviru, proto není potřeba žádná úprava dávkování dospívající s tělesnou hmotností ≥ 35 kg.

Tabulka 14 Farmakokinetické parametry po perorálním podání kabotegraviru jednou denně a zahájení, měsíční a každé 2měsíční podání intramuskulárních injekcí dospívajícím účastníkům ve věku 12 až méně než 18 let (s tělesnou hmotností ≥35 kg)

Fáze dávkování	Režim dávkování	Geometrický průměr (5., 95. percentil)[a]		
		$AUC_{(0\text{-}tau)}$[b] (µg*h/ml)	C_{max} (µg/ml)	C_{tau} (µg/ml)
Úvodní perorální podání[c]	30 mg jednou denně	203 (136; 320)	11 (7,4; 16,6)	6,4 (4,2; 10,5)
Úvodní injekce[d]	600 mg i.m. úvodní dávka	2085 (1056; 4259)	11 (7,4; 16,6)	1,9 (0,80; 3,7)
Injekce každý měsíc[e]	400 mg i.m. jednou za měsíc	3416 (2303, 5109)	5.7 (3.8, 8.9)	4.2 (2.7, 6.5)
Injekce každé dva měsíce[e]	600 mg i.m. jednou za dva měsíce	5184 (3511; 7677)	5,1 (3,1; 8,2)	2,5 (1,3; 4,2)

[a] Hodnoty farmakokinetických (FK) parametrů byly založeny na individuálních post-hoc odhadech z populačních FK modelů, jak v populaci dospívajících infikovaných HIV-1 (n=147) o tělesné hmotnosti 35,2–98,5 kg, tak v populaci dospívajících neinfikovaných HIV (n=62) o tělesné hmotnosti 39,9 -167 kg.
[b] tau je dávkovací interval: 24 hodin pro perorální podání; 1 měsíc pro úvodní injekci, 2 měsíce pro dvouměsíční i.m. injekce injekční suspenze s prodlouženým uvolňováním.
[c] Hodnoty farmakokinetických parametrů u úvodního perorálního podání vyjadřují ustálený stav.
[d] Hodnoty C_{max} týkající se úvodní injekce primárně odrážejí hodnoty po perorálním podání, protože úvodní injekce byla podána ve stejný den jako poslední perorální dávka; hodnoty $AUC_{(0\text{-}tau)}$ a C_{tau} jsou odrazem podání úvodní injekce.
[e] Hodnoty farmakokinetických parametrů vyjadřují ustálený stav.

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 mg/kg/den (více než 20násobek expozice u lidí při maximální doporučované dávce), nebyly pozorovány žádné účinky na samčí ani samičí fertilitu.

Ve studiích embryofetálního vývoje nebyly zaznamenány nežádoucí vývojové výsledky po perorálním podávání kabotegraviru březím králíkům až do maternální toxické dávky 2 000 mg/kg/den (0,66násobek expozice u lidí při maximální doporučené dávce pro člověka) nebo březím potkaním samicím v dávkách až do 1 000 mg/kg/den (> 30násobek expozice u lidí při maximální doporučené dávce pro člověka). U potkanů byly při dávce 1 000 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 mg/kg/den (více než 30násobek expozice u lidí při maximální doporučené dávce pro člověka) opakovatelně 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 dávce až 1 000 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

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

6.2 Inkompatibility

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

6.3 Doba použitelnosti

Neotevřená lahvička
3 roky

Doba použitelnosti suspenze v injekční stříkačce

Chemická a fyzikální stabilita po otevření před použitím byla prokázána po dobu 2 hodin při 25 °C. Jakmile je suspenze natažena do stříkačky, je z mikrobiologického hlediska nutné přípravek ihned použít. Pokud není použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Neotevřená lahvička
Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.
Chraňte před mrazem.

Suspenze v injekční stříkačce

Podmínky uchovávání tohoto léčivého přípravku po otevření jsou uvedeny v bodě 6.3.

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

400 mg (2ml injekční lahvička)
Hnědá 2ml skleněná injekční lahvička třídy I se zátkou z brombutylové pryže a šedým hliníkovým uzávěrem s tmavě šedým plastovým víčkem.

Obsah jednoho balení: 1 injekční lahvička (400 mg), 1 kalibrovaná injekční stříkačka (sterilní, jednorázová, s kalibrací po 0,2 ml), 1 adaptér na injekční lahvičku a 1 injekční jehla (0,65 mm; 38 mm [velikost 23 G; 1,5 palce]).

600 mg (3ml injekční stříkačka)
Hnědá 3ml skleněná injekční lahvička třídy I se zátkou z brombutylové pryže a šedým hliníkovým uzávěrem s oranžovým plastovým víčkem.

Obsah jednoho balení: 1 injekční lahvička (600 mg), 1 stříkačka (sterilní, jednorázová, s dělením po 0,2 ml), 1 adaptér na injekční lahvičku a 1 injekční jehla (0,65 mm; 38 mm [velikost 23 G; 1,5 palce]).

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

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

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

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

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

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 17. 12. 2020

10. DATUM REVIZE TEXTU

13.01.2025
Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky https://www.ema.europa.eu.