

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

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

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Apretude 600 mg injekční suspenze s prodlouženým uvolňováním

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna 3ml injekční lahvička obsahuje 600 mg kabotegraviru.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

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

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

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

4.2 Dávkování a způsob podání

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

Injekce má podávat zdravotnický pracovník.

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

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

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

Dávkování

Úvodní perorální podání

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

Injekční podání

Úvodní injekce

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

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

Pokračovací injekce – v odstupu 2 měsíců

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

Tabulka 1 Doporučené dávkovací schéma intramuskulárního podání

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

Vynechaná dávka

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

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

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

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

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

Zvláštní populace

Starší jedinci

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

Porucha funkce jater

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

Porucha funkce ledvin

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

Pediatrická populace

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

Způsob podání

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

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

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

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

4.3 Kontraindikace

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

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

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

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Celková strategie prevence infekce virem HIV-1

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

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

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

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

Potenciální riziko rezistence

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

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

Důležitost dodržování harmonogramu podání

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

Dlouhodobé účinky injekce přípravku Apretude

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

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

Hypersenzitivní reakce

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

Hepatotoxicita

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

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

Dospívající

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

Interakce s léčivými přípravky

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

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Účinky dalších léčivých přípravků na farmakokinetiku kabotegraviru

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

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

Účinek kabotegraviru na farmakokinetiku jiných léčivých přípravků

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

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

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

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

Tabulka 3 Lékové interakce

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

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

Pediatrická populace

Studie interakcí byly provedeny pouze u dospělých.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku

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

Těhotenství

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

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

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

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

Kojení

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

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

Fertilita

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

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

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

4.8 Nežádoucí účinky

Shrnutí bezpečnostního profilu

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

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

Tabulkový přehled nežádoucích účinků

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

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

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

Tabulka 4 Tabulkový přehled nežádoucích účinků¹

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

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

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

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

⁴ Reakce v místě vpichu uvedené v tabulce byly zaznamenány nejméně u dvou účastníků.

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

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

* Viz bod 4.4

Popis vybraných nežádoucích účinků

Lokální reakce v místě vpichu

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

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

Zvýšení tělesné hmotnosti

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

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

Změny v laboratorních biochemických vyšetřeních

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

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

Dospívající

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

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

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

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

4.9 Předávkování

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

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

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

Mechanismus účinku

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

Farmakodynamické účinky

Antivirová účinnost v buněčných kulturách

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

kultuře byla u kabotegraviru prokázána antivirová účinnost u panelu 24 klinických izolátů HIV-1 (tři od každého z podtypů A, B, C, D, E, F a G ve skupině M a 3 ve skupině O), přičemž hodnoty 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.

Antivirová účinnost v kombinaci s jinými léčivými přípravky

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

Rezistence in vitro

Izoláty divokého typu HIV-1 a účinnost proti rezistentním kmenům: Během 112denního pasážování kmene IIIB nebyly při aplikaci kabotegraviru pozorovány viry s více než 10násobným nárůstem hodnoty 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

HPTN 083

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

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

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

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

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

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

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

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

HPTN 084

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

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

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

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

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

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

Klinická účinnost a bezpečnost

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

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

HPTN 083

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

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

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

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

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

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

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

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

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

MSM = cisgender muži, kteří mají sex s muži

TGW = transgender ženy, které mají sex s muži

HPTN 084

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Pediatrická populace

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

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika kabotegraviru je obdobná u zdravých i HIV infikovaných subjektů.

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

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

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

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

² τ je dávkovací interval: 24 hodin pro perorální podání; 1 měsíc pro úvodní injekci a 2 měsíce pro dvouměsíční i.m. injekce injekční suspenze s prodlouženým uvolňováním.

³ Hodnoty farmakokinetických parametrů u úvodního perorálního podání představují ustálený stav.

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

⁵ Hodnoty farmakokinetických parametrů vyjadřují ustálený stav.

Absorpce

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

Distribuce

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

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

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

Biotransformace

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

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

Eliminace

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

Linearita/nelinearita

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

Polymorfismus

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

Zvláštní populace

Pohlaví

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

Rasa

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

Index tělesné hmotnosti (BMI)

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

Dospívající

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

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

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

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

² 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.

³ Hodnoty farmakokinetických parametrů u úvodního perorálního podání vyjadřují ustálený stav

⁴ Hodnoty C_{max} týkající se úvodní injekce primárně odrážejí hodnoty po perorálním podání, protože úvodní injekce byla podána ve stejný den jako poslední perorální dávka; hodnoty AUC_(0-tau) a C_{tau} jsou odrazem podání úvodní injekce.

⁵ Hodnoty farmakokinetických parametrů vyjadřují ustálený stav.

Starší jedinci

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

Porucha funkce ledvin

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

Porucha funkce jater

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

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Karcinogenita a mutagenita

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

Studie reprodukční toxicity

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

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

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

Toxicita při opakovaném podání

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

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

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

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

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

6.2 Inkompatibility

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

6.3 Doba použitelnosti

Neotevřená injekční lahvička

3 roky

Doba použitelnosti suspenze v injekční stříkačce

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

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Neotevřená injekční lahvička

Chraňte před mrazem.

Suspenze v injekční stříkačce

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

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

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

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

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

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

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

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

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO / REGISTRAČNÍ ČÍSLA

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

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace:

10. DATUM REVIZE TEXTU

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

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

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Apretude 30 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

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

Pomocná látka se známým účinkem

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

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta (tableta)

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

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

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

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

4.2 Dávkování a způsob podání

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

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

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

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

Dávkování

Úvodní perorální podání

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

Tabulka 1 Doporučené dávkovací schéma

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

Perorální dávka za vynechané injekce kabotegraviru

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

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

Vynechaná dávka

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

Zvracení

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

Zvláštní populace

Starší jedinci

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

Porucha funkce jater

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

Při podávání osobám s těžkou poruchou funkce jater je kabotegravir nutné používat s opatrností.

Porucha funkce ledvin

U osob s lehkou až těžkou poruchou ledvin (CrCl < 30 ml/min, které nejsou na dialýze [viz bod 5.2]) není nutná úprava dávky. Podávání kabotegraviru nebylo zkoumáno u osob v terminálním stádiu selhání ledvin léčených renální substituční terapií. Protože se kabotegravir váže z více než 99 % na

bílkoviny, nepředpokládá se, že by dialýza expozici kabotegraviru ovlivnila. U osob podstupujících renální substituční terapii je kabotegravir nutné používat s opatrností.

Pediatrická populace

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

Způsob podání

Perorální podání.

4.3 Kontraindikace

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

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

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

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Celková strategie prevence infekce virem HIV-1

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

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

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

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

Potenciální riziko rezistence

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

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

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

Důležitost dodržování harmonogramu podání

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

Hypersenzitivní reakce

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

Hepatotoxicita

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

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

Dospívající

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

Interakce s léčivými přípravky

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

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

Pomocné látky

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

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

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Účinky dalších látek na farmakokinetiku kabotegraviru

Kabotegravir je primárně metabolizován uridindifosfát glukuronosyltransferázou (UGT) 1A1 a v menší míře UGT1A9. Lze předpokládat, že léčivé přípravky, které jsou silnými induktory UGT1A1 nebo UGT1A9, způsobí snížení plazmatických koncentrací kabotegraviru, což povede ke ztrátě účinnosti přípravku (viz bod 4.3 a tabulku 2 níže). U přípravků, jež metabolizují UGT1A1 jen v malé míře, a tedy vedou k maximální klinické inhibici UGT1A1, vzrostly průměrné hodnoty AUC, C_{max} a C_{tau} perorálně podávaného kabotegraviru až 1,5krát (viz bod 5.2). V případě přítomnosti inhibitorů UGT1A1 se nedoporučují úpravy dávkování přípravku Apretude.

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

Účinek kabotegraviru na farmakokinetiku jiných léčivých přípravků

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

In vitro inhiboval kabotegravir transportéry organických aniontů (OAT) 1 ($IC_{50} = 0,81 \mu\text{mol}$) a OAT3 ($IC_{50} = 0,41 \mu\text{mol}$). Kabotegravir může zvýšit AUC substrátů OAT1/3 až přibližně o 80 %, proto se při současném podávání s léčivými přípravky s úzkým terapeutickým indexem, které jsou substráty OAT1/3 (např. methotrexát), doporučuje zachovávat opatrnost.

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

Údaje o lékových interakcích v tabulce 2 vycházejí ze studií kabotegraviru k perorálnímu podání (nárůst je označen „↑“, pokles „↓“, beze změny „↔“, plocha pod křivkou koncentrace v čase „AUC“, maximální zaznamenaná koncentrace „ C_{max} “, koncentrace na konci dávkovacího intervalu „ C_{tau} “).

Tabulka 2 Lékové interakce

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

	$C_{max} \downarrow 4 \%$ $C_{tau} \downarrow 8 \%$	
<i>Antikonvulziva</i>		
Karbamazepin Oxkarbazepin Fenytoin Fenobarbital	Kabotegravir ↓	Metabolické induktory mohou významně snížit plazmatické koncentrace kabotegraviru. Jejich souběžné podávání je kontraindikováno (viz bod 4.3).
<i>Antacida</i>		
Antacida (např. hořčík, hliník nebo vápník)	Kabotegravir ↓	Souběžné podávání antacid může potenciálně snížit absorpci perorálně podávaného kabotegraviru a nebylo zkoumáno. Antacida obsahující polyvalentní kationty se doporučuje podávat nejméně 2 hodiny před perorálním užitím přípravku Apretude nebo 4 hodiny po něm (viz bod 4.4).
<i>Antimykobakteriální látky</i>		
Rifampicin	Kabotegravir ↓ AUC ↓ 59 % $C_{max} \downarrow 6 \%$	Rifampicin významně snížil plazmatickou koncentraci kabotegraviru, což pravděpodobně způsobí ztrátu terapeutického účinku. Doporučené dávkování pro souběžné podávání přípravku Apretude s rifampicinem nebylo stanoveno a souběžné podávání přípravku Apretude s rifampicinem je kontraindikováno (viz bod 4.3).
Rifapentin	Kabotegravir ↓	Rifapentin může významně snížit plazmatické koncentrace kabotegraviru. Jeho souběžné podávání je kontraindikováno (viz bod 4.3).
Rifabutin	Kabotegravir ↓ AUC ↓ 21 % $C_{max} \downarrow 17 \%$ $C_{tau} \downarrow 26 \%$	Rifabutin významně nezměnil plazmatickou koncentraci kabotegraviru. Úprava dávkování není nutná.
<i>Perorální kontraceptiva</i>		
Ethinylestradiol (EE) a levonorgestrel (LNG)	EE ↔ AUC ↑ 2 % $C_{max} \downarrow 8 \%$ $C_{tau} \leftrightarrow 0 \%$ LNG ↔ AUC ↑ 12 % $C_{max} \uparrow 5 \%$ $C_{tau} \uparrow 7 \%$	Kabotegravir v klinicky relevantní míře významně nezměnil plazmatické koncentrace etinylestradiolu a levonorgestrelu. Při souběžném podání perorálních kontraceptiv s tabletami přípravku Apretude není nutná úprava dávkování kontraceptiv.

Pediatrická populace

Studie interakcí byly provedeny pouze u dospělých.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku

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

Těhotenství

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

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

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

Kojení

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

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

Fertilita

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

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

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

4.8 Nežádoucí účinky

Shrnutí bezpečnostního profilu

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

Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky ve studii HPTN 084 byly: bolest hlavy (23 %) a zvýšená hladina aminotransferáz (19 %).

Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky kabotegraviru byly zjištěny v rámci klinických studií fáze III HPTN 083 a HPTN 084 a rovněž z údajů získaných po uvedení přípravku na trh. Ve studii HPTN 083 byl medián doby užívání přípravku v zaslepené části 65 týdnů a 2 dny (v rozmezí 1 den až 156 týdnů a 1 den), přičemž celková expozice kabotegraviru představovala 3231 osoboroků. Ve studii HPTN 084 byl medián doby užívání přípravku v zaslepené části 64 týdnů a 1 den (v rozmezí 1 den až 153 týdnů a 1 den), přičemž celková expozice kabotegraviru představovala 2009 osoboroků.

Nežádoucí účinky zjištěné u kabotegraviru u dospělých a dospívajících jsou uvedeny v tabulce 3 v členění dle třídy orgánových systémů a frekvence výskytu. Frekvence výskytu jsou definovány jako velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$), velmi vzácné ($< 1/10\ 000$).

Tabulka 3 Tabulkový přehled nežádoucích účinků

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

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

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

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

⁴ Tyto nežádoucí účinky byly zjištěny z hlášení po uvedení přípravku na trh. Frekvence výskytu vychází z počtu osob vystavených kabotegraviru v randomizovaných klinických studiích.

* Viz bod 4.4

Popis vybraných nežádoucích účinků

Zvýšení tělesné hmotnosti

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

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

Změny v laboratorních biochemických vyšetřeních

V klinických studiích HPTN 083 a HPTN 084 byl podíl účastníků, u nichž byla zaznamenána zvýšená hladina aminotransferáz (ALT/AST), obdobný ve skupině na kabotegraviru i ve skupině na TDF/FTC, přičemž maximální nárůst oproti výchozímu stavu byl převážně stupně 1 a 2. Ve studii HPTN 083 ve skupině na kabotegraviru došlo k maximálnímu nárůstu hladiny ALT stupně 3 nebo 4 u 40 (2 %) účastníků oproti 44 (2 %) ve skupině TDF/FTC; nárůst hladiny AST stupně 3 nebo 4 pak zaznamenalo 68 (3 %) účastníků na kabotegraviru oproti 79 (3 %) účastníkům na TDF/FTC. Ve studii HPTN 084 ve skupině na kabotegraviru došlo k maximálnímu nárůstu hladiny ALT stupně 3 nebo 4 u 12 (< 1 %) účastníků oproti 18 (< 1 %) ve skupině TDF/FTC; nárůst hladiny AST stupně 3 nebo 4 pak zaznamenalo 15 (< 1 %) účastníků na kabotegraviru oproti 14 (< 1 %) účastníkům na TDF/FTC. Několik účastníků ve skupině s kabotegravirem i s TDF/FTC zaznamenalo nežádoucí účinky v podobě zvýšené hladiny AST nebo ALT, které vedly k ukončení účasti ve studii přípravku. V HPTN 083 byly počty účastníků ve skupině s kabotegravirem a s TDF/FTC, kteří ukončili účast z důvodu zvýšené hladiny ALT, v příslušném pořadí následující: 29 (1 %) oproti 31 (1 %); z důvodu zvýšené hladiny AST to bylo 7 (< 1%) oproti 8 (< 1%). V HPTN 084 byly počty účastníků ve skupině s kabotegravirem a s TDF/FTC, kteří ukončili účast z důvodu zvýšené hladiny ALT, v příslušném pořadí následující: 12 (< 1 %) oproti 15 (< 1 %); z důvodu zvýšené hladiny AST nikdo svou účast ve studii neukončil.

Dospívající

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

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

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

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

4.9 Předávkování

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

Je známo, že kabotegravir se v plazmě silně váže na proteiny, proto je nepravděpodobné, že by při odstraňování léčivého přípravku z těla pomohla dialýza.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

Mechanismus účinku

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

Farmakodynamické účinky

Antivirová účinnost v buněčných kulturách

Kabotegravir vykazoval antivirovou účinnost proti laboratorním kmenům divokého typu HIV-1, přičemž průměrná koncentrace kabotegraviru nezbytná k redukci replikace viru o 50 % (EC_{50}) dosahovala hodnoty 0,22 nmol v mononukleárních buňkách z periferní krve (*Peripheral blood mononuclear cells*, PBMC); 0,74 nmol v buňkách 293T a 0,57 nmol v buňkách MT-4. V buněčné kultuře byla u kabotegraviru prokázána antivirová účinnost u panelu 24 klinických izolátů HIV-1 (tři od každého z podtypů A, B, C, D, E, F a G ve skupině M a 3 ve skupině O), přičemž hodnoty EC_{50} se u HIV-1 pohybovaly v rozmezí 0,02 nmol až 1,06 nmol. Při použití kabotegraviru se hodnoty EC_{50} u tří klinických izolátů HIV-2 pohybovaly v rozmezí 0,10 nmol až 0,14 nmol.

Antivirová účinnost v kombinaci s jinými antivirotiky

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

Rezistence in vitro

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

Mezi vícenásobnými mutacemi byla nejvyšší násobná změna pozorována u mutací obsahujících Q148K nebo Q148R. U mutace E138K/Q148H došlo k 0,92násobnému snížení citlivosti na kabotegravir, zatímco mutace E138K/Q148R vedla k 12násobnému snížení citlivosti a E138K/Q148K k 81násobnému snížení citlivosti na kabotegravir. Mutace G140C/Q148R a G140S/Q148R vedly k 22násobnému a 12násobnému snížení citlivosti na kabotegravir. Zatímco

u mutace N155H nedošlo ke změně citlivosti na kabotegravir, mutace N155H/Q148R vedla k 61násobnému snížení citlivosti na kabotegravir. Mezi další vícenásobné mutace, které vedly k násobné změně (FC) mezi 5 a 10, patří: T66K/L74M (FC = 6,3), G140S/Q148K (FC = 5,6), G140S/Q148H (FC = 6,1) a E92Q/N155H (FC = 5,3).

Rezistence in vivo

HPTN 083

V primární analýze studie HPTN 083 došlo k 13 incidentním infekcím v rameni s kabotegravirem a k 39 incidentním infekcím v rameni s tenofovir-disoproxil-fumarátem (TDF) / emtricitabinem (FTC). V rameni s kabotegravirem se při podávání injekcí kabotegraviru jako preexpozici profylaxe vyskytlo 5 případů incidentních infekcí, přičemž ve 4 případech dostali účastníci injekce včas a 1 účastníkovi byla podána jedna injekce mimo plánovaný harmonogram. K pěti incidentním infekcím došlo ≥ 6 měsíců po podání poslední dávky kabotegraviru jako preexpozici profylaxe. Během úvodního perorálního podání došlo ke třem incidentním infekcím.

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

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

Tři účastníci se nakazili během úvodní perorální fáze před podáním injekcí kabotegraviru. U jednoho účastníka s nedetekovatelnou hladinou kabotegraviru v plazmě se nevyskytly žádné mutace spojené s rezistencí k INSTI a byla zachována citlivost na všechny INSTI. U dvou účastníků s detekovatelnými koncentracemi kabotegraviru v plazmě se vyskytly mutace spojené s rezistencí k INSTI. U prvního účastníka se vyskytly mutace E138E/K, G140G/S, Q148R a E157Q spojené s rezistencí k INSTI. Nepodařilo se provést fenotypizaci integrázy. U druhého účastníka se vyskytly mutace E138A a Q148R spojené s rezistencí vůči INSTI. Tento virus byl rezistentní ke kabotegraviru (násobná změna = 5,92), ale citlivý k dolutegraviru (násobná změna = 1,69).

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

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

Po primární analýze bylo provedeno rozšířené retrospektivní virologické testování s cílem přesněji stanovit časové období, kdy k infekci HIV došlo. Na základě tohoto testování byla u jednoho ze

13 účastníků s incidentní infekcí, kterému byly injekce kabotegraviru podávány včas, infekce vyhodnocena jako prevalenční.

HPTN 084

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

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

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

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

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

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

Klinická účinnost a bezpečnost

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

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

HPTN 083

V rámci studie non-inferiority HPTN 083 bylo v poměru 1 : 1 randomizováno 4 566 cisgender mužů a transgender žen, kteří/které mají sex s muži; účastníkům byl až do 153. týdne zaslepeně podáván buď kabotegravir (n = 2281), nebo TDF/FTC (n = 2285).

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

Primárním cílovým parametrem byla míra výskytu incidentních infekcí HIV u účastníků randomizovaných k perorálnímu podávání kabotegraviru a kabotegraviru v injekcích ve srovnání

s perorálním podáváním kombinace TDF/FTC (s korekcí na předčasné vystoupení ze studie). Primární analýza prokázala superioritu kabotegraviru ve srovnání s TDF/FTC se 66% snížením rizika incidentní infekce HIV a poměrem rizik (95% CI) 0,34 (0,18; 0,62). Další testování ukázalo, že jedna z infekcí v rameni s kabotegravirem byla prevalenční, což znamenalo 69% snížení rizika incidentní infekce ve srovnání s TDF/FTC (viz tabulka 4).

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

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

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

Zjištění ze všech analýz podskupin byla konzistentní s celkovým protektivním účinkem, přičemž u účastníků randomizovaných do skupiny s kabotegravirem byla pozorována nižší míra incidence infekce HIV-1 oproti účastníkům randomizovaným do skupiny s TDF/FTC (viz tabulka 5).

Tabulka 5 Srovnání míry incidence infekce HIV-1 v rámci studie HPTN 083 dle podskupin (mITT, rozšířené retrospektivní virologické testování)

Podskupina	Kabotegravir incidence na 100 osobolet	Kabotegravir osoboroky	TDF/FTC incidence na 100 osobolet	TDF/FTC osoboroky	Poměr rizik (95% CI)
Věk					
< 30 let	0,47	2110	1,66	1987	0,29 (0,15; 0,59)
≥ 30 let	0,18	1101	0,50	1206	0,39 (0,08; 1,84)
Pohlaví					
MSM	0,35	2836	1,14	2803	0,32 (0,16; 0,64)
TGW	0,54	371	1,80	389	0,34 (0,08; 1,56)
Rasa (USA)					
Černá	0,58	691	2,28	703	0,26 (0,09; 0,76)
Jiná než černá	0,00	836	0,50	801	0,11 (0,00; 2,80)
Region					
USA	0,26	1528	1,33	1504	0,21 (0,07; 0,60)
Latinská Amerika	0,49	1021	1,09	1011	0,47 (0,17; 1,35)
Asie	0,35	570	1,03	581	0,39 (0,08; 1,82)
Afrika	1,08	93	2,07	97	0,63 (0,06; 6,50)

MSM = cisgender muži, kteří mají sex s muži

TGW = transgender ženy, které mají sex s muži

HPTN 084

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

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

Primárním cílovým parametrem byla míra výskytu incidentních infekcí HIV u účastnic randomizovaných k perorálnímu podávání kabotegraviru a kabotegraviru v injekcích ve srovnání s perorálním podáváním kombinace TDF/FTC (s korekcí na předčasné vystoupení ze studie). Primární analýza prokázala superioritu kabotegraviru ve srovnání s TDF/FTC s 88% snížením rizika incidentní infekce HIV-1 a poměrem rizik (95% CI) 0,12 (0,05; 0,31). Další testování ukázalo, že jedna z infekcí v rameni s kabotegravirem byla prevalenční, což znamenalo 90% snížení rizika incidentní HIV-1 infekce ve srovnání s TDF/FTC (viz tabulka 6).

Tabulka 6 Primární cílový parametr účinnosti v rámci studie HPTN 084: Srovnání míry výskytu incidentní infekce HIV v randomizované fázi studie (mITT, rozšířené retrospektivní virologické testování)

	Kabotegravir (n = 1 613)	TDF/FTC (n = 1 610)	P-hodnota superiority
<u>Osoboroky</u>	1 960	1 946	
Incidentní infekce HIV-1 (incidence na 100 osoboroků)	3 ¹ (0,15)	36 (1,85)	
Poměr rizik (95% CI)	0,10 (0,04; 0,27)		p < 0,0001

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

Zjištění z předem plánovaných analýz podskupin byla konzistentní s celkovým protektivním účinkem, přičemž u účastníků randomizovaných do skupiny s kabotegravirem byla pozorována nižší míra incidence infekce HIV-1 oproti účastníkům randomizovaným do skupiny s TDF/FTC (viz tabulka 7).

Tabulka 7 Míra incidence infekce HIV-1 v rámci studie HPTN 084 dle podskupin (mITT, rozšířené retrospektivní virologické testování)

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

Pediatrická populace

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

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

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

Tabulka 8 Farmakokinetické parametry po perorální léčbě dospělých kabotegravirem jednou denně

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

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

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

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

Absorpce

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

Absolutní biologická dostupnost kabotegraviru nebyla stanovena.

Distribuce

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

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

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

Biotransformace

Kabotegravir je primárně metabolizován UGT1A1 a v menší míře UGT1A9. Kabotegravir je převažující cirkulující složkou v plazmě, kde představuje > 90 % celkového radioaktivního uhlíku. Po perorálním podání u lidí je kabotegravir primárně vylučován metabolismem; vylučování nezměněného kabotegraviru ledvinami je nízké (< 1 % dávky). Z celkové perorální dávky je 47 % kabotegraviru vyloučeno v nezměněné podobě stolicí. Není známo, zda jde zcela nebo zčásti o nevstřebaný léčivý

přípravek, nebo biliární exkreci glukoronidového konjugátu, který ve střevě může dále degradovat a vytvořit mateřskou sloučeninu. Přítomnost kabotegraviru byla zaznamenána i ve vzorcích žluči z dvanáctníku. V některých, nikoli však všech, vzorcích žluči z dvanáctníku byl rovněž zaznamenán glukoronidový metabolit. Dvacet sedm procent celkové perorální dávky je vyloučeno močí, primárně ve formě glukoronidového metabolitu (75 % radioaktivity moči, 20 % celkové dávky).

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

Eliminace

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

Polymorfismus

V metaanalýze hodnocení se zdravými účastníky studie a účastníky infikovanými HIV bylo u účastníků s genotypy UGT1A1 podmiňujícími slabý metabolismus kabotegraviru ve srovnání se účastníky s genotypy spojenými s normálním metabolismem prostřednictvím UGT1A1 zaznamenáno zvýšení hodnot AUC, C_{max} a C_{tau} kabotegraviru za ustáleného stavu na 1,3násobek a 1,5násobek. Tyto rozdíly nejsou považovány za klinicky významné. U jedinců s polymorfismem UGT1A1 není nutná úprava dávkování.

Zvláštní populace

Pohlaví

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

Rasa

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

Index tělesné hmotnosti (BMI)

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

Dospívající

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

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

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

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

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

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

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

Starší jedinci

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

Porucha funkce ledvin

Nebyly pozorovány klinicky významné farmakokinetické rozdíly mezi subjekty s těžkou poruchou funkce ledvin ($\text{CrCl} < 30 \text{ ml/min}$, kteří nejsou na dialýze) a odpovídajícími zdravými subjekty.

U pacientů s lehkou až těžkou poruchou ledvin (nikoli na dialýze) není nutná úprava dávky.

U pacientů na dialýze nebyl kabotegravir hodnocen.

Porucha funkce jater

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

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Karcinogenita a mutagenita

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

Studie reprodukční toxicity

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

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

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

Toxicita při opakovaném podání

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

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

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

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety

Monohydrát laktózy

Mikrokrytalická celulóza (E 460)

Hypromelóza (E 464)

Sodná sůl karboxymethylškrobu Magnesium-stearát

Potahová vrstva tablety

Hypromelóza (E 464)

Oxid titaničitý (E 171)

Makrogol (E 1521)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

5 let

6.4 Zvláštní opatření pro 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 s polyethylenovou indukční těsnicí vložkou. Jedna lahvička obsahuje 30 potahovaných tablet.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

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

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO / REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/23/1760/001

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace:

10. DATUM REVIZE TEXTU

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

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA
BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO
PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce odpovědného/výrobců odpovědných za propouštění šarží

Injekční suspenze s prodlouženým uvolňováním

GlaxoSmithKline Manufacturing S.p.A.
Strada Provinciale Asolana 90
Torrile
PR
43056
Itálie

Potahované tablety

Glaxo Wellcome S.A.
Avenida De Extremadura 3
Aranda De Duero
Burgos
09400
Španělsko

V příbalové informaci k léčivému přípravku musí být uveden název a adresa výrobce odpovědného za propouštění dané šarže.

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

• Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)

Požadavky na předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) předloží první PSUR pro tento léčivý přípravek do 6 měsíců od jeho registrace.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

• Plán řízení rizik (RMP)

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení význačného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

- **Další opatření k minimalizaci rizik**

Před uvedením přípravku Apretude na trh členského státu se musí držitel rozhodnutí o registraci (MAH) dohodnout s příslušným vnitrostátním orgánem na obsahu a formátu edukačních materiálů, včetně komunikačních prostředků, způsobu distribuce a dalších hledisek programu.

Za účelem doplnění rutinních činností zaměřených na minimalizaci rizik jsou edukační materiály zaměřeny na snížení rizik sérokonverze HIV, vzniku rezistence a chyb v medikaci, včetně nedodržení průběhu léčby jedinci, kteří používají přípravek Apretude, prostřednictvím zvyšování povědomí o těchto rizicích a poskytnutím pokynů pro lékaře a ohrožené jedince.

Držitel rozhodnutí o registraci musí zajistit, že v každém členském státu, kde je přípravek Apretude uveden na trh, všichni lékaři a ohrožení jedinci, u nichž se předpokládá, že budou přípravek Apretude předepisovat a/nebo používat, mají přístup k / je jim poskytnut edukační balíček informací, který zahrnuje následující:

- Edukační brožura pro předepisující lékaře
- Edukační brožura pro ohrožené jedince
- Kontrolní seznam pro předepisující lékaře
- Karta pro ohrožené jedince

Klíčová sdělení dalších opatření k minimalizaci rizik pro přípravek Apretude používaný k preexpozici profylaxi (PrEP) jsou uvedena níže.

Edukační brožura pro předepisující lékaře má obsahovat následující prvky:

- Podrobnosti o použití přípravku Apretude pro preexpozici profylaxi coby součásti celkové strategie prevence infekce HIV-1, která zahrnuje používání dalších preventivních opatření (jako např. znalost HIV-1 statusu, pravidelné testování na další sexuálně přenosná onemocnění, používání kondomu).
- Připomínka, že Apretude se má používat pouze za účelem snížení rizika získání HIV-1 u jedinců s potvrzenou HIV negativitou.
- HIV negativní status během používání přípravku Apretude má být opakovaně potvrzen při každém podání injekce.
- Pokud se objeví klinické příznaky akutní virové infekce a existuje podezření na nedávnou expozici HIV-1 (< 1 měsíc), HIV-1 status je zapotřebí znovu ověřit.
- Podrobnosti o možném riziku vzniku rezistence na přípravek Apretude, pokud se jedinec nakazí HIV-1 před, v průběhu, nebo po ukončení používání přípravku Apretude.
- Důležitost zahájení antiretrovirové terapie (ART) v případech získání HIV-1 u jedinců, u kterých existuje podezření, nebo potvrzená diagnóza HIV-1.
- Apretude není kompletní ART režim pro léčbu HIV-1 a u jedinců s neodhalenou infekcí HIV-1, kteří používali pouze přípravek Apretude, se objevily rezistentní mutace HIV.
- Po ukončení injekčního podávání přípravku Apretude u jedinců, kteří jsou i nadále ohroženi nákazou HIV, je nutné zvážit alternativní nedlouhodobě působící režim PrEP, jehož používání má být zahájeno do 2 měsíců od podání poslední injekce přípravku Apretude.
- Důležitost pravidelně ohrožené jedince upozorňovat na nutnost adherence k doporučenému dávkovacímu schématu přípravku Apretude / návštěvám, aby se snížilo riziko získání HIV-1 a potenciálního rozvoje rezistence.

Kontrolní seznam pro předepisující lékaře má poskytovat připomínky pro hodnocení a poradenství při první a následujících návštěvách:

- Provést testy k opakovanému potvrzení HIV-1 negativního statusu při každé návštěvě s podáním injekce, aby se minimalizovalo riziko vzniku rezistence na přípravek Apretude.
- Opakovaně potvrdit HIV-1 status, pokud se objeví klinické příznaky akutní virové infekce a existuje podezření na nedávnou expozici HIV-1 (< 1 měsíc).
- Zahájit antiretrovirovou terapii (ART) v případech získání HIV-1 u jedinců, u kterých existuje podezření, nebo potvrzená diagnóza HIV-1.
- Diskutovat a připomínat důležitost adherence k doporučenému dávkovacímu schématu přípravku Apretude / návštěvám, aby se snížilo riziko získání HIV-1 a potenciálního rozvoje rezistence.
- Shrnout a znovu uvést, že Apretude coby preexpoziční profylaxe je součástí celkové strategie prevence infekce HIV-1, která zahrnuje používání dalších preventivních opatření (jako např. znalost HIV-1 statusu, pravidelné testování na další sexuálně přenosná onemocnění, používání kondomu).
- Zvážit po ukončení injekčního podávání přípravku Apretude u jedinců, kteří jsou i nadále ohroženi nákazou HIV, alternativní nedlouhodobě působící režim PrEP, jehož používání má být zahájeno do 2 měsíců od podání poslední injekce přípravku Apretude.

Edukační brožura pro ohrožené jedince má obsahovat následující prvky:

Důležité informace, které ohrožení jedinci potřebují vědět před, v průběhu, nebo po ukončení používání přípravku Apretude:

- Zdůraznění, že Apretude coby preexpoziční profylaxe je součástí celkové strategie prevence infekce HIV-1, která zahrnuje používání dalších preventivních opatření (jako např. znalost HIV-1 statusu, pravidelné testování na další sexuálně přenosná onemocnění, používání kondomu).
- Připomínka, že Apretude se má používat pouze za účelem snížení rizika získání HIV-1 u jedinců s potvrzenou negativitou na HIV.
- HIV negativní status během používání přípravku Apretude má být opakovaně potvrzen při každém podání injekce.
- Důležitost informování lékaře o podezření na nedávnou expozici HIV-1 (< 1 měsíc).
- Samotný přípravek Apretude není kompletní ART režim pro léčbu HIV-1.
- Nutná striktní adherence k doporučenému dávkovacímu schématu / návštěvám, aby se snížilo riziko získání HIV-1 a potenciálního rozvoje rezistence.
- Zvážit po ukončení podávání přípravku Apretude alternativní nedlouhodobě působící režim PrEP, pokud jsou i nadále ohroženi nákazou HIV.

Karta pro ohrožené jedince má obsahovat následující prvky:

- Datum příštího podání injekce přípravku Apretude u lékaře.
- Připomínka důležitosti striktní adherence k doporučenému dávkovacímu schématu / návštěvám, aby se snížilo riziko získání HIV-1 a potenciálního rozvoje rezistence.
- Připomínka, že přípravek Apretude coby preexpoziční profylaxe je součástí celkové strategie prevence infekce HIV-1, která zahrnuje používání dalších preventivních opatření (jako např. znalost HIV-1 statusu, pravidelné testování na další sexuálně přenosná onemocnění, používání kondomu).

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABIČKA – 600MG INJEKCE

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Apretude 600 mg injekční suspenze s prodlouženým uvolňováním
kabotegravir

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna injekční lahvička obsahuje 600 mg kabotegraviru.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Rovněž obsahuje: mannitol, polysorbát 20, makrogol a vodu pro injekci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Injekční suspenze s prodlouženým uvolňováním

Obsah: 1 injekční lahvička

Obsah: 25 injekčních lahviček

3 ml

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Zde otevřete.

Intramuskulární podání

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Chraňte před mrazem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

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

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Nevyžaduje se – odůvodnění přijato.

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA INJEKČNÍ LAHVIČCE – 600MG INJEKCE

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Apretude 600 mg injekční suspenze s prodlouženým uvolňováním
kabotegravir
i.m.

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

3 ml

6. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABIČKA – TABLETY

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Apretude 30 mg potahované tablety
kabotegravir

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

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

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje monohydrát laktózy (další informace viz příbalová informace).

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

30 tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHDNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/23/1760/001

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRILLOVĚ PÍSMU

apretude

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNITŘNÍM OBALU**ŠTÍTEK LAHVIČKY – TABLETY****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Apretude 30 mg potahované tablety
kabotegravir

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

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

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje monohydrát laktózy.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

30 tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHDNÉ**

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

ViiV Healthcare BV

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/23/1760/001

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro pacienta

Apretude 600 mg injekční suspenze s prodlouženým uvolňováním kabotegravir

▼ Tento přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Můžete přispět tím, že nahlásíte jakékoli nežádoucí účinky, které se u Vás vyskytnou. Jak hlásit nežádoucí účinky je popsáno v závěru bodu 4.

Přečtěte si pozorně celou tuto příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo zdravotní sestry.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Apretude a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než je Vám přípravek Apretude podán
3. Jak se přípravek Apretude podává
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Apretude uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Apretude a k čemu se používá

Přípravek Apretude obsahuje léčivou látku kabotegravir. Kabotegravir patří do skupiny antiretrovirových léčiv zvaných inhibitory integrázy (INI).

Přípravek Apretude se používá k prevenci infekce virem HIV-1 u dospělých a dospívajících s tělesnou hmotností nejméně 35 kg, kteří jsou vystaveni zvýšenému riziku infekce. Tento způsob použití se označuje jako **preexpoziční profylaxe, neboli PrEP** (viz bod 2).

Přípravek se má používat v kombinaci s bezpečnějšími sexuálními praktikami, např. s použitím kondomu.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než Vám bude přípravek Apretude podán

Nepoužívejte přípravek Apretude:

- pokud jste **alergický(á)** na kabotegravir nebo kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6),
- pokud jste **HIV pozitivní** nebo nevíte, zda nejste HIV pozitivní. Přípravek Apretude Vám může pomoci snížit riziko nákazy virem HIV, pouze pokud nejste nakažený(á). Před zahájením užívání přípravku Apretude **se musíte nechat otestovat**, abyste si ověřil(a), že jste HIV negativní.
- pokud **užíváte kterýkoli z následujících přípravků**:
 - *karbamazepin, oxkarbazepin, fenytoin, fenobarbital* (přípravky k léčbě epilepsie a prevenci záchvatů křečí).
 - *rifampicin* nebo *rifapentin* (přípravky k léčbě některých bakteriálních infekcí, např. tuberkulózy).

Tyto léčivé přípravky snižují účinnost přípravku Apretude, neboť snižují jeho hladinu v krvi.

→ Pokud se domníváte, že se Vás výše uvedené skutečnosti týkají, nebo si nejste jistý(á), **sdělte to svému lékaři**.

Upozornění a opatření

Samotné používání přípravku Apretude nemusí infekci virem HIV zabránit.

Infekce HIV se šíří pohlavním stykem s HIV pozitivní osobou nebo přenosem infikované krve. Ačkoli přípravek Apretude snižuje riziko infekce, i při jeho používání se můžete nakazit virem HIV.

Ke snížení rizika, že se nakazíte virem HIV, je třeba podniknout další opatření:

- **Nechte se otestovat** na další pohlavně přenosné choroby, pokud Vás k tomu Váš lékař vyzve. Tyto infekce usnadňují nákazu virem HIV.
- **Používejte kondom** při orálním nebo penetračním sexuálním styku.
- Nesdílejte ani opakovaně nepoužívejte jehly či jiné injekční a další pomůcky k aplikaci drog.
- Nesdílejte osobní předměty, na nichž mohla ulpět krev či tělesné tekutiny (např. holicí čepelky nebo zubní kartáčky).

Poradte se se svým lékařem o dalších nezbytných opatřeních ke snížení rizika nákazy virem HIV.

Snižte riziko své nákazy virem HIV:

V případě, že se nakazíte virem HIV, existuje riziko vzniku rezistence k tomuto léčivu. To znamená, že by tento lék nezabránil infekci virem HIV. K minimalizaci tohoto rizika a k zabránění infekci virem HIV je důležité, abyste:

- **Docházeli(a) na plánované návštěvy lékaře k podání injekcí přípravku Apretude.** Pokud uvažujete o ukončení injekčního používání, poradte se se svým lékařem, neboť to může zvýšit riziko, že se nakazíte virem HIV. Pokud jste injekční používání přípravku Apretude ukončil(a) nebo jste se s podáním injekce přípravku Apretude opozdil(a), budete muset ke snížení rizika nákazy virem HIV a případného rozvoje virové rezistence užívat jiné léky či přijmout jiná opatření.
- **se nechával(a) testovat na HIV** dle pokynů Vašeho lékaře. V průběhu používání přípravku Apretude se musíte nechat pravidelně testovat, abyste si ověřil(a), že jste HIV-1 negativní.
- **okamžitě informoval(a) svého lékaře**, pokud se domníváte, že jste se nakazil(a) virem HIV (můžete dostat onemocnění podobné chřipce). Lékař Vám může nechat provést další testy, aby se ujistil, zda jste stále HIV negativní.

Injekce přípravku Apretude jsou přípravkem s dlouhodobým účinkem.

Pokud užívání injekcí přípravku Apretude ukončíte, zůstane ve Vašem organismu kabotegravir až po dobu jednoho roku či déle od podání poslední injekce, **avšak toto množství nedostačuje k ochraně před infekcí.**

Je proto důležité, abyste docházel(a) na plánované návštěvy k podání injekcí přípravku Apretude. Pokud zvažujete ukončení preexpoziční profylaxe, sdělte to svému lékaři.

Pokud ukončíte používání injekcí přípravku Apretude, může být nezbytné, abyste ke snížení rizika nákazy virem HIV používali jiné léky nebo přijal(a) jiná opatření pro bezpečnější sex.

Problémy s játry

Pokud máte problémy s játry, sdělte to svému lékaři. Může být nutné pečlivější sledování. (*Viz také „Méně časté nežádoucí účinky“ v bodě 4).*

Dospívající

Lékař s Vámi před zahájením podávání přípravku Apretude a v jeho průběhu bude mluvit o Vašem duševním zdraví. Pokud máte problémy s duševním zdravím, sdělte to svému lékaři. Může být zapotřebí Vás pečlivě sledovat (*viz také bod 4*).

Alergické reakce

Přípravek Apretude obsahuje kabotegravir, který je inhibítozem integrázy. Inhibitory integrázy včetně kabotegraviru mohou způsobovat závažnou alergickou reakci známou jako *hypersenzitivní reakce*. Je třeba vědět, které důležité známky a příznaky musíte při používání přípravku Apretude sledovat.

➔ **Přečtěte si informace** v bodě 4 „Možné nežádoucí účinky“ této příbalové informace.

Děti a dospívající

Tento přípravek není určen k použití u dětí a dospívajících do 18 let s tělesnou hmotností nižší než 35 kg, neboť u těchto subjektů nebyl hodnocen.

Další léčivé přípravky a přípravek Apretude

Informujte svého lékaře o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které případně můžete užívat, a to včetně léků dostupných bez lékařského předpisu.

Některé léčivé přípravky mohou ovlivnit účinnost přípravku Apretude nebo přispět k výskytu nežádoucích účinků. Přípravek Apretude může také ovlivnit účinnost jiných léčivých přípravků.

Přípravek **Apretude nesmí být podáván** společně s některými dalšími léčivými přípravky, které mohou ovlivnit jeho účinnost (viz bod 2, „Nepoužívejte přípravek Apretude“). Patří sem:

- *karbamazepin, oxkarbazepin, fenytoin, fenobarbital* (léky k léčbě epilepsie a prevenci záchvatů křečí).
- *rifampicin* nebo *rifapentin* (léky k léčbě některých bakteriálních infekcí, např. tuberkulózy).

Sdělte svému lékaři, pokud užíváte:

- **rifabutin** (k léčbě některých bakteriálních infekcí, např. tuberkulózy). Může být nezbytné, abyste dostával(a) injekce přípravku Apretude častěji.

➔ Pokud takovýto přípravek užíváte, **sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi**. Váš lékař může rozhodnout, že budete potřebovat kontroly navíc.

Těhotenství a kojení

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem dříve, než je Vám tento přípravek podán.

Těhotenství

Podávání přípravku Apretude v průběhu těhotenství se nedoporučuje. Účinky přípravku Apretude na těhotenství nejsou známy. Poraďte se se svým lékařem, pokud byste mohla otěhotnět, plánujete otěhotnět nebo jste otěhotněla. Nepřestávejte bez konzultace se svým lékařem docházet na návštěvy k podání přípravku Apretude. Váš lékař posoudí přínosy pro Vás a rizika pro Vaše dítě spojená se zahájením/pokračováním podávání přípravku Apretude.

Kojení

Není známo, zda složky přípravku Apretude mohou přecházet do mateřského mléka. Je ale možné, že se kabotegravir může do mateřského mléka vylučovat až po dobu 12 měsíců po podání poslední injekce přípravku Apretude. Pokud již kojíte nebo o kojení uvažujete, poraďte se se svým lékařem. Váš lékař posoudí přínosy pro Vás a rizika pro Vaše dítě.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Přípravek Apretude může vyvolat závrať a další nežádoucí účinky, které mohou snižovat Vaši pozornost.

➔ Pokud si nejste jistý(á), že nejste ovlivněn(a), **neřid'te dopravní prostředky ani neobsluhujte stroje**.

3. Jak se přípravek Apretude podává

Tento přípravek se podává jako 600mg injekce. Zdravotní sestra nebo lékař Vám podá injekci přípravku Apretude do hýžďového svalu.

Před podáním přípravku Apretude **je nutné testem ověřit, že jste HIV negativní.**

První a druhou dávku přípravku Apretude dostanete v rozmezí jednoho měsíce. Po druhé dávce budete dostávat přípravek Apretude v jedné injekci každé dva měsíce.

Před zahájením injekčního podávání přípravku Apretude se můžete s lékařem rozhodnout nejprve užívat kabotegravir v tabletách (to se označuje jako *úvodní perorální podání*). Toto úvodní období umožní Vám i lékaři posoudit, zda je vhodné přikročit k podávání injekcí.

Pokud se rozhodnete začít užívat nejprve tablety:

- Užívejte jednu 30mg tabletu přípravku Apretude jednou denně přibližně po dobu jednoho měsíce.
- První injekci dostanete v den, kdy užijete poslední tabletu nebo nanejvýše 3 dny poté.
- Poté budete injekci dostávat každé 2 měsíce.

Injekční dávkování ve dvouměsíčním intervalu

Kdy	Jaký léčivý přípravek
První a druhá injekce s měsíčním odstupem	Apretude 600 mg
Třetí a další injekce každé dva měsíce	Apretude 600 mg

Pokud je Vám podána příliš velká dávka injekcí přípravku Apretude

Tento přípravek Vám bude podávat lékař nebo sestra, je tudíž nepravděpodobné, že by Vám byla podána příliš velká dávka. Pokud máte obavy, sdělte je lékaři nebo zdravotní sestře a dostane se Vám ošetření podle potřeby.

Pokud zmeškáte podání injekce přípravku Apretude

Okamžitě kontaktujte svého lékaře a objednejte se na novou návštěvu.

Je důležité, abyste se dostavil(a) na pravidelné plánované návštěvy lékaře k podání injekce, aby se tak snížilo riziko nákazy virem HIV (viz bod 2). Pokud zvažujete ukončení používání přípravku Apretude, sdělte to svému lékaři.

Poradte se s lékařem, pokud se domníváte, že se nebudete schopen/schopna k podání injekce přípravku Apretude v obvyklém termínu dostavit. Lékař Vám namísto toho může navrhnout užívání kabotegraviru v tabletách až do doby, kdy Vám opět bude moci být podána injekce přípravku Apretude.

Bez doporučení lékaře podávání injekcí přípravku Apretude neukončujte.

Injekce přípravku Apretude používejte po dobu, jakou Vám doporučí lékař. Bez doporučení lékaře používání přípravku nevysazujte. Pokud podávání přípravku Apretude vysadíte a stále Vám hrozí riziko nákazy HIV, musí Vám lékař do dvou měsíců od podání poslední injekce přípravku Apretude nasadit jiný lék pro preexpoziční profylaxi.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se používání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Alergické reakce

Přípravek Apretude obsahuje kabotegravir, který je inhibítozem integrázy. Inhibitory integrázy včetně kabotegraviru mohou způsobovat závažnou alergickou reakci známou jako reakce z přecitlivělosti.

Pokud se u Vás objeví kterýkoli z následujících příznaků:

- kožní vyrážka
- vysoká tělesná teplota (*horečka*)
- nedostatek energie (*únava*)
- otok, v některých případech v obličeji nebo ústech (*angioedém*), způsobující dýchací potíže
- bolest svalů nebo kloubů

➔ **okamžitě vyhledejte lékaře.** Lékař může rozhodnout o vyšetření jater, ledvin nebo krve a může Vám nařídít vysazení přípravku Apretude.

Velmi časté nežádoucí účinky (mohou postihnout více než 1 z 10 osob)

- bolest hlavy
- průjem
- reakce v místě vpichu
 - velmi časté: bolest a nepříjemné pocity, zduření nebo bulka
 - časté: zarudnutí, svědění, otok, pocit tepla, necitlivost nebo modřiny (které mohou zahrnovat změnu zbarvení kůže nebo nahromadění krve pod kůží)
 - méně časté: nahromadění hnisu (absces)
- pocit horka
- změny funkce jater (zvýšení hodnot aminotransferáz) zjištěné v krevních testech

Časté nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 z 10 osob)

- deprese
- úzkost
- abnormální sny
- problémy se spánkem (nespavost)
- závrať
- pocit na zvracení
- zvracení
- bolest břicha
- nadýmání
- vyrážka
- bolest svalů
- nedostatek energie (*únava*)
- celkový pocit nemoci (malátnost)

Méně časté nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 ze 100 osob)

- pokus o sebevraždu
- sebevražedné myšlenky (zejména u jedinců, kteří v minulosti měli deprese nebo trpěli poruchami duševního zdraví)
- alergická reakce (přecitlivělost)
- kopřivka
- otok (angioedém), v některých případech v obličeji nebo ústech, způsobující dýchací potíže
- spavost

- zvýšení tělesné hmotnosti
- pocit točení hlavy během nebo po podání injekce. To může vést ke mdlobám.
- poškození jater. Znamky mohou zahrnovat zežloutnutí kůže a očního bělma, ztrátu chuti k jídlu, svědění, citlivost břicha, světle zbarvenou stolicí nebo nezvykle tmavou moč.
- zvýšení hodnot bilirubinu v krvi, rozkladného produktu červených krvinek, zjištěné v krevních testech.

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, **sdělte to svému lékaři nebo zdravotní sestře**. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci.

Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím národního **systemu hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Apretude uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na štítku injekční lahvičky a krabičce za EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Za správné uchování tohoto léčivého přípravku odpovídá lékař nebo zdravotní sestra.

Chraňte před mrazem.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Apretude obsahuje

Léčivou látkou je kabotegravir.

Jedna 3ml injekční lahvička obsahuje 600 mg kabotegraviru.

Další složky:

Mannitol (E 421)

Polysorbát 20 (E 432)

Makrogol (E 1521)

Voda pro injekci

Jak přípravek Apretude vypadá a co obsahuje toto balení

Kabotegravir je bílá až světle růžová suspenze dodávaná v injekční lahvičce z hnědého skla s pryžovou zátkou a hliníkovým uzávěrem s plastovým víčkem.

Držitel rozhodnutí o registraci

ViiV Healthcare BV

Van Asch van Wijckstraat 55H

3811 LP Amersfoort

Nizozemsko

Výrobce

GlaxoSmithKline Manufacturing S.p.A.
Strada Provinciale Asolana 90
Torrile
PR
43056
Itálie

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

ViiV Healthcare BV
Tel: + 370 80000334

България

ViiV Healthcare BV
Тел.: + 359 80018205

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

ViiV Healthcare BV
Tel.: + 36 80088309

Danmark

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

Malta

ViiV Healthcare BV
Tel: + 356 80065004

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

ViiV Healthcare BV
Tel: + 372 8002640

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00

Ελλάδα

GlaxoSmithKline Μονοπρόσωπη Α.Ε.Β.Ε.
Τηλ: + 30 210 68 82 100

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

VIIIVHIV HEALTHCARE, UNIPessoal, LDA
Tel: + 351 21 094 08 01
viiv.fi.pt@viivhealthcare.com

Hrvatska

ViiV Healthcare BV
Tel: + 385 800787089

România

ViiV Healthcare BV
Tel: + 40 800672524

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

ViiV Healthcare BV Τηλ: + 357 80070017

Latvija

ViiV Healthcare BV
Tel: + 371 80205045

Slovenija

ViiV Healthcare BV
Tel: + 386 80688869

Slovenská republika

ViiV Healthcare BV
Tel: + 421 800500589

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Tato příbalová informace byla naposledy revidována {MM/RRRR}.

Další zdroje informací

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

Následující informace jsou určeny pouze pro zdravotnické pracovníky:

Apretude

600 mg

injekční suspenze s prodlouženým uvolňováním

kabotegravir

Intramuskulární podání

Návod k použití

3 ml

Přehled

Při každé návštěvě je nutné podat jednu injekci; 3 ml kabotegraviru (600 mg).

Kabotegravir je podáván ve formě suspenze, která nevyžaduje další ředění ani rekonstituci.

Kabotegravir je určen pouze k intramuskulárnímu podání. Injekci je třeba aplikovat do gluteální oblasti.

Poznámka: Doporučuje se ventrogluteální oblast.



Informace o uchování

• Podmínky uchování jsou uvedeny na obalu.



Chraňte před mrazem.

Příprava injekce

- 1 injekční stříkačka s adaptérem Luer Lock (5 ml)
- 1 aspirační jehla s adaptérem Luer Lock nebo aspirační zařízení (k nasátí suspenze)

Podání injekce

- 1 další jehla s adaptérem Luer Lock (je-li k dispozici, použijte bezpečnostní jehlu) o velikosti 23 G, 1,5 palce

Při výběru vhodné délky injekční jehly zvažte postavu pacienta a řiďte se lékařským úsudkem.

Dále jsou také potřeba

- nesterilní rukavice
- 2 tampóny napuštěné alkoholem
- 1 gázový čtvereček
- vhodná nádoba určená pro ostré předměty

Příprava

1. Zkontrolujte injekční lahvičku

Zkontrolujte datum expirace a přípravek

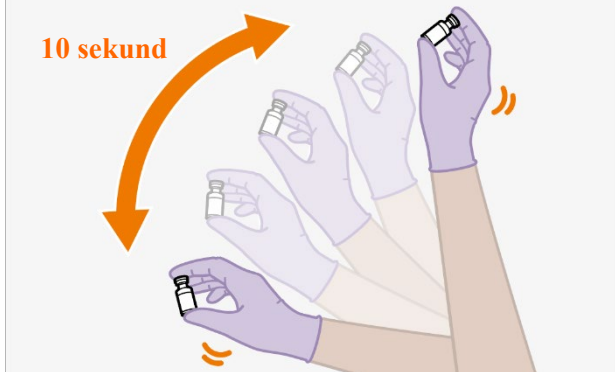


- Zkontrolujte datum expirace.
Nepoužívejte, pokud uplynula doba použitelnosti.
- Zkontrolujte injekční lahvičku. Pokud zpozorujete nečistoty, přípravek nepoužívejte.

Poznámka: Injekční lahvička s kabotegravirem má sklo zabarvené dohněda.

2. Razantně protřepejte

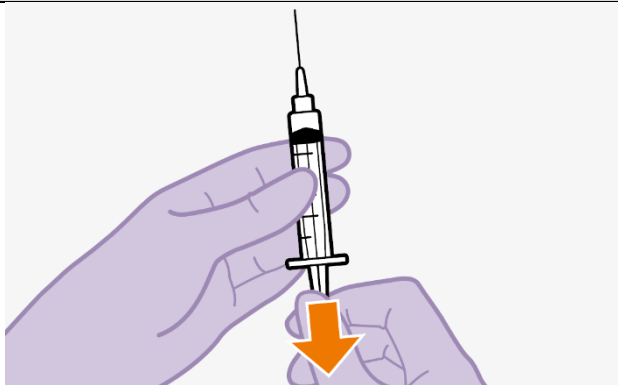
10 sekund



- Injekční lahvičku pevně uchopte a razantně po dobu 10 sekund protřepejte (viz obr.).
- Obrat'te lahvičku dnem vzhůru a zkontrolujte, zda dochází k resuspendaci. Suspenze má mít homogenní vzhled. Pokud suspenze není homogenní, lahvičku znovu protřepejte.
- Je běžné, že se objeví malé vzduchové bubliny.
- Sejměte víčko z injekční lahvičky.
- Otřete pryžovou zátku tampónem s alkoholem.

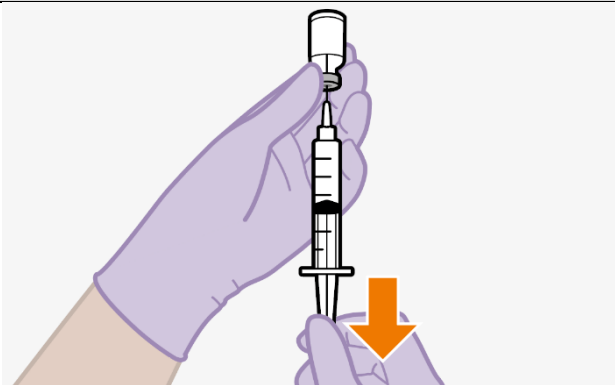
Po otření pryžové zátky **zabraňte** jakémukoli dalšímu kontaktu s ní.

3. Připravte si injekční stříkačku a jehlu



- Pokračujte v přípravě injekce v souladu s místními doporučeními.
- Příklad: Připevněte aspirační jehlu k injekční stříkačce.
- Doporučuje se injikovat injekční stříkačkou do injekční lahvičky 1 ml vzduchu, aby bylo možné nasát požadovaný objem.

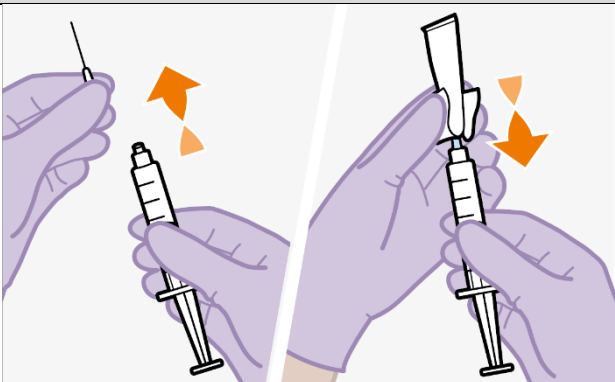
4. Pomalu natáhněte dávku



- Injekční stříkačku a injekční lahvičku obraťte dnem vzhůru a pomalu natáhněte do injekční stříkačky co nejvíce tekutiny. Tekutiny může být více, než je objem dávky.

Poznámka: Zkontrolujte, že suspenze kabotegraviru je homogenní a má bílou až narůžovělou barvu.

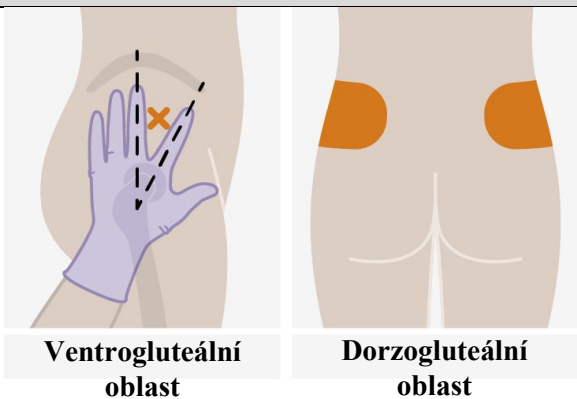
5. Připevněte injekční jehlu



- Obal jehly částečně otevřete, odkryjte základnu jehly.
- Injekční stříkačku držte kolmo vzhůru, pootočením pevně nasad'te stříkačku na jehlu.
- Připevněte injekční jehlu.
- Odstraňte z jehly obal.

Injekční podání

6. Připravte místo vpichu

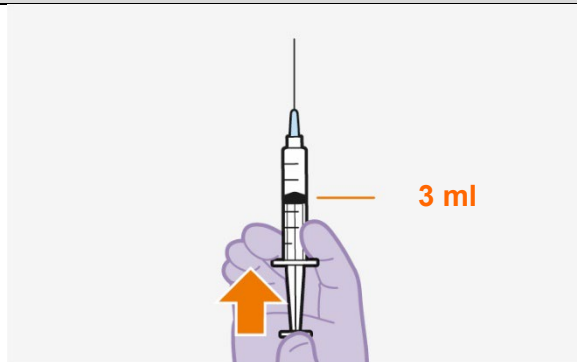


Injekce musí být aplikována do gluteální oblasti. Pro vpich vyberte následující oblast:

- Ventrogluteální oblast (doporučeno)
- Dorzogluteální oblast (horní vnější kvadrant)

Poznámka: Pouze pro intramuskulární podání do gluteální oblasti.
Nepodávejte intravenózně.

7. Odstraňte přebytečnou tekutinu



- Sejměte kryt jehly.
- Injekční stříkačku držte jehlou vzhůru. Zatlačte píst na značku 3 ml dávky, abyste odstranili přebytečnou tekutinu a všechny vzduchové bubliny.

Poznámka: Místo vpichu očistěte tampónem s alkoholem. Než budete pokračovat, nechte kůži na vzduchu oschnout.

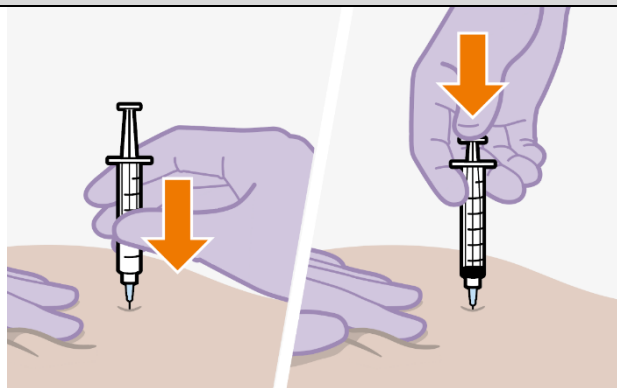
8. Napněte kůži



Pro minimalizaci úniku léčivého přípravku z místa aplikace použijte injekční techniku z-track.

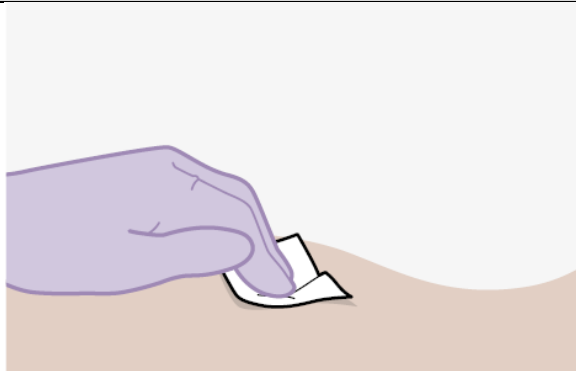
- Pevně uchopte kůži na místě vpichu a tahem ji posuňte zhruba o 2,5 cm.
- V této poloze ji přidržte po dobu provedení injekce.

9. Injikujte dávku



- Zaveďte celou délku jehly, případně dostatečně hluboko, abyste dosáhli svalů.
- Kůži držte stále napnutou a pomalu stlačte píst zcela dolů.
- Ujistěte se, že je stříkačka prázdná.
- Jehlu vytáhněte a okamžitě napnutou kůži uvolněte.

10. Zkontrolujte místo vpichu



- Místo vpichu stlačte gázovým čtverečkem.
 - Pokud se objeví krvácení, je možné použít malé krytí.
 - Zlikvidujte použité jehly, injekční stříkačky a injekční lahvičky v souladu s místními zdravotními a bezpečnostními předpisy.
- ▮ Místo **nemasírujte**.

Otázky a odpovědi

1. Pokud bylo balení uchovááno v chladničce, je bezpečné zahřát injekční lahvičku na pokojovou teplotu rychleji?

Před aplikací injekce vyčkejte alespoň 15 minut, aby léčivý přípravek dosáhl pokojové teploty.

Nejvhodnější je nechat injekční lahvičku ohřát se na pokojovou teplotu přirozeným způsobem. Pokud však potřebujete proces urychlit, je možné ji ohřát v dlani. Teplota injekční lahvičky nesmí přesáhnout 30 °C.

Žádné jiné metody zahřívání nepoužívejte.

2. Jak dlouho je možné léčivý přípravek ponechat v injekční stříkačce?

Nejvhodnější je léčivý přípravek (o pokojové teplotě) podat co nejdříve poté, co byl natažen do injekční stříkačky. Léčivý přípravek může nicméně v injekční stříkačce před podáním zůstat až dvě hodiny.

Pokud léčivý přípravek zůstane v injekční stříkačce déle než dvě hodiny, je třeba naplněnou injekční stříkačku a injekční jehlu zlikvidovat.

3. Proč je třeba do injekční lahvičky injikovat vzduch?

Injikování 1 ml vzduchu do injekční lahvičky usnadňuje natažení dávky do injekční stříkačky.

Bez přítomnosti vzduchu by malé množství tekutiny mohlo nechtěně natéci zpět do injekční lahvičky a v injekční stříkačce by nezůstalo dostačující množství.

4. Proč se doporučuje podání do ventrogluteální oblasti?

Podání do ventrogluteální oblasti, do *m. gluteus medius*, se doporučuje proto, že je v dostatečné vzdálenosti od velkých nervů a cév. Podání je také možné do dorzogluteální oblasti, do *m. gluteus maximus*, pokud mu zdravotnický pracovník dává přednost. Do žádného jiného místa nemá být injekce aplikována.

Příbalová informace: informace pro pacienta

Apretude 30 mg potahované tablety kabotegravir

▼ Tento přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Můžete přispět tím, že nahlásíte jakékoli nežádoucí účinky, které se u Vás vyskytnou. Jak hlásit nežádoucí účinky je popsáno v závěru bodu 4.

Přečtěte si pozorně celou tuto příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Apretude a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Apretude užívat
3. Jak se přípravek Apretude užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Apretude uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Apretude a k čemu se používá

Přípravek Apretude obsahuje léčivou látku kabotegravir. Kabotegravir patří do skupiny antiretrovirových léčiv zvaných inhibitory integrázy (INI).

Přípravek Apretude se užívá k prevenci infekce virem HIV-1 u dospělých a dospívajících s tělesnou hmotností nejméně 35 kg, kteří jsou vystaveni zvýšenému riziku infekce. Tento způsob použití se označuje jako **preexpoziční profylaxe, neboli PrEP** (viz bod 2).

Přípravek se má užívat v kombinaci s bezpečnějšími sexuálními praktikami, např. s použitím kondomu.

Váš lékař Vám může doporučit užívání tablet Apretude předtím, než Vám bude přípravek Apretude poprvé podán v injekci (tzv. *úvodní perorální podání*, viz bod 3).

Pokud je Vám přípravek Apretude podáván v injekcích, ale injekci není možné z nějakého důvodu podat, může Vám lékař namísto toho doporučit užívání přípravku Apretude v tabletách až do doby, kdy Vám opět bude možné injekce podat.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Apretude užívat

Nepoužívejte přípravek Apretude:

- pokud jste **alergický(á)** na kabotegravir nebo kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6),
- pokud jste **HIV pozitivní** nebo nevíte, zda nejste HIV pozitivní. Přípravek Apretude Vám může pomoci snížit riziko nákazy virem HIV, pouze pokud nejste nakažený(á). Před zahájením užívání přípravku Apretude **se musíte nechat otestovat**, abyste si ověřil(a), že jste HIV negativní.

- pokud **užíváte kterýkoli z následujících přípravků**:
 - *karbamazepin, oxkarbazepin, fenytoin, fenobarbital* (přípravky k léčbě epilepsie a prevenci záchvatů křečí).
 - *rifampicin nebo rifapentin* (přípravky k léčbě některých bakteriálních infekcí, např. tuberkulózy).

Tyto léčivé přípravky snižují účinnost přípravku Apretude, neboť snižují jeho hladinu v krvi.

➔ Pokud se domníváte, že se Vás výše uvedené skutečnosti týkají, nebo si nejste jistý(á), **sdělte to svému lékaři**.

Upozornění a opatření

Samotné užívání přípravku Apretude nemusí infekci HIV zabránit.

Infekce HIV se šíří pohlavním stykem s HIV pozitivní osobou nebo přenosem infikované krve. Ačkoli přípravek Apretude snižuje riziko infekce, i při jeho užívání se můžete nakazit virem HIV.

Ke snížení rizika, že se nakazíte virem HIV, je třeba podniknout další opatření:

- **Nechte se otestovat** na další pohlavně přenosné choroby, pokud Vás k tomu Váš lékař vyzve. Tyto infekce usnadňují nákazu virem HIV.
- **Používejte kondom** při orálním nebo penetračním sexuálním styku.
- Nesdílejte ani opakovaně nepoužívejte jehly či jiné injekční a další pomůcky k aplikaci drog.
- Nesdílejte osobní předměty, na nichž mohla ulpět krev či tělesné tekutiny (např. holicí čepelky nebo zubní kartáčky).

Poradte se se svým lékařem o dalších nezbytných opatřeních ke snížení rizika nákazy virem HIV.

Snižte riziko své nákazy virem HIV:

V případě, že se nakazíte virem HIV, existuje riziko vzniku rezistence k tomuto léčivu. To znamená, že by tento lék nezabránil infekci virem HIV. K minimalizaci tohoto rizika a k zabránění infekci virem HIV je důležité, abyste:

- **užíval(a) tablety Apretude každý den**, abyste snížil(a) riziko, jemuž jste vystaven(a), nejen když se domníváte, že jste ohrožen(a) infekcí HIV. Nevynechejte žádnou dávku přípravku Apretude ani nepřestávejte přípravek užívat. Při vynechání dávek se může zvýšit riziko Vaší nákazy virem HIV.
- **se nechával(a) testovat na HIV** dle pokynů Vašeho lékaře. V průběhu užívání přípravku Apretude se musíte nechat pravidelně testovat, abyste si ověřil(a), že jste HIV-1 negativní.
- **okamžitě informoval(a) svého lékaře**, pokud se domníváte, že jste se nakazil(a) virem HIV (můžete dostat onemocnění podobné chřipce). Lékař Vám může nechat provést další testy, aby se ujistil, zda jste stále HIV negativní.

Problémy s játry

Pokud máte problémy s játry, sdělte to svému lékaři. Může být nutné pečlivější sledování. (*Viz také „Méně časté nežádoucí účinky“ v bodě 4*).

Dospívající

Lékař s Vámi před zahájením užívání přípravku Apretude a v jeho průběhu bude mluvit o Vašem duševním zdraví. Pokud máte problémy s duševním zdravím, sdělte to svému lékaři. Může být zapotřebí Vás pečlivě sledovat (*viz také bod 4*).

Alergické reakce

Přípravek Apretude obsahuje kabotegravir, který je inhibítozem integrázy. Inhibitory integrázy včetně kabotegraviru mohou způsobovat závažnou alergickou reakci známou jako *hypersenzitivní reakce*. Je třeba vědět, které důležité známky a příznaky musíte při užívání přípravku Apretude sledovat.

→ **Přečtěte si informace** v bodě 4 „Další možné vedlejší účinky“ této příbalové informace.

Děti a dospívající

Tento přípravek není určen k použití u dětí a dospívajících do 12 let nebo s tělesnou hmotností menší než 35 kg, neboť u této populace nebyl hodnocen.

Další léčivé přípravky a přípravek Apretude

Informujte svého lékaře o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které případně můžete užívat, a to včetně léků dostupných bez lékařského předpisu.

Některé léčivé přípravky mohou ovlivnit účinnost přípravku Apretude nebo přispět k výskytu nežádoucích účinků. Přípravek Apretude může také ovlivnit účinnost jiných léčivých přípravků.

Přípravek **Apretude se nesmí užívat s** některými jinými léčivými přípravky, které mohou ovlivnit jeho účinnost (Viz bod 2, „Nepoužívejte přípravek Apretude“). Patří sem:

- *karbamazepin, oxkarbazepin, fenobarbital, fenytoin* (léky k léčbě epilepsie a prevenci záchvatů křečí).
- *rifampicin nebo rifapentin* (léky k léčbě některých bakteriálních infekcí, např. tuberkulózy).

Sdělte svému lékaři, pokud užíváte:

- **antacida** (léky k léčbě zažívacích potíží a pálení žáhy). Antacida mohou zamezit vstřebání léčivé látky obsažené v přípravku Apretude do organismu. **Tyto přípravky neužívejte 2 hodiny před užitím přípravku Apretude nebo nejméně 4 hodiny po jeho užití.**

→ Pokud takovýto přípravek užíváte, **sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi**. Váš lékař může rozhodnout, že budete potřebovat kontroly navíc.

Těhotenství a kojení

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem dříve, než začnete tento přípravek užívat.

Těhotenství

Podávání přípravku Apretude v průběhu těhotenství se nedoporučuje. Účinky přípravku Apretude na těhotenství nejsou známy. Poraďte se se svým lékařem, pokud byste mohla otěhotnět, plánujete otěhotnět nebo jste otěhotněla. Váš lékař posoudí přínosy pro Vás a rizika pro Vaše dítě spojená se zahájením/pokračováním užívání přípravku Apretude.

Kojení

Není známo, zda složky přípravku Apretude mohou přecházet do mateřského mléka.

Pokud již kojíte nebo o kojení uvažujete, poraďte se se svým lékařem. Váš lékař posoudí přínosy pro Vás a rizika pro Vaše dítě.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Přípravek Apretude může vyvolat závrať a další nežádoucí účinky, které mohou snižovat Vaši pozornost.

→ Pokud si nejste jistý(á), že nejste ovlivněn(a), **neřid'te dopravní prostředky ani neobsluhujte stroje**.

Přípravek Apretude obsahuje laktózu

Pokud Vám lékař sdělil, že nesnášíte některé cukry, poraďte se se svým lékařem, než začnete tento léčivý přípravek užívat.

Přípravek Apretude obsahuje sodík

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

3. Jak se přípravek Apretude užívá

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Před zahájením užívání přípravku Apretude je **nutné testem ověřit, že jste HIV negativní.**

Před zahájením injekčního podávání přípravku Apretude se můžete s lékařem rozhodnout nejprve užívat kabotegravir v tabletách v rámci úvodního perorálního podání.

To umožní lékaři posoudit, zda je vhodné přikročit k podávání injekcí.

Pokud se rozhodnete začít užívat nejprve tablety v rámci úvodního perorálního podání:

- Užívejte jednu 30mg tabletu přípravku Apretude jednou denně přibližně po dobu jednoho měsíce.
- **Po jednom měsíci podávání tablet** máte dostat první injekci v den, kdy užijete poslední tabletu nebo nanejvýše 3 dny poté.
- Poté budete injekci dostávat každé 2 měsíce.

Harmonogram úvodního perorálního podání

Kdy	Jaký léčivý přípravek
1. měsíc	30mg tableta přípravku Apretude jednou denně
Ve 2. a 3. měsíci	600mg injekce přípravku Apretude jednou za měsíc
Od 5. měsíce	600mg injekce přípravku Apretude každé dva měsíce

Pokud Vám není možné podat injekci přípravku Apretude, může Vám lékař doporučit namísto toho užívání přípravku Apretude v tabletách až do doby, kdy Vám opět bude možné injekce podat.

Jak užívat tablety

Tablety přípravku Apretude se polykají s malým množstvím vody. Mohou se užívat s jídlem nebo nalačno.

Neužívejte antacida (léky k léčbě zažívacích potíží a pálení žáhy) během 2 hodin před užitím tablety přípravku Apretude nebo alespoň 4 hodiny po jejím užití, protože tyto léky mohou zamezit vstřebání tablet přípravku Apretude do organismu a snížit jeho účinnost.

Jestliže jste užil(a) více přípravku Apretude, než jste měl(a)

Pokud jste užil(a) příliš mnoho tablet přípravku Apretude, **kontaktujte svého lékaře nebo lékárníka a poraďte se s nimi**, budete ošetřen(a) podle potřeby. Pokud je to možné, ukažte jim lahvičku přípravku Apretude.

Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek Apretude

Pokud si opomenutí uvědomíte do 12 hodin od doby, kdy obvykle přípravek Apretude užíváte, užijte zapomenutou tabletu co nejdříve. Pokud si opomenutí uvědomíte po uplynutí 12 hodin, dávku vynechte a další dávku užijte jako obvykle.

Nezdvojnásobujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou tabletu.

Pokud zvracíte v době kratší než 4 hodiny po užití přípravku Apretude, užijte další tabletu. Pokud zvracíte v době delší než 4 hodiny po užití přípravku Apretude, neužívejte další tabletu až do další plánované dávky.

Bez doporučení lékaře neukončujete užívání přípravku Apretude

Užívejte Apretude tak dlouho, jak Vám doporučí lékař. Nepřestávejte lék užívat, pokud Vám to lékař nedoporučí.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Alergické reakce

Přípravek Apretude obsahuje kabotegravir, který je inhibitorem integrázy. Inhibitory integrázy včetně kabotegraviru mohou způsobovat závažnou alergickou reakci známou jako reakce z přecitlivělosti.

Pokud se u Vás objeví kterýkoli z následujících příznaků:

- kožní vyrážka
- vysoká tělesná teplota (*horečka*)
- nedostatek energie (*únava*)
- otok, v některých případech v obličeji nebo ústech (*angioedém*), způsobující dýchací potíže
- bolest svalů nebo kloubů

➔ **okamžitě vyhledejte lékaře.** Lékař může rozhodnout o vyšetření jater, ledvin nebo krve a může Vám nařídit vysazení přípravku Apretude.

Velmi časté nežádoucí účinky

(mohou postihnout více než 1 z 10 osob)

- bolest hlavy
- průjem
- pocit horka
- změny funkce jater (zvýšení hodnot aminotransferáz) zjištěné v krevních testech

Časté nežádoucí účinky

(mohou postihnout až 1 z 10 osob)

- deprese
- úzkost
- abnormální sny
- problémy se spánkem (nespavost)
- závrať
- pocit na zvracení
- zvracení
- bolest břicha
- nadýmání

- vyrážka
- bolest svalů
- nedostatek energie (únava)
- celkový pocit nemoci (malátnost)

Méně časté nežádoucí účinky

(mohou postihnout až 1 ze 100 osob)

- pokus o sebevraždu a sebevražedné myšlenky (zejména u jedinců, kteří v minulosti měli deprese nebo trpěli poruchami duševního zdraví)
- alergická reakce (přecitlivělost)
- kopřivka
- otok (angioedém), v některých případech v obličeji nebo ústech, způsobující dýchací potíže
- spavost
- zvýšení tělesné hmotnosti
- poškození jater. Znamky mohou zahrnovat zežloutnutí kůže a očního bělma, ztrátu chuti k jídlu, svědění, citlivost žaludku, světle zbarvenou stolicí nebo nezvykle tmavou moč.
- zvýšení hodnot bilirubinu v krvi, rozkladného produktu červených krvinek, zjištěné v krevních testech.

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, **sdělte to svému lékaři nebo zdravotní sestře**. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci.

Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím národního **systemu hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Apretude uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na štítku lahvičky a krabičky za EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní teplotní podmínky uchování.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Apretude obsahuje

Léčivou látkou je kabotegravir. Jedna tableta obsahuje 30 mg kabotegraviru.

Další složky:

Jádro tablety

Monohydrát laktózy

Mikrokrytalická celulóza (E 460)

Hypromelóza (E 464)

Sodná sůl karboxymethylškrobu

Magnesium-stearát

Potahová vrstva tablety

Hypromelóza (E 464)

Oxid titaničitý (E 171)

Makrogol (E 1521)

Jak přípravek Apretude vypadá a co obsahuje toto balení

Potahované tablety Apretude jsou bílé, oválné potahované tablety s vyraženým „SV CTV“ na jedné straně.

Potahované tablety jsou v lahvičkách uzavřených dětským bezpečnostním uzávěrem.

Jedna lahvička obsahuje 30 potahovaných tablet.

Držitel rozhodnutí o registraci

ViiV Healthcare BV

Van Asch van Wijckstraat 55H

3811 LP Amersfoort

Nizozemsko

Výrobce

Glaxo Wellcome S.A.

Avenida De Extremadura 3

Aranda De Duero

Burgos

09400

Španělsko

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

België/Belgique/Belgien

ViiV Healthcare srl/bv

Tél/Tel: + 32 (0) 10 85 65 00

Lietuva

ViiV Healthcare BV

Tel: + 370 80000334

България

ViiV Healthcare BV

Тел.: + 359 80018205

Luxembourg/Luxemburg

ViiV Healthcare srl/bv

Belgique/Belgien

Tél/Tel: + 32 (0) 10 85 65 00

Česká republika

GlaxoSmithKline, s.r.o.

Tel: + 420 222 001 111

cz.info@gsk.com

Magyarország

ViiV Healthcare BV

Tel.: + 36 80088309

Danmark

GlaxoSmithKline Pharma A/S

Tlf: + 45 36 35 91 00

dk-info@gsk.com

Malta

ViiV Healthcare BV

Tel: + 356 80065004

Deutschland

ViiV Healthcare GmbH

Tel.: + 49 (0)89 203 0038-10

viiv.med.info@viivhealthcare.com

Nederland

ViiV Healthcare BV

Tel: + 31 (0) 33 2081199

Eesti

ViiV Healthcare BV
Tel: + 372 8002640

Ελλάδα

GlaxoSmithKline Μονοπρόσωπη Α.Ε.Β.Ε.
Τηλ: + 30 210 68 82 100

España

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

France

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

Hrvatska

ViiV Healthcare BV
Tel: + 385 800787089

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κόπος

ViiV Healthcare BV Τηλ: + 357 80070017

Latvija

ViiV Healthcare BV
Tel: + 371 80205045

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00

Österreich

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

Polska

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

Portugal

VIIHVIV HEALTHCARE, UNIPessoal, LDA
Tel: + 351 21 094 08 01
viiiv.fi.pt@viivhealthcare.com

România

ViiV Healthcare BV
Tel: + 40 800672524

Slovenija

ViiV Healthcare BV
Tel: + 386 80688869

Slovenská republika

ViiV Healthcare BV
Tel: + 421 800500589

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Tato příbalová informace byla naposledy revidována {MM/RRRR}.

Další zdroje informací

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