

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

400 mg

Vocabria 400 mg injekční suspenze s prodlouženým uvolňováním

600 mg

Vocabria 600 mg injekční suspenze s prodlouženým uvolňováním

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

400 mg

Jedna injekční lahvička obsahuje 400 mg kabotegraviru ve 2 ml.

600 mg

Jedna injekční lahvička obsahuje 600 mg kabotegraviru ve 3 ml.

Pomocná látka se známým účinkem

400 mg

Jedna injekční lahvička obsahuje 40 mg polysorbátu 20 (E 432) ve 2 ml.

600 mg

Jedna injekční lahvička obsahuje 60 mg polysorbátu 20 (E 432) ve 3 ml.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční suspenze s prodlouženým uvolňováním.

Bílá až světle růžová suspenze.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Injekce přípravku Vocabria je v kombinaci s injekcí rilpivirinu indikována k léčbě infekce virem lidské imunodeficiency typu 1 (HIV-1) u dospělých a dospívajících (od 12 let a s tělesnou hmotností nejméně 35 kg), u nichž bylo dosaženo virové suprese (HIV-1 RNA < 50 kopií/ml), podstupujících stabilní antiretrovirovou léčbu bez průkazu stávající či předchozí virové rezistence na léčiva třídy nenukleosidových inhibitorů reverzní transkriptázy (NNRTI) a inhibitorů integrázy (INI) a v minulosti u nich nedošlo při léčbě těmito léčivy k virologickému selhání (viz body 4.2, 4.4 a 5.1).

4.2 Dávkování a způsob podání

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

Injekce musí podávat zdravotnický pracovník.

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

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

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

Lékař a pacient se mohou rozhodnout pro úvodní perorální léčbu kabotegravirem ve formě tablet k vyhodnocení snášenlivosti kabotegraviru před zahájením podání injekcí kabotegraviru (viz tabulka 1) nebo mohou přistoupit přímo k podání injekcí kabotegraviru (měsíční dávkovací schéma viz tabulka 2 a tabulka 3 pro dvouměsíční dávkovací schéma).

Dávkování

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

Perorální úvodní léčba

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

Tabulka 1 Dávkovací schéma pro perorální úvodní léčbu

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

^a viz tabulka 2 pro měsíční dávkovací schéma a tabulka 3 pro dvouměsíční dávkovací schéma.

Dávkování v měsíčních intervalech

Úvodní injekce (600 mg, odpovídá dávce 3 ml)

V poslední den stávající antiretrovirové léčby nebo úvodní perorální léčby se doporučuje úvodní injekční dávka přípravku Vocabria formou jedné 600mg intramuskulární injekce. Injekce přípravku Vocabria a rilpivirinu musí být obě podány v průběhu jedné návštěvy lékaře, každá do různého místa gluteálního svalu.

Následné injekce (400 mg, odpovídá dávce 2 ml)

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

Tabulka 2 Doporučené měsíční dávkovací schéma intramuskulárního podání

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

*Dávkování ve dvouměsíčních intervalech**Úvodní injekce v odstupu jednoho měsíce (600 mg)*

V poslední den stávající antiretrovirové léčby nebo úvodní perorální léčby se doporučuje úvodní injekční dávka přípravku Vocabria formou jedné 600mg intramuskulární injekce.

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

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

Následné injekce v odstupu dvou měsíců (600 mg)

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

Tabulka 3 Doporučené dvouměsíční dávkovací schéma intramuskulárního podání

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

Doporučené dávkování při přechodu z měsíčního na dvouměsíční interval aplikace injekcí

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

Doporučené dávkování při přechodu z dvouměsíčního na měsíční interval aplikace injekcí

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

Vynechané dávky

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

Vynechání měsíční injekční dávky

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

První dávka perorálního režimu má být podána jeden měsíc (+/-7 dní) po poslední injekční dávce přípravku Vocabria a rilpivirinu. Injekční podávání má být znovu zahájeno v den ukončení perorálního režimu dle doporučení v tabulce 4.

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

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

Vynechání dvouměsíční injekční dávky

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

První dávka perorálního režimu má být podána dva měsíce (+/-7 dní) po poslední injekční dávce kabotegraviru a rilpivirinu. Injekční podávání má být znovu zahájeno v den ukončení perorálního režimu dle doporučení v tabulce 5.

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

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

Starší pacienti

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

Porucha funkce ledvin

U pacientů s lehkou (clearance kreatininu ≥ 60 až < 90 ml/min), středně těžkou (clearance kreatininu ≥ 30 až < 60 ml/min) nebo těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu ≥ 15 až < 30 ml/min, kteří nejsou na dialýze [viz bod 5.2]) není nutná úprava dávky. Podávání kabotegraviru nebylo zkoumáno u pacientů v terminálním stádiu selhání ledvin léčených renální substituční terapií. Protože se kabotegravir váže z více než 99 % na bílkoviny, nepředpokládá se, že by dialýza expozici kabotegraviru ovlivnila. Pokud pacient podstupuje léčbu renální substituční terapií, je kabotegravir nutné používat s opatrností.

Porucha funkce jater

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

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku Vocabria u dětí mladších 12 let a dospívajících s tělesnou hmotností nižší než 35 kg nebyly dosud stanoveny. Nejsou dostupné žádné údaje.

Způsob podání

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

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

Injekce přípravku Vocabria je třeba vždy podávat společně s injekcí rilpivirinu. Pořadí podání injekcí není důležité.

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

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

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

4.3 Kontraindikace

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

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

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Riziko rezistence po vysazení léčby

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

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

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

Dlouhodobé účinky injekce přípravku Vocabria

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

Výchozí faktory spojené s virologickým selháním

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

Závažné kožní reakce (SCAR)

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

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

Hypersenzitivní reakce

V souvislosti s inhibitory integrázy, včetně kabotegraviru, byly hlášeny hypersenzitivní reakce. Tyto reakce byly charakterizovány vyrážkou, konstitučními nálezy a v některých případech také dysfunkcí tělesných orgánů včetně poškození jater. Pokud se objeví známky nebo příznaky hypersenzitivity (mj. včetně závažných vyrážek nebo vyrážek provázených horečkou, celkové malátnosti, únavy, bolesti svalů nebo kloubů, vzniku puchýřů, orálních lézí, konjunktivitidy, otoku obličeje, hepatitidy, eozinofilie nebo angioedému), je nutno léčbu přípravkem Vocabria či jiným podezřelým léčivým přípravkem okamžitě vysadit. Je nutno sledovat klinický stav pacienta včetně hladin jaterních aminotransferáz a zahájit odpovídající léčbu (viz body 4.2 /Dlouhodobé účinky injekce přípravku Vocabria, 4.8 a 5.1).

Hepatotoxicita

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

Souběžná infekce HBV/HCV

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

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

Interakce s léčivými přípravky

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

Nedoporučuje se souběžné podávání injekcí přípravku Vocabria s rifabutinem (viz bod 4.5).

Syndrom imunitní reaktivace

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

Oportunní infekce

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

Pomocné látky

Tento léčivý přípravek obsahuje polysorbát 20 (viz bod 2), který může způsobit alergické reakce.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

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

Účinky dalších léčivých přípravků na farmakokinetiku kabotegraviru

Kabotegravir je primárně metabolizován uridindifosfátglukuronosyltransferázou (UGT) 1A1 a v menší míře UGT1A9. Lze předpokládat, že léčivé přípravky, které jsou silnými induktory UGT1A1 nebo UGT1A9, způsobí snížení plazmatických koncentrací kabotegraviru, což povede ke ztrátě účinnosti přípravku (viz bod 4.3 a tabulka 6 níže). U pomalých metabolizátorů UGT1A1, kteří představují maximální klinickou inhibici UGT1A1, vzrostly průměrné hodnoty AUC, C_{max} a C_{tau} perorálně podávaného kabotegraviru až 1,5násobně. Dopad inhibitoru UGT1A1 může být o něco výraznější, avšak vzhledem k bezpečnostním rozpětím kabotegraviru se neočekává, že by toto zvýšení bylo klinicky významné. V případě přítomnosti inhibitorů UGT1A1 (např. atazanaviru, erlotinibu, sorafenibu) se proto nedoporučují úpravy dávkování přípravku Vocabria.

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

Účinek kabotegraviru na farmakokinetiku jiných léčivých přípravků

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

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

Podání injekcí přípravku Vocabria a rilpivirinu je určeno k léčbě infekce HIV-1 jako kompletní léčebný režim a nemá tedy být kombinováno s dalšími antiretrovirovými léčivými přípravky k léčbě infekce HIV. Následující informace o lékových interakcích s dalšími antiretrovirovými léčivými přípravky se uvádějí pro případy, kdy je po vysazení injekcí přípravku Vocabria a rilpivirinu třeba nasadit alternativní antivirovou léčbu (viz bod 4.4). Na základě profilu lékových interakcí získaného *in vitro* a v klinických podmínkách se neočekává, že by kabotegravir způsoboval změnu koncentrací dalších antiretrovirových včetně inhibitorů proteázy, nukleosidových inhibitorů reverzní transkriptázy (NRTI), nenukleosidových inhibitorů reverzní transkriptázy (NNRTI), inhibitorů integrázy, inhibitorů vstupu nebo ibalizumabu.

S kabotegravirem k injekčnímu podání nebyly provedeny žádné studie lékových interakcí. Údaje o lékových interakcích v tabulce 6 vycházejí ze studií kabotegraviru k perorálnímu podání (nárůst je označen „↑“, pokles „↓“, beze změny „↔“, oblast pod křivkou koncentrace v čase „AUC“, maximální zaznamenaná koncentrace „ C_{max} “, koncentrace na konci dávkovacího intervalu „ C_{r} “).

Tabulka 6 Lékové interakce

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

Léčivé přípravky podle terapeutických oblastí	Interakce Geometrický průměr změn (%)	Doporučení týkající se souběžného podávání
<i>Antimykobakteriální látky</i>		
Rifampicin	Kabotegravir ↓ AUC ↓ 59 % C _{max} ↓ 6 %	Rifampicin významně snížil plazmatickou koncentraci kabotegraviru, což pravděpodobně způsobí ztrátu terapeutického účinku. Doporučené dávkování pro souběžné podávání přípravku Vocabria s rifampicinem nebylo stanoveno a souběžné podávání přípravku Vocabria s rifampicinem je kontraindikováno (viz bod 4.3).
Rifapentin	Kabotegravir ↓	Rifapentin může významně snížit plazmatickou koncentraci kabotegraviru. Jeho souběžné podávání je kontraindikováno (viz bod 4.3).
Rifabutin	Kabotegravir ↓ AUC ↓ 21 % C _{max} ↓ 17 % C _τ ↓ 26 %	Rifabutin může snížit plazmatickou koncentraci kabotegraviru. Souběžnému použití je třeba se vyhnout.
<i>Perorální kontraceptiva</i>		
Ethinylestradiol (EE) a levonorgestrel (LNG)	EE ↔ AUC ↑ 2 % C _{max} ↓ 8 % C _τ ↔ 0 % LNG ↔ AUC ↑ 12 % C _{max} ↑ 5 % C _τ ↑ 7 %	Kabotegravir v klinicky relevantní míře významně nezměnil plazmatické koncentrace etinylestradiolu a levonorgestrelu. Při souběžném podání perorálních kontraceptiv s přípravkem Vocabria není nutná úprava dávky perorálních kontraceptiv.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

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

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

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

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

Kojení

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

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

Fertilita

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

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

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

4.8 Nežádoucí účinky

Shrnutí bezpečnostního profilu

Mezi nejčastěji hlášené nežádoucí účinky patřily reakce v místě vpichu, bolest hlavy a pyrexie⁵. V souvislosti s léčbou kabotegravirem byly hlášeny případy závažných kožních reakcí, včetně SJS a TEN (viz bod 4.4).

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

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

Tabulka 7 Tabulkový přehled nežádoucích účinků¹

Třída orgánových systémů dle MedDRA (SOC)	Frekvence výskytu	Nežádoucí účinky u lékového režimu Vocabria + rilpivirin
Poruchy imunitního systému	Méně časté	Hypersenzitivita*
Psychiatrické poruchy	Časté	Deprese Úzkost Abnormální sny Insomnie
	Méně časté	Sebevražedný pokus, sebevražedné myšlenky (zejména u pacientů s psychiatrickým onemocněním v anamnéze)
Poruchy nervového systému	Velmi časté	Bolest hlavy
	Časté	Závrať
	Méně časté	Somnolence Vazovagální reakce (po podání injekce)
Gastrointestinální poruchy	Časté	Nauzea Zvracení Bolest břicha ² Flatulence Průjem
Poruchy jater a žlučových cest	Méně časté	Hepatotoxicita
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Časté	Vyrážka ³
	Méně časté	Urtikarie* Angioedém*
	Velmi vzácné	Stevensův-Johnsonův syndrom*, toxická epidermální nekrolýza*
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň	Časté	Myalgie

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

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

² Bolest břicha zahrnuje následující skupinu preferovaných pojmů MedDRA: bolest břicha, bolest v horní polovině břicha.

³ Vyrážka zahrnuje následující seskupené preferované pojmy MedDRA: vyrážka, erytematózní vyrážka, generalizovaná vyrážka, makulózní vyrážka, makulopapulózní vyrážka, morbiliformní vyrážka, papulózní vyrážka, svědivá vyrážka.

⁴ Vzácně může vést k dočasným poruchám chůze.

⁵ Pyrexie zahrnuje následující skupinu preferovaných pojmů MedDRA: pocit horka, zvýšená tělesná teplota. Většina případů pyrexie byla hlášena během jednoho týdne od podání injekcí.

* Viz bod 4.4.

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

Popis vybraných nežádoucích účinků

Lokální reakce v místě vpichu (RMV)

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

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

Zvýšení tělesné hmotnosti

Ve 48. týdnu vykazovaly subjekty ve studiích FLAIR a ATLAS, kterým byla podávána kombinace přípravku Vocabria + rilpivirin, medián zvýšení tělesné hmotnosti 1,5 kg, přičemž u subjektů pokračujících v dosavadní antiretrovirové léčbě dosahoval tento přírůstek 1 kg (souhrnná analýza). Ve studiích FLAIR a ATLAS jednotlivě dosahoval medián zvýšení tělesné hmotnosti v ramenech Vocabria + rilpivirin 1,3 kg, resp. 1,8 kg, oproti 1,5 kg, resp. 0,3 kg v ramenech pokračujících v dosavadní antiretrovirové léčbě.

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

Změny v laboratorních biochemických vyšetřeních

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

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

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

Pediatrická populace

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

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

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

4.9 Předávkování

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

Je známo, že kabotegravir se v plazmě silně váže na proteiny, proto je nepravděpodobné, že by při odstraňování léčivého přípravku z těla pomohla dialýza. Při léčbě předávkování injekcí přípravku Vocabria je nutno přihlídnout k prodloužené expozici přípravku v injekční formě.

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

Antivirová účinnost v kombinaci s jinými léčivými přípravky

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

Rezistence in vitro

Izoláty divokého typu HIV-1 a účinnost proti rezistentním kmenům: Během 112denního pasážování kmene IIB 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 [FC] 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, resp. 12násobnému snížení citlivosti na kabotegravir. Zatímco u mutace N155H nedošlo ke změně citlivosti na kabotegravir, mutace N155H/Q148R vedla k 61násobnému snížení citlivosti na kabotegravir. Mezi další vícenásobné mutace, které vedly k násobné změně (FC) mezi 5 a 10, patří: T66K/L74M (FC = 6,3), G140S/Q148K (FC = 5,6), G140S/Q148H (FC = 6,1) a E92Q/N155H (FC = 5,3).

Rezistence in vivo

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

selhání pozorovány také při výchozí analýze HIV-1 DNA v PBMC. V sedmém případě potvrzeného virologického selhání (FLAIR) nebyla pacientovi injekce vůbec podána.

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

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

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

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

Klinická účinnost a bezpečnost

Dospělí

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

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

V rámci studie FLAIR byla 629 subjektům infikovaným HIV-1, které doposud nebyly léčeny antiretroviroty, podávána po dobu 20 týdnů léčba na bázi INSTI obsahující dolutegravir (buď se jednalo o kombinaci dolutegravir/abakavir/lamivudin, nebo, v případě HLA-B*5701 pozitivních subjektů, dolutegravir + 2 další NRTI). Virologicky suprimované subjekty (HIV-1 RNA < 50 kopií/ml, n = 566) poté byly randomizovány (1:1) do skupiny, již byla podávána léčba sestávající z kombinace kabotegraviru + rilpivirinu, a do skupiny, jež byla ponechána v dosavadním léčebném antiretrovirovém režimu. U subjektů randomizovaných do skupiny, již byla podávána léčba sestávající

z kombinace kabotegravir + rilpivirin, byla léčba zahájena perorální úvodní léčbou jednou 30mg tabletou kabotegraviru a jednou 25mg tabletou rilpivirinu denně po dobu alespoň 4 týdnů s následnou léčbou injekcemi kabotegraviru (1. měsíc: 600mg injekce, od 2. měsíce: 400mg injekce) a injekcemi rilpivirinu (1. měsíc: 900mg injekce, od 2. měsíce: 600mg injekce) každý měsíc po dobu dalších 44 týdnů. Tato studie byla prodloužena na 96 týdnů.

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

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

Souhrnné údaje

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

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

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

Primární cílový parametr a další výsledky studií FLAIR a ATLAS ve 48. týdnu, včetně výsledků dle klíčových výchozích faktorů, jsou uvedeny v tabulkách 8 a 9.

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

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

* Upraveno dle výchozích stratifikačních faktorů.

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

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

Tabulka 9 Podíl subjektů s HIV-1 RNA v plazmě ve 48. týdnu na úrovni $\geq$ 50 kopií/ml dle klíčových výchozích faktorů (Snapshot analýza)

Výchozí faktory		Souhrnné údaje ze studií FLAIR a ATLAS	
		kabotegravir + RPV N = 591 n/N (%)	Dosavadní ART N = 591 n/N (%)
Výchozí počet CD4+ (buněk/mm³)	< 350	0/42	2/54 (3,7)
	$\geq$ 350 až < 500	5/120 (4,2)	0/117
	$\geq$ 500	6/429 (1,4)	8/420 (1,9)
Pohlaví	Muži	6/429 (1,4)	9/423 (2,1)
	Ženy	5/162 (3,1)	1/168 (0,6)
Rasa	Bílá	9/430 (2,1)	7/408 (1,7)
	Černé rasy/Afroameričané	2/109 (1,8)	3/133 (2,3)
	Asijci/ostatní	0/52	0/48
BMI	< 30 kg/m ²	6/491 (1,2)	8/488 (1,6)

Výchozí faktory		Souhrnné údaje ze studií FLAIR a ATLAS	
		kabotegravir + RPV N = 591 n/N (%)	Dosavadní ART N = 591 n/N (%)
	≥ 30 kg/m ²	5/100 (5,0)	2/103 (1,9)
Věk (v letech)	< 50	9/492 (1,8)	8/466 (1,7)
	≥ 50	2/99 (2,0)	2/125 (1,6)
Výchozí antivirová léčba při randomizaci	PI	1/51 (2,0)	0/54
	INI	6/385 (1,6)	9/382 (2,4)
	NNRTI	4/155 (2,6)	1/155 (0,6)

BMI = index tělesné hmotnosti

PI = inhibitor proteázy

INI = inhibitor integrázy

NNRTI = nenukleosidové inhibitory reverzní transkriptázy

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

96. týden studie FLAIR

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

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

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

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

Dávkování ve dvouměsíčním intervalu

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

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

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

měsících) a rilpivirinu (900mg injekce v 1., 2., 4. měsíci a poté vždy po dvou měsících) podstupovaly léčbu dalších 44 týdnů. Před randomizací dostávalo léčbu kabotegavirem + rilpivirinem po dobu 0 týdnů 63 % subjektů, po dobu 1 až 24 týdnů 13 % subjektů a po dobu > 24 týdnů 24 % subjektů.

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

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

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

Tabulka 10 Virologické výsledky randomizované léčby ve studii ATLAS-2M ve 48. týdnu (Snapshot analýza)

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

* Upraveno dle výchozích stratifikačních faktorů.

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

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

Tabulka 11 Podíl subjektů s HIV-1 RNA v plazmě ve 48. týdnu na úrovni ≥ 50 kopií/ml dle klíčových výchozích faktorů (Snapshot analýza)

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

Základní faktory		Počet subjektů s HIV-1 RNA ≥ 50 kopií/ml/celkový počet hodnocených (%)	
		Dávkování ve dvouměsíčním intervalu (po 8 týdnech)	Dávkování v měsíčním intervalu (po 4 týdnech)
	≥ 500	7/391 (1,8)	4/407 (1,0)
Pohlaví	Muži	4/385 (1,0)	5/380 (1,3)
	Ženy	5/137 (3,5)	0/143
Rasa	Bílá	5/370 (1,4)	5/393 (1,3)
	Jiné než bílé rasy	4/152 (2,6)	0/130
	Černé rasy/Afroameričané	4/101 (4,0)	0/90
	Jiní než černé rasy/jiní než Afroameričané	5/421 (1,2)	5/421 (1,2)
BMI	< 30 kg/m ²	3/409 (0,7)	3/425 (0,7)
	≥ 30 kg/m ²	6/113 (5,3)	2/98 (2,0)
Věk (v letech)	< 35	4/137 (2,9)	1/145 (0,7)
	35 až < 50	3/242 (1,2)	2/239 (0,8)
	≥ 50	2/143 (1,4)	2/139 (1,4)
Předchozí expozice CAB/RPV	Žádná	5/327 (1,5)	5/327 (1,5)
	1–24 týdnů	3/69 (4,3)	0/68
	> 24 týdnů	1/126 (0,8)	0/128

BMI = index tělesné hmotnosti

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

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

Výsledky účinnosti v 152. týdnu jsou konzistentní s výsledky pro primární cílový parametr v 48. týdnu a v 96. týdnu. Podávání injekcí kabotegraviru + rilpivirinu každé 2 měsíce je noninferiorní k podávání

kabotegraviru a rilpivirinu každý měsíc. V analýze všech zařazených pacientů byl podíl subjektů s HIV-1 RNA v plazmě ≥ 50 kopií/ml v 152. týdnu při podávání kabotegraviru + rilpivirinu každé 2 měsíce ($n = 522$) a při podávání kabotegraviru + rilpivirinu každý měsíc ($n = 523$) 2,7 % resp. 1,0 % (upravený léčebný rozdíl mezi podáváním kabotegraviru + rilpivirinu každé 2 měsíce a každý měsíc [1,7; 95% CI: 0,1; 3,3]). V analýze všech zařazených pacientů byl podíl subjektů s HIV-1 RNA v plazmě < 50 kopií/ml v 152. týdnu při podávání kabotegraviru + rilpivirinu každé 2 měsíce a při podávání kabotegraviru + rilpivirinu každý měsíc 87 %, resp. 86 % (upravený léčebný rozdíl mezi podáváním kabotegraviru + rilpivirinu každé 2 měsíce a každý měsíc [1,5; 95% CI: -2,6; 5,6]).

Post-hoc analýzy

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

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

Tabulka 12 Virologické výsledky podle přítomnosti klíčových výchozích faktorů souvisejících s rezistentními mutacemi k rilpivirinu, podtypem A6/A1 a BMI ≥ 30 kg/m²

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

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

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

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

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

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

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

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

Perorální přemostění jinou ART

V retrospektivní analýze souhrnných dat ze 3 klinických studií (FLAIR, ATLAS-2M a LATTE-2/studie 200056) bylo zahrnuto 29 subjektů, které během léčby dlouhodobě působícími intramuskulárními injekcemi kabotegraviru a rilpivirinu dostávaly pro perorální přemostění jinou ART

než kabotegravir plus rilpivirin (alternativní perorální přemostění) po střední dobu 59 dní (25. a 75. percentil 53 – 135). Medián věku subjektů byl 32 let, 14 % tvořily ženy, 31 % subjektů bylo jiné než bílé rasy, 97 % dostalo pro alternativní perorální přemostění režim založený na inhibitoru integrázy (INI), 41 % dostalo jako součást režimu pro alternativní perorální přemostění NNRTI (včetně rilpivirinu v 11 z 12 případů) a 62 % dostalo NRTI. Tři subjekty ukončily účast ve studii během nebo krátce po perorálním přemostění z důvodů nesouvisejících s bezpečností. U většiny subjektů (≥ 96 %) se zachovala virologická suprese (HIV-1 RNA v plazmě < 50 kopií/ml). V období alternativního perorálního přemostění a v období následujícím po alternativním perorálním přemostění (až do 2 podání injekcí kabotegraviru plus rilpivirinu po perorálním přemostění) nebyly pozorovány žádné případy potvrzeného virologického selhání (HIV-1 RNA v plazmě ≥ 200 kopií/ml).

Pediatrická populace

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

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

Na začátku byl medián věku účastníků 15,0 let; medián tělesné hmotnosti byl 48,5 kg (rozmezí: 35,2; 100,9), medián BMI byl 19,5 kg/m² (rozmezí: 16,0; 34,3); 51,4 % byly ženy; 98,6 % účastníků nebylo bílé rasy a 4 účastníci měli počet buněk CD4+ nižší než 350 buněk na mm³.

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

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

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Dospělí

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

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

a podávání pokračujících intramuskulárních injekcí v intervalu jednou za dva měsíce u dospělých účastníků

Fáze dávkování	Režim dávkování	Geometrický průměr (5., 95. percentil) ^a		
		AUC _(0-tau) ^b (μg*h/ml)	C _{max} (μg/ml)	C _{tau} (μg/ml)
Perorální úvodní léčba ^c	30 mg jednou denně	145 (93,5; 224)	8,0 (5,3; 11,9)	4,6 (2,8; 7,5)
Úvodní injekce ^d	Úvodní dávka 600 mg i.m.	1 591 (714; 3 245)	8,0 (5,3; 11,9)	1,5 (0,65; 2,9)
Měsíční injekce ^e	400 mg i.m. jednou měsíčně	2 415 (1 494; 3 645)	4,2 (2,5; 6,5)	2,8 (1,7; 4,6)
Injekce každé dva měsíce ^e	600 mg i.m. jednou za 2 měsíce	3 764 (2 431; 5 857)	4,0 (2,3; 6,8)	1,6 (0,8; 3,0)

^a Hodnoty farmakokinetických (FK) parametrů byly založeny na individuálních post-hoc odhadech s využitím farmakokinetického modelu populace pacientů zařazených do studií FLAIR a ATLAS s jednoměsíčním režimem a studie ATLAS-2M s dvouměsíčním režimem.

^b tau je dávkovací interval: 24 hodin pro perorální podání; 1 měsíc pro měsíční a 2 měsíce pro dvouměsíční i.m. injekce injekční suspenze s prodlouženým uvolňováním.

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

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

^e Hodnoty farmakokinetických parametrů týkající se injekcí podávaných jednou a dvakrát za měsíc vyjadřují údaje ze 48. týdne.

Absorpce

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

Distribuce

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

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

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

16 (94 %) subjektů. Ve stejném časovém okamžiku byly počty HIV-1 RNA v plazmě ($n = 18$) < 50 kopií/ml u 100 % a < 2 kopií/ml u 12 z 18 (66,7 %) subjektů.

In vitro nebyl kabotegravir substrátem polypeptidu transportujícího organické anionty (OATP) 1B1, OATP2B1, OATP1B3 ani 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 člověka je kabotegravir primárně eliminován metabolismem; vylučování nezměněného kabotegraviru ledvinami je nízké (< 1 % dávky). Z celkové perorální dávky je 47 % kabotegraviru vyloučeno v nezměněné podobě stolicí. Není známo, zda jde zcela nebo zčásti o nevstřebané léčivo, nebo biliární exkreci glukoronidového konjugátu, který ve střevě může dále degradovat a vytvořit mateřskou sloučeninu. Přítomnost kabotegraviru byla zaznamenána i ve vzorcích žluči z dvanáctníku. V některých, nikoli však všech, vzorcích žluči z dvanáctníku byl rovněž zaznamenán glukoronidový metabolit. Dvacet sedm procent celkové perorální dávky je vyloučeno močí, primárně ve formě glukoronidového metabolitu (75 % radioaktivity moči, 20 % celkové dávky).

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

Eliminace

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

Linearita/nelinearita

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

Polymorfismus

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

Zvláštní skupiny pacientů

Pohlaví

Populační farmakokinetické analýzy nezjistily žádný klinicky významný vliv pohlaví na expozici kabotegraviru, proto není v závislosti na pohlaví nutná úprava dávkování.

Rasa

Populační farmakokinetické analýzy nezjistily žádný klinicky významný vliv rasy na expozici kabotegraviru, proto není v závislosti na rase nutná úprava dávkování.

Index tělesné hmotnosti (BMI)

Populační farmakokinetické analýzy nezjistily žádný klinicky významný vliv BMI na expozici kabotegraviru, proto není v závislosti na BMI nutná úprava dávkování.

Starší pacienti

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

Porucha funkce ledvin

Nebyly pozorovány klinicky významné farmakokinetické rozdíly mezi subjekty s těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu ≥ 15 až < 30 ml/min, kteří nejsou na dialýze) a odpovídajícími zdravými subjekty. U pacientů s lehkou, středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce ledvin (nikoli na dialýze) není nutná úprava dávky. U pacientů na dialýze nebyl kabotegravir hodnocen.

Porucha funkce jater

Nebyly pozorovány klinicky významné farmakokinetické rozdíly mezi subjekty se středně těžkou poruchou funkce jater a odpovídajícími zdravými subjekty. U pacientů s lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce jater (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.

Pediatrická populace

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

Tabulka 14 Farmakokinetické parametry po perorálním podání kabotegraviru jednou denně a podání úvodní injekce, podávání pokračujících injekcí jednou měsíčně a podávání pokračujících intramuskulárních injekcí v intervalu jednou za dva měsíce dospívajícím účastníkům ve věku 12 až méně než 18 let (s tělesnou hmotností ≥ 35 kg)

Fáze dávkování	Režim dávkování	Geometrický průměr (5., 95. percentil) ^a		
		AUC _(0-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	203 (136; 320)	11 (7,4; 16,6)	6,4 (4,2; 10,5)
Úvodní injekce ^d	600 mg i.m. úvodní dávka	2085 (1056; 4259)	11 (7,4; 16,6)	1,9 (0,80; 3,7)
Injekce každý měsíc ^e	400 mg i.m. jednou za měsíc	3416 (2303, 5109)	5.7 (3.8; 8.9)	4.2 (2.7; 6.5)
Injekce každé dva měsíce ^e	600 mg i.m. jednou za dva měsíce	5184 (3511; 7677)	5,1 (3,1; 8,2)	2,5 (1,3; 4,2)

^a Hodnoty farmakokinetických (FK) parametrů byly založeny na individuálních post-hoc odhadech z populačních FK modelů, jak v populaci dospívajících infikovaných HIV-1 (n=147) o tělesné hmotnosti 35,2–98,5 kg, tak v populaci dospívajících neinfikovaných HIV (n=62) o tělesné hmotnosti 39,9–167 kg.

^b tau je dávkovací interval: 24 hodin pro perorální podání; 1 měsíc pro úvodní injekci a měsíční i.m. injekce, 2 měsíce pro dvoutříměsíční i.m. injekce injekční suspenze s prodlouženým uvolňováním.

^c Hodnoty farmakokinetických parametrů u úvodního perorálního podání vyjadřují ustálený stav.

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

^e Hodnoty farmakokinetických parametrů vyjadřují ustálený stav.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Karcinogenita a mutagenita

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

Studie reprodukční toxicity

U potkanů, kterým byl kabotegravir podáván perorálně v dávkách až 1 000 mg/kg/den (více než 20násobek expozice u člověka při maximální doporučené dávce), nebyly pozorovány žádné účinky na samčí ani samičí fertilitu.

Ve studiích embryofetálního vývoje nebyly zaznamenány nežádoucí vývojové výsledky po perorálním podávání kabotegraviru březím králíků až do maternální toxické dávky 2 000 mg/kg/den (0,66násobek expozice u člověka při maximální doporučené dávce pro člověka) nebo březím potkaním samicím v dávkách až do 1 000 mg/kg/den (> 30násobek expozice u člověka při maximální doporučené dávce pro člověka). U potkanů byly při dávce 1 000 mg/kg/den pozorovány změny růstu plodu (snížená tělesná hmotnost). Ve studiích provedených na březích potkaních samicích bylo zaznamenáno, že kabotegravir prochází placentou a může být detekován v tkáni plodu.

V prenatalních a postnatalních studiích (PPN) na potkanech kabotegravir při dávce 1 000 mg/kg/den (více než 30násobek expozice u člověka při maximální doporučené dávce pro člověka) opakovaně vedl k opožděnému nástupu porodu a zvýšenému počtu narození mrtvého plodu a neonatální mortalitě. Při nižší dávce 5 mg/kg/den (cca 10násobek expozice u člověka při maximální doporučené dávce pro člověka) k opožděným porodům nebo neonatální mortalitě v souvislosti s kabotegravirem nedocházelo. Porod císařským řezem neměl ve studiích na králících a potkanech vliv na přežití plodů. S ohledem na velikost expozice je relevance u člověka 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 dávkách až 1 000 mg/kg/den, resp. 500 mg/kg/den zaznamenány žádné nežádoucí účinky spojené s léčivým přípravkem.

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

Během tříměsíční studie na potkanech, kterým byl kabotegravir podáván měsíčně podkožní injekcí (dávka až 100 mg/kg), měsíčně intramuskulární injekcí (dávka až 75 mg/kg) nebo týdně subkutánní injekcí (dávka 100 mg/kg), nebyly zaznamenány nežádoucí účinky ani žádná toxicita u nových cílových orgánů (při více než 30násobku expozice u člověka při maximální doporučené dávce pro člověka ve výši 400 mg intramuskulárně).

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

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

6.2 Inkompatibility

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

6.3 Doba použitelnosti

Neotevřená lahvička

3 roky

Doba použitelnosti suspenze v injekční stříkačce

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

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Neotevřená lahvička

Chraňte před mrazem.

Suspenze v injekční stříkačce

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

6.5 Druh obalu a obsah balení

400 mg (2ml injekční lahvička)

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

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

600 mg (3ml injekční stříkačka)

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

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

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

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

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

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

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

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 17. 12. 2020
Datum posledního prodloužení registrace:

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <https://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

Vocabria 30 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

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

Pomocná látka se známým účinkem

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

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

Tablety přípravku Vocabria jsou v kombinaci s tabletami rilpivirinu indikovány ke krátkodobé léčbě infekce virem lidské imunodeficiency typu 1 (HIV-1) u dospělých a dospívajících (od 12 let a s tělesnou hmotností nejméně 35 kg), u nichž bylo dosaženo virové suprese (HIV-1 RNA < 50 kopií/ml), podstupujících stabilní antiretrovirovou léčbu bez průkazu stávající či předchozí virové rezistence na léčiva třídy nenukleosidových inhibitorů reverzní transkriptázy (NNRTI) a inhibitorů integrázy (INI) a v minulosti u nich nedošlo při léčbě těmito léčivy k virologickému selhání (viz body 4.2, 4.4 a 5.1), za následujícím účelem:

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

4.2 Dávkování a způsob podání

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

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

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

Lékař a pacient se mohou rozhodnout pro úvodní perorální léčbu kabotegravirem ve formě tablet k vyhodnocení snášenlivosti kabotegraviru před zahájením podání injekcí kabotegraviru (viz tabulka 1) nebo mohou přistoupit přímo k podání injekcí kabotegraviru (viz SmPC pro kabotegravir injekce).

Dávkování

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

Perorální úvodní léčba

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

Tabulka 1 Doporučené dávkovací schéma

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

Perorální dávka za vynechané injekce kabotegraviru

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

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

Vynechané dávky

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

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

Starší pacienti

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

Porucha funkce ledvin

U pacientů s lehkou (clearance kreatininu ≥ 60 až < 90 ml/min), středně těžkou (clearance kreatininu ≥ 30 až < 60 ml/min) nebo těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu ≥ 15 až < 30 ml/min, kteří nejsou na dialýze [viz bod 5.2]) není nutná úprava dávky. Podávání kabotegraviru nebylo zkoumáno u pacientů v terminálním stádiu selhání ledvin léčených renální substituční terapií. Protože

se kabotegravir váže z více než 99 % na bílkoviny, nepředpokládá se, že by dialýza expozici kabotegraviru ovlivnila. Pokud pacient podstupuje léčbu renální substituční terapií, je kabotegravir nutné používat s opatrností.

Porucha funkce jater

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

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku Vocabria u dětí mladších 12 let a dospívajících s tělesnou hmotností nižší než 35 kg nebyly dosud stanoveny. Údaje nejsou k dispozici.

Způsob podání

Perorální podání.

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

4.3 Kontraindikace

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

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

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Výchozí faktory spojené s virologickým selháním

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

Závažné kožní reakce (SCAR)

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

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

Hypersenzitivní reakce

V souvislosti s inhibitory integrázy, včetně kabotegraviru, byly hlášeny hypersenzitivní reakce. Tyto reakce byly charakterizovány vyrážkou, konstitučními nálezy a v některých případech také dysfunkcí tělesných orgánů včetně poškození jater. Pokud se objeví známky nebo příznaky hypersenzitivity (mj. včetně těžkých vyrážek nebo vyrážek provázených horečkou, celkové malátnosti, únavy, bolesti svalů nebo kloubů, vzniku puchýřů, orálních lézí, konjunktivitidy, otoku obličeje, hepatitidy, eozinofilie nebo angioedému), je nutno léčbu přípravkem Vocabria či jiným podezřelým léčivým přípravkem okamžitě vysadit. Je nutno sledovat klinický stav pacienta včetně hladin jaterních aminotransferáz a zahájit odpovídající léčbu (viz body 4.2, 4.8 a 5.1).

Hepatotoxicita

U omezeného počtu pacientů, kterým byl přípravek Vocabria podáván, s anamnézou onemocnění jater i bez ní, byl hlášen výskyt hepatotoxicity (viz bod 4.8). V klinických studiích pomohla úvodní perorální léčba identifikovat pacienty s rizikem hepatotoxicity.

Doporučuje se monitorovat výsledky jaterních testů a v případě podezření na hepatotoxicitu je nutno léčbu přípravkem Vocabria vysadit.

Souběžná infekce HBV/HCV

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

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

Interakce s léčivými přípravky

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

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

Syndrom imunitní reaktivace

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

Oportunní infekce

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

Pomocné látky

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

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

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

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

Účinky dalších léčivých přípravků na farmakokinetiku kabotegraviru

Kabotegravir je primárně metabolizován uridindifosfátglukuronosyltransferázou (UGT) 1A1 a v menší míře UGT1A9. Lze předpokládat, že léčivé přípravky, které jsou silnými induktory UGT1A1 nebo UGT1A9, způsobí snížení plazmatických koncentrací kabotegraviru, což povede ke ztrátě účinnosti přípravku (viz bod 4.3 a tabulka 2 níže). U pomalých metabolizátorů UGT1A1, kteří představují maximální klinickou inhibici UGT1A1, vzrostly průměrné hodnoty AUC, $C_{\max}$ a C_{τ} perorálně podávaného kabotegraviru až 1,5násobně. Dopad inhibitoru UGT1A1 může být o něco výraznější, avšak vzhledem k bezpečnostním rozpětím kabotegraviru se neočekává, že by toto zvýšení bylo klinicky významné. V případě přítomnosti inhibitorů UGT1A1 (např. atazanaviru, erlotinibu, sorafenibu) se proto nedoporučují úpravy dávkování přípravku Vocabria.

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

Účinek kabotegraviru na farmakokinetiku jiných léčivých přípravků

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

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

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

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

Tabulka 2 Lékové interakce

Léčivé přípravky podle terapeutických oblastí	Interakce Geometrický průměr změn (%)	Doporučení týkající se souběžného podávání
<i>Antivirové léčivé přípravky proti HIV-1</i>		
NNRTI: Etravirin	Kabotegravir ↔ AUC ↑ 1 % $C_{\max}$ ↑ 4 % C_{τ} ↔ 0 %	Etravirin významně nezměnil plazmatickou koncentraci kabotegraviru. Není nutné upravovat dávkování tablet přípravku Vocabria.

Léčivé přípravky podle terapeutických oblastí	Interakce Geometrický průměr změn (%)	Doporučení týkající se souběžného podávání
NNRTI: Rilpivirin	Kabotegravir ↔ AUC ↑ 12 % C _{max} ↑ 5 % Cτ ↑ 14 % Rilpivirin ↔ AUC ↓ 1 % C _{max} ↓ 4 % Cτ ↓ 8 %	Rilpivirin významně nezměnil plazmatickou koncentraci kabotegraviru. Při souběžném podávání tablet přípravku Vocabria s rilpivirinem není nutná úprava dávky.
<i>Antikonvulziva</i>		
Karbamazepin Oxkarbazepin Fenytoin Fenobarbital	Kabotegravir ↓	Metabolické induktory mohou významně snížit plazmatické koncentrace kabotegraviru. Jejich souběžné podávání je kontraindikováno (viz bod 4.3).
<i>Antacida</i>		
Antacida (např. obsahující kationty hořčíku, hliníku nebo vápníku)	Kabotegravir ↓	Souběžné podávání antacid může potenciálně snížit absorpci perorálně podávaného kabotegraviru a nebylo zkoumáno. Antacida obsahující polyvalentní kationty se doporučuje podávat nejméně 2 hodiny před perorálním užitím přípravku Vocabria nebo 4 hodiny po něm (viz bod 4.4).
<i>Antimykobakteriální látky</i>		
Rifampicin	Kabotegravir ↓ AUC ↓ 59 % C _{max} ↓ 6 %	Rifampicin významně snížil plazmatickou koncentraci kabotegraviru, což pravděpodobně způsobí ztrátu terapeutického účinku. Doporučené dávkování pro souběžné podávání přípravku Vocabria s rifampicinem nebylo stanoveno a souběžné podávání přípravku Vocabria s rifampicinem je kontraindikováno (viz bod 4.3).
Rifapentin	Kabotegravir ↓	Rifapentin může významně snížit plazmatické koncentrace kabotegraviru. Jeho souběžné podávání je kontraindikováno (viz bod 4.3).
Rifabutin	Kabotegravir ↓ AUC ↓ 21 % C _{max} ↓ 17 % Cτ ↓ 26 %	Rifabutin významně nezměnil plazmatickou koncentraci kabotegraviru. Úprava dávkování není nutná. Před zahájením perorální léčby kabotegravirem je nutno seznámit se s informacemi o předepisování injekcí přípravku kabotegravir týkajícími se souběžného používání s rifabutinem.
<i>Perorální kontraceptiva</i>		
Ethinylestradiol (EE) a levonorgestrel (LNG)	EE ↔ AUC ↑ 2 % C _{max} ↓ 8 % Cτ ↔ 0 % LNG ↔ AUC ↑ 12 % C _{max} ↑ 5 % Cτ ↑ 7 %	Kabotegravir v klinicky relevantní míře významně nezměnil plazmatické koncentrace etinylestradiolu a levonorgestrelu. Při souběžném podání perorálních kontraceptiv s přípravkem Vocabria tablety není nutná úprava dávkování perorálních kontraceptiv.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

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

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

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

Kojení

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

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

Fertilita

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

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

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

4.8 Nežádoucí účinky

Shrnutí bezpečnostního profilu

Mezi nejčastěji hlášené nežádoucí účinky patřily bolest hlavy a pyrexie⁴. V souvislosti s léčbou kabotegravirem byly hlášeny případy závažných kožních reakcí, včetně SJS a TEN (viz bod 4.4).

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

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

Tabulka 3 Tabulkový přehled nežádoucích účinků¹

Třída orgánových systémů dle MedDRA (SOC)	Frekvence výskytu	Nežádoucí účinky u lékového režimu Vocabria + rilpivirin
Poruchy imunitního systému	Méně časté	Hypersenzitivita*

Třída orgánových systémů dle MedDRA (SOC)	Frekvence výskytu	Nežádoucí účinky u lékového režimu Vocabria + rilpivirin
Psychiatrické poruchy	Časté	Deprese Úzkost Abnormální sny Insomnie
	Méně časté	Sebevražedný pokus, sebevražedné myšlenky (zejména u pacientů s psychiatrickým onemocněním v anamnéze)
Poruchy nervového systému	Velmi časté	Bolest hlavy
	Časté	Závrať
	Méně časté	Somnolence
Gastrointestinální poruchy	Časté	Nauzea Zvracení Bolest břicha ² Flatulence Průjem
Poruchy jater a žlučových cest	Méně časté	Hepatotoxicita
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Časté	Vyrážka ³
	Méně časté	Urtikarie* Angioedém*
	Velmi vzácné	Stevensův-Johnsonův syndrom*, toxická epidermální nekrolýza*
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň	Časté	Myalgie
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Velmi časté	Pyrexie ⁴
	Časté	Únava Astenie Malátnost
Vyšetření	Časté	Zvýšení tělesné hmotnosti
	Méně časté	Zvýšená hladina aminotransferáz Zvýšená hladina bilirubinu v krvi

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

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

³ Vyrážka zahrnuje následující skupinu preferovaných pojmů MedDRA: vyrážka, erytematózní vyrážka, generalizovaná vyrážka, makulózní vyrážka, makulopapulózní vyrážka, morbiliformní vyrážka, papulózní vyrážka, svědivá vyrážka.

⁴ Pyrexie zahrnuje následující skupinu preferovaných pojmů MedDRA: pocit horka, zvýšená tělesná teplota.

* Viz bod 4.4.

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

Popis vybraných nežádoucích účinků

Zvýšení tělesné hmotnosti

Ve 48. týdnu vykazovaly subjekty ve studiích FLAIR a ATLAS, kterým byla podávána kombinace přípravku Vocabria + rilpivirin, medián zvýšení tělesné hmotnosti 1,5 kg, přičemž u subjektů pokračujících v dosavadní antiretrovirové léčbě dosahoval tento přírůstek 1 kg (souhrnná analýza). Ve studiích FLAIR a ATLAS jednotlivě, dosahoval medián zvýšení tělesné hmotnosti v ramenech přípravku Vocabria + rilpivirin 1,3 kg, resp. 1,8 kg, oproti 1,5 kg, resp. 0,3 kg v ramenech pokračujících v dosavadní antiretrovirové léčbě.

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

Změny v laboratorních biochemických vyšetřeních

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

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

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

Pediatrická populace

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

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

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

4.9 Předávkování

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

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

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 retroviróvé deoxyribonukleové kyseliny (DNA), což je důležité pro replikační cyklus HIV.

Farmakodynamické účinky

Antivirová účinnost v buněčných kulturách

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

Antivirová účinnost v kombinaci s jinými antivirotiky

Žádná léčiva s vlastní anti-HIV aktivitou neměla antagonistický účinek na antiretrovirovou účinnost kabotegraviru (*in vitro* hodnocení byla prováděna v kombinaci s rilpivirinem, lamivudinem, tenofoviem a emtricitabinem).

Rezistence in vitro

Izoláty divokého typu HIV-1 a účinnost proti rezistentním kmenům: Během 112denního pasážování kmene IIB nebyly při aplikaci kabotegraviru pozorovány viry s více než 10násobným nárůstem hodnoty 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 [FC] 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, resp. 12násobnému snížení citlivosti na kabotegravir. Zatímco u mutace N155H nedošlo ke změně citlivosti na kabotegravir, mutace N155H/Q148R vedla k 61násobnému snížení citlivosti na kabotegravir. Mezi další vícenásobné mutace, které vedly k násobné změně (FC) mezi 5 a 10, patří: T66K/L74M (FC = 6,3), G140S/Q148K (FC = 5,6), G140S/Q148H (FC = 6,1) a E92Q/N155H (FC = 5,3).

Rezistence in vivo

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

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

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

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

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

U subjektů s podáním po 4 týdnech se hodnoty násobné změny pohybovaly v rozmezí 1,8 a 4,6 pro kabotegravir; 1,0 a 1,4 pro dolutegravir a 1,1 a 1,5 pro biktegravir.

Klinická účinnost a bezpečnost

Dospělí

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

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

V rámci studie FLAIR byla 629 subjektům infikovaným HIV-1, které doposud nebyly léčeny antiretrovirovými, podávána po dobu 20 týdnů léčba na bázi INSTI obsahující dolutegravir (buď se jednalo o kombinaci dolutegravir/abakavir/lamivudin, nebo, v případě HLA-B*5701 pozitivních subjektů, dolutegravir + 2 další NRTI). Virologicky suprimované subjekty (HIV-1 RNA < 50 kopií/ml, n = 566) poté byly randomizovány (1:1) do skupiny, již byla podávána léčba sestávající z kombinace kabotegraviru + rilpivirinu, a do skupiny, jež byla ponechána v dosavadním léčebném antiretrovirovém režimu. U subjektů randomizovaných do skupiny, již byla podávána léčba sestávající z kombinace kabotegravir + rilpivirin, byla léčba zahájena perorální úvodní léčbou jednou 30mg tabletou kabotegraviru a jednou 25mg tabletou rilpivirinu denně po dobu alespoň 4 týdnů s následnou léčbou injekcemi kabotegraviru (1. měsíc: 600mg injekce, od 2. měsíce: 400mg injekce) a injekcemi rilpivirinu (1. měsíc: 900mg injekce, od 2. měsíce: 600mg injekce) každý měsíc po dobu dalších 44 týdnů. Tato studie byla prodloužena na 96 týdnů.

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

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

Souhrnné údaje

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

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

V souhrnné analýze dvou pivotních studií byla ve 48. týdnu léčba kombinací kabotegravir + rilpivirin noninferiorní ve srovnání s léčbou dosavadním antiretrovirovým režimem, pokud jde o podíl subjektů vykazujících HIV-1 RNA v plazmě na úrovni ≥ 50 kopií/ml (1,9 % a 1,7 %). Upravený léčebný rozdíl zjištěný v rámci souhrnné analýzy mezi skupinou užívající kabotegraviru + rilpivirin a skupinou

s dosavadním antiretrovirovým režimem (0,2; 95% CI: -1,4; 1,7) splnil kritérium noninferiority (horní mez 95% CI pod úrovní 4 %).

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

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

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

* Upraveno dle výchozích stratifikačních faktorů.

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

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

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

Výchozí faktory		Souhrnné údaje ze studií FLAIR a ATLAS	
		kabotegravir + RPV N = 591 n/N (%)	Dosavadní ART N = 591 n/N (%)
Výchozí počet CD4+ (buněk/mm³)	< 350	0/42	2/54 (3,7)
	≥ 350 až < 500	5/120 (4,2)	0/117
	≥ 500	6/429 (1,4)	8/420 (1,9)
Pohlaví	Muži	6/429 (1,4)	9/423 (2,1)
	Ženy	5/162 (3,1)	1/168 (0,6)

Výchozí faktory		Souhrnné údaje ze studií FLAIR a ATLAS	
		kabotegravir + RPV N = 591 n/N (%)	Dosavadní ART N = 591 n/N (%)
Rasa	Bílá	9/430 (2,1)	7/408 (1,7)
	Černé rasy/Afroameričané	2/109 (1,8)	3/133 (2,3)
	Asijci/ostatní	0/52	0/48
BMI	< 30 kg/m ²	6/491 (1,2)	8/488 (1,6)
	≥ 30 kg/m ²	5/100 (5,0)	2/103 (1,9)
Věk (v letech)	< 50	9/492 (1,8)	8/466 (1,7)
	≥ 50	2/99 (2,0)	2/125 (1,6)
Výchozí antivirová léčba při randomizaci	PI	1/51 (2,0)	0/54
	INI	6/385 (1,6)	9/382 (2,4)
	NNRTI	4/155 (2,6)	1/155 (0,6)

BMI = index tělesné hmotnosti

PI = inhibitor proteázy

INI = inhibitor integrázy

NNRTI = nenukleosidové inhibitory reverzní transkriptázy

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

96. týden studie FLAIR

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

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

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

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

Dávkování ve dvouměsíčním intervalu

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

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

V rámci studie ATLAS-2M bylo randomizováno (1:1) 1 045 virologicky suprimovaných subjektů infikovaných HIV-1 se zkušeností s antiretrovirovou léčbou, přičemž jedna skupina podstoupila léčbu injekcí kabotegraviru + rilpivirinu aplikovanou každé dva měsíce a druhá jednou měsíčně. Subjektům,

jež dosud nepodstupovaly léčbu kabotegravir/rilpivirin, byla podána úvodní perorální léčba sestávající z jedné 30mg tablety kabotegraviru + jedné 25mg tablety rilpivirinu denně po dobu alespoň 4 týdnů. Subjekty randomizované k měsíčnímu intervalu podávání injekcí kabotegraviru (1. měsíc: 600mg injekce, od 2. měsíce: 400mg injekce) a rilpivirinu (1. měsíc: 900mg injekce, od 2. měsíce: 600mg injekce) podstupovaly léčbu dalších 44 týdnů. Subjekty randomizované k dvoutříměsíčnímu intervalu podávání injekcí kabotegraviru (600mg injekce v 1., 2., 4. měsíci a poté vždy po dvou měsících) a rilpivirinu (900mg injekce v 1., 2., 4. měsíci a poté vždy po dvou měsících) podstupovaly léčbu dalších 44 týdnů. Před randomizací dostávalo léčbu kabotegravirem + rilpivirinem po dobu 0 týdnů 63 % subjektů, po dobu 1 až 24 týdnů 13 % subjektů a po dobu > 24 týdnů 24 % subjektů.

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

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

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

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

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

* Upraveno dle výchozích stratifikačních faktorů.

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

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

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

Základní faktory		Počet subjektů s HIV-1 RNA ≥ 50 kopií/ml/celkový počet hodnocených (%)	
		Dávkování ve dvouměsíčním intervalu (po 8 týdnech)	Dávkování v měsíčním intervalu (po 4 týdnech)
Výchozí hodnota CD4+ T-lymfocytů (buněk/mm ³)	< 350	1/35 (2,9)	1/27 (3,7)
	350 až < 500	1/96 (1,0)	0/89
	≥ 500	7/391 (1,8)	4/407 (1,0)
Pohlaví	Muži	4/385 (1,0)	5/380 (1,3)
	Ženy	5/137 (3,5)	0/143
Rasa	Bílá	5/370 (1,4)	5/393 (1,3)
	Jiné než bílé rasy	4/152 (2,6)	0/130
	Černé rasy/Afroameričané	4/101 (4,0)	0/90
	Jiní než černé rasy/jiní než Afroameričané	5/421 (1,2)	5/421 (1,2)
BMI	< 30 kg/m ²	3/409 (0,7)	3/425 (0,7)
	≥ 30 kg/m ²	6/113 (5,3)	2/98 (2,0)
Věk (v letech)	< 35	4/137 (2,9)	1/145 (0,7)
	35 až < 50	3/242 (1,2)	2/239 (0,8)
	≥ 50	2/143 (1,4)	2/139 (1,4)
Předchozí expozice CAB/RPV	Žádná	5/327 (1,5)	5/327 (1,5)
	1–24 týdnů	3/69 (4,3)	0/68
	> 24 týdnů	1/126 (0,8)	0/128

BMI = index tělesné hmotnosti

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

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

v 96. týdnu s HIV-1 RNA v plazmě < 50 kopií/ml při podávání kabotegraviru + rilpivirinu každé 2 měsíce a při podávání kabotegraviru + rilpivirinu každý měsíc byl 91 %, resp. 90,2 % (upravený léčebný rozdíl mezi podáváním kabotegraviru + rilpivirinu každé 2 měsíce a každý měsíc [0,8; 95% CI: -2,8; 4,3]).

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

Post-hoc analýzy

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

U pacientů s nejméně dvěma z těchto rizikových faktorů byl podíl subjektů s potvrzeným virologickým selháním vyšší, než u pacientů s žádným nebo jedním rizikovým faktorem; virologické selhání bylo zaznamenáno u 6 z 24 pacientů [25,0 %, 95% CI (9,8 %; 46,7 %)] léčených režimem

s dvouměsíčním intervalem podávání a u 5 z 33 pacientů [15,2 %, 95% CI (5,1 %, 31,9 %) léčených režimem s měsíčním intervalem podávání.

Perorální přemostění jinou ART

V retrospektivní analýze souhrnných dat ze 3 klinických studií (FLAIR, ATLAS-2M a LATTE-2/studie 200056) bylo zahrnuto 29 subjektů, které během léčby dlouhodobě působícími intramuskulárními injekcemi kabotegraviru a rilpivirinu dostávaly pro perorální přemostění jinou ART než kabotegravir plus rilpivirin (alternativní perorální přemostění) po střední dobu 59 dní (25. a 75. percentil 53 – 135). Medián věku subjektů byl 32 let, 14 % tvořily ženy, 31 % subjektů bylo jiné než bílé rasy, 97 % dostalo pro alternativní perorální přemostění režim založený na inhibitoru integrázy (INI), 41 % dostalo jako součást režimu pro alternativní perorální přemostění NNRTI (včetně rilpivirinu v 11 z 12 případů) a 62 % dostalo NRTI. Tři subjekty ukončily účast ve studii během nebo krátce po perorálním přemostění z důvodů nesouvisejících s bezpečností. U většiny subjektů (≥ 96 %) se zachovala virologická suprese (HIV-1 RNA v plazmě < 50 kopií/ml). V období alternativního perorálního přemostění a v období následujícím po alternativním perorálním přemostění (až do 2 podání injekcí kabotegraviru plus rilpivirinu po perorálním přemostění) nebyly pozorovány žádné případy potvrzeného virologického selhání (HIV-1 RNA v plazmě ≥ 200 kopií/ml).

Pediatrická populace

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

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

Na začátku byl medián věku účastníků 15,0 let, medián tělesné hmotnosti byl 48,5 kg (rozmezí: 35,2; 100,9), medián BMI byl 19,5 kg/m² (rozmezí: 16,0; 34,3); 51,4 % byly ženy; 98,6 % účastníků nebylo bílé rasy a 4 účastníci měli počet buněk CD4+ nižší než 350 buněk na mm³.

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

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

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Dospělí

Farmakokinetika kabotegraviru je obdobná u zdravých i HIV infikovaných subjektů.

Farmakokinetická variabilita kabotegraviru je střední. Ve studiích fáze I u zdravých subjektů se pohybovaly hodnoty CVb% mezi subjekty u AUC, C_{max} a C_{tau} od 26 do 34 % ve studiích se zdravými subjekty a od 28 až 56 % se studiích se subjekty infikovanými HIV-1. Variabilita u jedné osoby (CVw%) je nižší než variabilita mezi různými jedinci.

Tabulka 9 Farmakokinetické parametry po perorální léčbě kabotegavirem jednou denně u dospělých účastníků

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

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

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

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

Absorpce

Při perorálním podání je kabotegavir rychle absorbován se středním t_{max} 3 hodiny po podání tablety. Při dávkování jednou denně je ustáleného farmakokinetického stavu dosaženo do sedmi dnů. Kabotegavir se může užívat s jídlem nebo nalačno. Jídlo míru absorpce kabotegaviru zvyšovalo. Biologická dostupnost kabotegaviru nezávisí na složení jídla: jídla s vysokým obsahem tuku zvyšovala AUC_(0-∞) kabotegaviru o 14 % a zvyšovala C_{max} o 14 % ve srovnání se stavem na lačno. Tato zvýšení nejsou klinicky významná. Absolutní biologická dostupnost kabotegaviru nebyla stanovena.

Distribuce

Dle údajů získaných *in vitro* se kabotegavir silně váže (> 99 %) na proteiny v lidské plazmě. Po podání perorálních tablet byl průměrný zdánlivý distribuční objem (V_z/F) v plazmě 12,3 l. U člověka byl odhadovaný distribuční objem kabotegaviru 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 kabotegaviru do extracelulárního prostoru.

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

Kabotegavir je přítomen v mozkomíšním moku. U subjektů infikovaných HIV léčených injekcí kabotegaviru + injekcí rilpivirinu dosahoval poměr koncentrace kabotegaviru v mozkomíšním moku ke koncentraci v plazmě [medián (rozmezí)] (n = 16) 0,003 (rozmezí: 0,002 až 0,004) týden po dlouhodobě účinné injekci kabotegaviru v ustáleném stavu (dávkování po 4 týdnech nebo dávkování po 8 týdnech). V souladu s koncentracemi kabotegaviru v mozkomíšním moku v průběhu léčby byly počty HIV-1 RNA v mozkomíšním moku (n = 16) < 50 kopií/ml u 100 % a < 2 kopií/ml u 15 ze 16 (94 %) subjektů. Ve stejném časovém okamžiku byly počty HIV-1 RNA v plazmě (n = 18) < 50 kopií/ml u 100 % a < 2 kopií/ml u 12 z 18 (66,7 %) subjektů.

In vitro nebyl kabotegavir substrátem polypeptidu transportujícího organické anionty (OATP) 1B1, OATP2B1, OATP1B3 ani transportéru organických kationtů (OCT1).

Biotransformace

Kabotegavir je primárně metabolizován UGT1A1 a v menší míře UGT1A9. Kabotegavir je převažující cirkulující složkou v plazmě, kde představuje > 90 % celkového radioaktivního uhlíku. Po perorálním podání u člověka je kabotegavir primárně eliminován metabolismem; vylučování nezměněného kabotegaviru ledvinami je nízké (< 1 % dávky). Z celkové perorální dávky je 47 % kabotegaviru vyloučeno v nezměněné podobě stolicí. Není známo, zda jde zcela nebo zčásti o nevstřebané léčivo, nebo biliární exkreci glukoronidového konjugátu, který ve střevě může dále degradovat a vytvořit mateřskou sloučeninu. Přítomnost kabotegaviru byla zaznamenána i ve vzorcích žluči z dvanáctníku. V některých, nikoli však všech, vzorcích žluči z dvanáctníku byl rovněž

zaznamenán glukoronidový metabolit. Dvacet sedm procent celkové perorální dávky je vyloučeno močí, primárně ve formě glukoronidového metabolitu (75 % radioaktivity moči, 20 % celkové dávky).

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

Eliminace

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

Polymorfismus

V metaanalýze hodnocení u zdravých subjektů a subjektů infikovaných HIV bylo u subjektů s genotypy UGT1A1 ukazujícími na pomalý metabolismus kabotegraviru ve srovnání se subjekty s genotypy spojenými s normálním metabolismem prostřednictvím UGT1A1 zaznamenáno zvýšení hodnot AUC, C_{max} a C_{tau} kabotegraviru za ustáleného stavu na 1,3násobek a 1,5násobek. Tyto rozdíly nejsou považovány za klinicky významné. U subjektů s polymorfismem UGT1A1 není nutná úprava dávkování.

Zvláštní skupiny pacientů

Pohlaví

Populační farmakokinetické analýzy nezjistily žádný klinicky významný vliv pohlaví na expozici kabotegraviru, proto není v závislosti na pohlaví nutná úprava dávkování.

Rasa

Populační farmakokinetické analýzy nezjistily žádný klinicky významný vliv rasy na expozici kabotegraviru, proto není v závislosti na rase nutná úprava dávkování.

Index tělesné hmotnosti (BMI)

Populační farmakokinetické analýzy nezjistily žádný klinicky významný vliv BMI na expozici kabotegraviru, proto není v závislosti na BMI nutná úprava dávkování.

Starší pacienti

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

Porucha funkce ledvin

Nebyly pozorovány klinicky významné farmakokinetické rozdíly mezi subjekty s těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu ≥ 15 až < 30 ml/min, nikoli na dialýze) a odpovídajícími zdravými subjekty. U pacientů s lehkou, středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce ledvin (nikoli na dialýze) není nutná úprava dávky. U pacientů na dialýze nebyl kabotegravir hodnocen.

Porucha funkce jater

Nebyly pozorovány klinicky významné farmakokinetické rozdíly mezi subjekty se středně těžkou poruchou funkce jater a odpovídajícími zdravými subjekty. U pacientů s lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce jater (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.

Pediatrická populace

Populační farmakokinetické simulace neodhalily žádné klinicky významné rozdíly v expozici mezi dospívajícími (ve věku alespoň 12 let s tělesnou hmotností 35 kg nebo více) a dospělými účastníky

infikovanými HIV-1 a neinfikovanými dospělými účastníky z vývojového programu kabotegraviru, proto není potřeba žádná úprava dávkování dospívajících s tělesnou hmotností ≥ 35 kg.

Tabulka 10 Farmakokinetické parametry po perorálním podání kabotegraviru jednou denně dospívajícím účastníkům ve věku 12 až méně než 18 let (s tělesnou hmotností ≥ 35 kg)

Fáze dávkování	Režim dávkování	Geometrický průměr (5., 95. percentil) ^a		
		AUC _(0-tau) ^b (μg·h/ml)	C _{max} (μg/ml)	C _{tau} (μg/ml)
Úvodní perorální podání ^c	30 mg jednou denně	203 (136; 320)	11 (7,4; 16,6)	6,4 (4,2; 10,5)

^a Hodnoty farmakokinetických (FK) parametrů byly založeny na individuálních post-hoc odhadech z populačních FK modelů, jak v populaci dospívajících infikovaných HIV-1 (n=147) o tělesné hmotnosti 35,2–98,5 kg, tak v populaci dospívajících neinfikovaných HIV (n=62) o tělesné hmotnosti 39,9–167 kg.

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

^c Hodnoty farmakokinetických parametrů u úvodního perorálního podání vyjadřují ustálený stav.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Karcinogenita a mutagenita

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

Studie reprodukční toxicity

U potkanů, kterým byl kabotegravir podáván perorálně v dávkách až 1 000 mg/kg/den (více než 20násobek expozice u člověka při maximální doporučené dávce), nebyly pozorovány žádné účinky na samčí ani samičí fertilitu.

Ve studiích embryofetálního vývoje nebyly zaznamenány nežádoucí vývojové výsledky po perorálním podávání kabotegraviru březím králíků až do maternální toxické dávky 2 000 mg/kg/den (0,66násobek expozice u člověka při maximální doporučené dávce pro člověka) nebo březím potkaním samicím v dávkách až do 1 000 mg/kg/den (> 30násobek expozice u člověka při maximální doporučené dávce pro člověka). U potkanů byly při dávce 1 000 mg/kg/den pozorovány změny růstu plodu (snížená tělesná hmotnost). Ve studiích provedených na březích potkaních samicích bylo zaznamenáno, že kabotegravir prochází placentou a může být detekován v tkáni plodu.

V prenatalních a postnatalních studiích (PPN) na potkanech kabotegravir při dávce 1 000 mg/kg/den (více než 30násobek expozice u člověka při maximální doporučené dávce pro člověka) opakovaně vedl k opožděnému nástupu porodu a zvýšenému počtu narození mrtvého plodu a neonatální mortalitě. Při nižší dávce 5 mg/kg/den (cca 10násobek expozice u člověka při maximální doporučené dávce pro člověka) k opožděným porodům nebo neonatální mortalitě v souvislosti s kabotegravirem nedocházelo. Porod císařským řezem neměl ve studiích na králících a potkanech vliv na přežití plodů. S ohledem na velikost expozice je relevance u člověka 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 až 1 000 mg/kg/den, resp. 500 mg/kg/den zaznamenány žádné nežádoucí účinky spojené s léčivým přípravkem.

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

Během tříměsíční studie na potkanech, kterým byl kabotegravir podáván měsíčně podkožní injekcí (dávka až 100 mg/kg), měsíčně intramuskulární injekcí (dávka až 75 mg/kg) nebo týdně subkutánní injekcí (dávka 100 mg/kg), nebyly zaznamenány nežádoucí účinky ani žádná toxicita u nových cílových orgánů (při více než 30násobku expozice u člověka při maximální doporučené dávce pro člověka ve výši 400 mg intramuskulárně).

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety

Monohydrát laktosy

Mikrokryсталická celulóza (E 460)

Hypromelosa (E 464)

Sodná sůl karboxymethylškrobu

Magnesium-stearát

Potahová vrstva tablety

Hypromelosa (E 464)

Oxid titaničitý (E 171)

Makrogol (E 1521)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

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, indukčně zataveným polyethylenovou folií. Jedna lahvička obsahuje 30 potahovaných tablet.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

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

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

ViiV Healthcare BV

Van Asch van Wijckstraat 55H

3811 LP Amersfoort

Nizozemsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/20/1481/001

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 17. 12. 2020

Datum posledního prodloužení registrace:

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <https://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/výrobce odpovědných za propouštění šarží

Injekční suspenze s prodlouženým uvolňováním

GlaxoSmithKline Manufacturing SpA
Strada Provinciale Asolana, 90
San Polo di Torrile
Parma, 43056
Itálie

Potahované tablety

Glaxo Wellcome, S.A.
Avda. 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**

Požadavky pro 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.

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 významného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

- **Další opatření k minimalizaci rizik**

- **Povinnost uskutečnit poregistrační opatření**

Držitel rozhodnutí o registraci uskuteční v daném termínu níže uvedená opatření:

Popis	Termín splnění
Držitel rozhodnutí o registraci provede prospektivní kohortovou studii (studie COMBINE-2), aby se shromáždily údaje od pacientů za účelem posouzení klinické účinnosti, adherence, setrvání a přerušení léčby po zahájení dlouhodobě působícího režimu kabotegraviru a rilpivirinu. Studie bude rovněž sledovat rezistenci a odpověď na následné antiretrovirové režimy u pacientů, kteří přejdou z dlouhodobě působícího kabotegraviru a rilpivirinu na jiný režim. Držitel rozhodnutí o registraci předloží výsledky průběžné studie každoročně a konečné výsledky studie do září 2026.	Září 2026
Držitel rozhodnutí o registraci provede pětiletou studii používání léčiv v reálných podmínkách (DUS). Tato observační kohortová studie bude zaměřena na lepší pochopení populace pacientů, kteří dostávají dlouhodobě působící injekci kabotegraviru a/nebo dlouhodobě působící injekci rilpivirinu obsahující režimy v běžné klinické praxi. Studie posoudí vzorce používání, adherenci a klinickou účinnost těchto režimů po uvedení na trh a bude monitorovat rezistenci u virologických selhání, pro něž budou k dispozici údaje o testování rezistence. Držitel rozhodnutí o registraci předloží výsledky průběžné studie každoročně a konečné výsledky DUSu do září 2027.	Září 2027

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABÍČKA – 400MG INJEKCE

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Vocabria 400 mg injekční suspenze s prodlouženým uvolňováním
kabotegravir

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna injekční lahvička obsahuje 400 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
1 adaptér na injekční lahvičku
1 injekční stříkačka
1 injekční jehla

2 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/1/20/1481/002

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

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA DOPROVODNÉ KARTIČCE – 400MG INJEKCE**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Vocabria 400 mg injekční suspenze s prodlouženým uvolňováním
kabotegravir

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK**3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK****4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

2 ml

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Intramuskulární podání.

**6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN
MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ****7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ****8. POUŽITELNOST****9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ****10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ
NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ****11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI****12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA****13. ČÍSLO ŠARŽE****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

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU**ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA INJEKČNÍ LAHVIČCE – 400 mg INJEKCE****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Vocabria 400 mg injekční suspenze s prodlouženým uvolňováním
cabotegravirum
i.m.

2. ZPŮSOB PODÁNÍ**3. POUŽITELNOST**

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

2 ml

6. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABÍČKA – 600MG INJEKCE

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Vocabria 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
1 adaptér na injekční lahvičku
1 injekční stříkačka
1 injekční jehla

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/1/20/1481/003

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

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA DOPROVODNÉ KARTIČCE – 600MG INJEKCE**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Vocabria 600 mg injekční suspenze s prodlouženým uvolňováním
kabotegravir

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK**3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK****4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

3 ml

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Intramuskulární podání.

**6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN
MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ****7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ****8. POUŽITELNOST****9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ****10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ
NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ****11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI****12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA****13. ČÍSLO ŠARŽE****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

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU**ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA INJEKČNÍ LAHVIČCE – 600mg INJEKCE****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Vocabria 600 mg injekční suspenze s prodlouženým uvolňováním
cabotegravirum
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**KRABÍČKA – TABLETY****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Vocabria 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 laktosy (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 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/1/20/1481/001

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Vocabria

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**ŠTÍTKEK LAHVIČKY – TABLETY****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Vocabria 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**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 VHODNÉ****11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

ViiV Healthcare BV

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/20/1481/001

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

Vocabria 400 mg injekční suspenze s prodlouženým uvolňováním kabotegravir (cabotegravirum)

▼ 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 Vocabria a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než je Vám přípravek Vocabria podán
3. Jak jsou injekce přípravku Vocabria podávány
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Vocabria uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Vocabria a k čemu se používá

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

Injekce přípravku Vocabria je určena k léčbě infekce virem lidské imunodeficiencie (HIV) u dospělých a dospívajících (od 12 let a s tělesnou hmotností nejméně 35 kg), kteří podstupují zároveň léčbu dalším antiretrovirovým lékem rilpivirinem a jejichž infekce HIV-1 je pod kontrolou.

Injekce přípravku Vocabria infekci HIV zcela nevyléčí, pomáhají ale udržet množství viru v organismu na nízké úrovni. To pomáhá udržet počet buněk CD4 v krvi. Buňky CD4 jsou jedním z typů bílých krvinek, který pomáhá organismu bojovat s infekcí.

Injekce přípravku Vocabria se vždy podávají v kombinaci s další injekcí antiretrovirového přípravku *rilpivirinu*. Informace o tomto léčivém přípravku naleznete v příbalové informaci rilpivirinu.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než je Vám přípravek Vocabria podán

Injekce přípravku Vocabria nepoužívejte:

- pokud se u Vás v minulosti objevily závažné kožní vyrážky, olupování kůže, puchýře a/nebo vředy v dutině ústní.
- pokud jste **alergický(á) (hypersenzitivní)** na kabotegravir nebo kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).
- pokud užíváte kterýkoli z následujících přípravků, neboť mohou ovlivnit účinek přípravku Vocabria:
 - **karbamazepin, oxkarbazepin, fenytoin, fenobarbital** (k léčbě epilepsie a prevenci záchvatů).
 - **rifampicin nebo rifapentin** (k léčbě některých bakteriálních infekcí, např. tuberkulózy).

➔ Pokud se domníváte, že se Vás výše uvedené skutečnosti týkají, **sdělte to svému lékaři**.

Upozornění a opatření

Závažné kožní reakce:

V souvislosti s léčbou přípravkem Vocabria byly velmi vzácně hlášeny závažné kožní reakce, včetně Stevensova-Johnsonova syndromu a toxické epidermální nekrolýzy. Pokud zaznamenáte jakýkoli příznak související s těmito závažnými kožními reakcemi, ukončete užívání přípravku Vocabria a okamžitě vyhledejte lékařskou pomoc.

➔ **Přečtěte si informace** v bodě 4 této příbalové informace ("Možné nežádoucí účinky").

Alergické reakce

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

➔ **Přečtěte si informace** v bodě 4 této příbalové informace.

Poškození jater včetně hepatitidy B a/nebo hepatitidy C (virový zánět jater typu B nebo C)

Sdělte svému lékaři, pokud máte nebo jste měl(a) problémy s játry, včetně hepatitidy B a/nebo C. Před rozhodnutím o tom, zda můžete přípravek Vocabria používat, lékař posoudí závažnost poškození jater.

Sledujte důležité příznaky

U některých osob užívajících léčivé přípravky k léčbě infekce HIV se mohou objevit další zdravotní problémy, z nichž některé mohou být závažné.

Je třeba vědět, které důležité známky a příznaky musíte při používání přípravku Vocabria sledovat.

Patří sem:

- příznaky infekce
- příznaky poškození jater.

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

Pokud se u Vás objeví jakékoli příznaky infekce nebo poškození jater:

➔ **Okamžitě to sdělte svému lékaři**. Bez rady s lékařem nepoužívejte jiné léčivé přípravky k léčbě infekčních onemocnění.

Pravidelné návštěvy lékaře jsou důležité

Je důležité, abyste se **dostavil(a) na plánované návštěvy lékaře** k podání injekcí přípravku Vocabria, aby infekce HIV byla pod kontrolou a Vaše onemocnění se nezhoršovalo. Pokud zvažujete ukončení léčby, sdělte to svému lékaři. Pokud jste se s podáním injekce přípravku Vocabria opozdil(a), nebo pokud jste léčbu přípravkem Vocabria ukončil(a), budete muset užívat k léčbě infekce HIV a snížení rizika vzniku virové rezistence jiné přípravky.

Injekce přípravku Vocabria jsou přípravkem s dlouhodobým účinkem. Pokud léčbu ukončíte, může ve Vašem organismu zůstat nízká hladina kabotegraviru (léčivé látky přípravku Vocabria) po dobu až 12 měsíců či déle od podání poslední injekce. Tato nízká hladina kabotegraviru Vás před virem neochrání a u viru může vzniknout rezistence. Je nutné, abyste během měsíce po podání poslední injekce přípravku Vocabria, pokud jsou Vám injekce podávány měsíčně, nebo během dvou měsíců po podání poslední injekce přípravku Vocabria, pokud jsou Vám injekce podávány jednou za dva měsíce, zahájil(a) jinou léčbu infekce HIV.

Děti a dospívající

Tento přípravek není určen k použití u dětí mladších 12 let a dospívajících s tělesnou hmotností nižší než 35 kg, neboť u těchto pacientů nebyl hodnocen.

Další léčivé přípravky a přípravek Vocabria

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.

Přípravek Vocabria nesmí být podáván společně s některými dalšími přípravky. (viz „Injekce přípravku Vocabria nepoužívejte“ výše v bodě 2).

Některé přípravky mohou ovlivnit účinky přípravku Vocabria nebo zvýšit pravděpodobnost, že se u Vás projeví **nežádoucí účinky**. Přípravek Vocabria může také ovlivňovat účinky některých dalších léků.

Sdělte svému lékaři, pokud užíváte:

- **rifabutin** (k léčbě některých bakteriálních infekcí, např. tuberkulózy).

➔ Pokud tento 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:

➔ Před podáním injekce přípravku Vocabria **se porad'te se svým lékařem**.

Těhotenství

- **Přípravek Vocabria není během těhotenství doporučován**. Pokud je to třeba, lékař posoudí přínosy pro Vás a rizika pro Vaše dítě spojená s podáváním injekcí přípravku Vocabria během těhotenství. Pokud plánujete otěhotnět, **sdělte to předem svému lékaři**.
- Pokud jste otěhotněla, nepřestávejte bez konzultace se svým lékařem docházet na návštěvy lékaře k podání injekce přípravku Vocabria.

Kojení

U žen infikovaných HIV se kojení **nedoporučuje**, protože infekce HIV se mateřským mlékem může přenést na dítě.

Není známo, zda se složky injekce přípravku Vocabria mohou vylučovat do mateřského mléka. Je ale možné, že se kabotegravir může do mateřského mléka vylučovat během 12 měsíců po podání poslední injekce přípravku Vocabria.

Pokud kojíte nebo o kojení uvažujete, **porad'te se co nejdříve** se svým lékařem.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Přípravek Vocabria může vyvolat závrat' 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**.

Důležité informace o některých složkách přípravku Vocabria

Vocabria injekční suspenze obsahuje polysorbát. Tento přípravek obsahuje 40 mg polysorbátu ve 2ml dávce. Informujte svého lékaře, pokud máte jakékoli alergie.

3. Jak jsou injekce přípravku Vocabria podávány

Přípravek Vocabria Vám bude podáván **injekcemi**, a to buď jednou měsíčně nebo jednou za dva měsíce společně s injekcí rilpivirinu. Lékař Vás seznámí s Vaším dávkovacím schématem.

Zdravotní sestra nebo lékař Vám podá přípravek Vocabria injekcí do hýžděového svalu (*nitrosvalová injekce*).

Při zahájení léčby přípravkem Vocabria se Vy a lékař můžete rozhodnout, zda zahájíte léčbu přímo přípravkem Vocabria ve formě injekce nebo zahájíte léčbu kabotegravirem ve formě tablet:

- Pokud se rozhodnete zahájit léčbu tabletami, lékař Vám sdělí:
 - že přibližně **měsíc** budete užívat jednu 30mg tabletu přípravku Vocabria a jednu 25mg tabletu přípravku obsahujícího rilpivirin jednou denně a
 - že poté Vám budou **podávány každý měsíc nebo každé 2 měsíce injekce**.

Tento první měsíc užívání přípravku Vocabria a rilpivirinu ve formě tablet se nazývá perorální **úvodní období**. Umožní Vašemu lékaři posoudit, zda je vhodné přikročit k podávání injekcí.

Injekční podávání v měsíčním intervalu

Jaký léčivý přípravek	Kdy	
	První injekce	Druhá injekce a dále každý měsíc
Vocabria	600mg injekce	400mg injekce jednou měsíčně
Rilpivirin	900mg injekce	600mg injekce jednou měsíčně

Injekční dávkování ve dvouměsíčním intervalu

Jaký léčivý přípravek	Kdy	
	První a druhá injekce s měsíčním odstupem	Třetí injekce a každé následující dva měsíce
Vocabria	600mg injekce	600mg injekce každé 2 měsíce
Rilpivirin	900mg injekce	900mg injekce každé 2 měsíce

Pokud zmeškáte podání injekce přípravku Vocabria

➔ **okamžitě kontaktujte svého lékaře** a objednejte se na novou návštěvu.

Je důležité, abyste se dostavil(a) na pravidelné plánované návštěvy lékaře k podání injekcí, aby infekce HIV byla pod kontrolou a Vaše onemocnění se nezhoršovalo. Pokud zvažujete ukončení léčby, sdělte to svému lékaři.

Poradte se s lékařem, pokud se domníváte, že se nebudete schopen/schopna k podání injekce přípravku Vocabria v obvyklém termínu dostavit. Lékař Vám může navrhnout užívání přípravku Vocabria v tabletách nebo jinou léčbu infekce HIV až do doby, kdy Vám opět bude moci být podána injekce přípravku Vocabria.

Pokud je Vám podáno příliš mnoho injekcí přípravku Vocabria

Tento přípravek Vám bude podávat lékař nebo zdravotní sestra, je tudíž nepravděpodobné, že by Vám bylo podáno příliš velké množství. Pokud máte obavy, sdělte je lékaři nebo zdravotní sestře.

Bez doporučení lékaře neukončujte léčbu přípravkem Vocabria.

Je třeba, abyste dostával(a) injekce přípravku Vocabria po dobu, jakou Vám doporučí lékař. Bez doporučení lékaře přípravek Vocabria nevysazujte. Pokud přípravek vysadíte, Váš lékař musí zahájit během měsíce po podání poslední injekce přípravku Vocabria, pokud jsou Vám injekce podávány měsíčně, nebo během dvou měsíců po podání poslední injekce přípravku Vocabria, pokud jsou Vám injekce podávány jednou za dva měsíce, jinou léčbu HIV, aby bylo sníženo riziko vzniku virové rezistence.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se podávání tohoto přípravku, se obraťte na 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.

Přestaňte užívat přípravek Vocabria a okamžitě vyhledejte lékařskou pomoc, pokud zaznamenáte jakýkoli z níže uvedených příznaků:

- Zarudlé, nevystouplé, terčovité nebo kruhové skvrny na těle, často s puchýřem v centru, olupování kůže, vředy v dutině ústní, v hrdle, v dutině nosní, na genitálu nebo v oblasti očí. Těmto závažným kožním projevům mohou být předcházet horečka a příznaky podobné chřipce (Stevensův-Johnsonův syndrom, toxická epidermální nekrolýza). Tyto závažné kožní reakce jsou velmi vzácné (mohou postihnout **až 1 z 10 000** osob).

Alergické reakce

Přípravek Vocabria obsahuje kabotegravir, který je inhibítozem integrázy. Inhibitory integrázy, včetně kabotegraviru, mohou způsobovat závažnou alergickou reakci známou jako hypersenzitivní reakce (reakce z přecitlivělosti). Tyto hypersenzitivní reakce jsou méně časté (mohou postihnout až **1 ze 100** osob).

Pokud se u Vás objeví kterýkoli z následujících příznaků:

- kožní reakce (*vyrážka, kopřivka*)
- 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 Vocabria.

Velmi časté nežádoucí účinky

Mohou postihnout **více než 1 z 10** osob:

- bolest hlavy
- reakce v místě vpichu. Během klinických studií byla závažnost reakcí obecně mírná až střední a v průběhu času byly reakce méně časté. Mezi příznaky patří:
 - bolest (která může být vzácně spojena s dočasnými potížemi s chůzí) a nepříjemné pocity, zatvrdlé místo nebo bulka
- pocit horka (*pyrexie*), který se může objevit během jednoho týdne od podání injekcí.

Časté nežádoucí účinky

Mohou postihnout **až 1 z 10** osob:

- deprese
- úzkost
- abnormální sny
- problémy se spánkem
- závrať
- pocit na zvracení
- zvracení
- bolest břicha
- nadýmání
- průjem
- vyrážka
- bolest svalů
- únava
- pocit slabosti
- malátnost
- zvýšení tělesné hmotnosti.
- reakce v místě vpichu. Během klinických studií byla závažnost reakcí obecně mírná až střední a v průběhu času byly reakce méně časté. Mezi příznaky patří: zarudnutí, svědění, otok, pocit tepla, modřiny (které zahrnují změnu zbarvení kůže nebo nahromadění krve pod kůží).

Méně časté nežádoucí účinky

Mohou postihnout **až 1 ze 100** osob:

- pokus o sebevraždu a sebevražedné myšlenky (zejména u pacientů, kteří v minulosti měli deprese nebo potíže s duševním zdravím)
- alergická reakce (*hypersenzitivita*)
- kopřivka
- otok, někdy obličeje nebo úst, působící potíže při dýchání (*angioedém*)
- spavost
- pocit točení hlavy během nebo po podání injekce. To může vést ke mdlobám.
- poškození jater (známky mohou zahrnovat zežloutnutí kůže a očního bělma, ztrátu chuti k jídlu, svědění, citlivost břicha, světle zbarvenou stolici nebo nezvykle tmavou moč)
- změny ve výsledcích jaterních testů (zvýšení hodnot *aminotransferáz* nebo zvýšení hodnot *bilirubinu*).
- reakce v místě vpichu. Během klinických studií byla závažnost reakcí obecně mírná až střední a v průběhu času byly reakce méně časté. Mezi příznaky patří: necitlivost, mírné krvácení, absces (nahromadění hnisu) nebo flegmóna (teplo, otok nebo zarudnutí).

Další nežádoucí účinky, které se mohou projevit v krevních testech

- zvýšení hladiny lipázy (látka produkovaná slinivkou břišní)

Další možné nežádoucí účinky

Osoby, kterým je podáván přípravek Vocabria a rilpivirin k léčbě infekce HIV, mohou trpět dalšími nežádoucími účinky.

Zánět slinivky břišní

Pokud se u Vás objeví silná bolest břicha, může to být způsobeno zánětem slinivky břišní (pankreatitidy).

➔ **Sdělte to svému lékaři**, zejména v případě, že se bolest šíří a zhoršuje.

Příznaky infekce a zánětu

Osoby s pokročilým stádiem infekce HIV (AIDS) mají slabý imunitní systém a je u nich vyšší pravděpodobnost vzniku závažných infekčních onemocnění (*oportunní infekce*). Po zahájení léčby dochází k posílení imunitního systému a organismus začíná bojovat s infekcemi.

Mohou se objevit příznaky infekce a zánětu, jejichž příčinou mohou být:

- staré, skryté infekce, které znovu propukly, když se jim organismus začal bránit, nebo
- útok imunitního systému na zdravou tkáň (*autoimunitní onemocnění*).

Příznaky autoimunitních onemocnění se mohou objevit mnoho měsíců poté, co začnete dostávat léčivý přípravek pro léčbu infekce HIV.

Mezi příznaky patří:

- **svalová slabost** a/nebo **bolest svalů**
- **bolest** nebo **otoky kloubů**
- **slabost** počínající v rukou a chodidlech a rozšiřující se směrem k trupu
- **bušení srdce** nebo **třes**
- **hyperaktivita** (nadměrný neklid a pohyb).

Pokud se u Vás objeví jakékoli příznaky infekce:

➔ **okamžitě to sdělte svému lékaři.** Bez porady s lékařem neužívejte jiné léčivé přípravky na infekci.

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 **systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Vocabria uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

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

Chraňte před mrazem.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Vocabria obsahuje

- Léčivou látkou je kabotegravir.

Jedna 2ml injekční lahvička obsahuje 400 mg kabotegraviru.

Dalšími složkami jsou:

Mannitol (E 421)

Polysorbát 20 (E 432)

Makrogol (E 1521)

Voda pro injekci

Jak přípravek Vocabria vypadá a co obsahuje toto balení

Kabotegravir ve formě injekční suspenze s prodlouženým uvolňováním se dodává v hnědé skleněné injekční lahvičce s pryžovou zátkou. Balení rovněž obsahuje 1 injekční stříkačku, 1 adaptér na injekční lahvičku a 1 injekční jehlu.

Držitel rozhodnutí o registraci

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

Výrobce

GlaxoSmithKline Manufacturing SpA
Strada Provinciale Asolana, 90
San Polo di Torrile
Parma, 43056
Itálie

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

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

ViiV Healthcare BV
Tel.: + 370 80000334

България

ViiV Healthcare BV
Tel.: + 359 80018205

Luxembourg/Luxemburg

ViiV Healthcare srl/bv
Belgique/Belgien
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
Tel.: + 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
Tel.: + 47 22 70 20 00

Ελλάδα

GlaxoSmithKline
Μονοπρόσωπη Α.Ε.Β.Ε.
Tel.: + 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

Polska

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

es-ci@viivhealthcare.com

France

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

Portugal

VIIHVIV 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

Slovenija

ViiV Healthcare BV
Tel.: + 386 80688869

Ísland

Vistor ehf.
Tel.: +354 535 7000

Slovenská republika

ViiV Healthcare BV
Tel.: + 421 800500589

Italia

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

Suomi/Finland

GlaxoSmithKline Oy
Tel.: + 358 (0)10 30 30 30

Κύπρος

ViiV Healthcare BV
Tel.: + 357 80070017

Sverige

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

Latvija

ViiV Healthcare BV
Tel.: + 371 80205045

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: <https://www.ema.europa.eu>.

Následující informace jsou určeny pouze pro zdravotnické pracovníky:

Návod k použití léčivého přípravku Vocabria ve 2ml injekci

Přehled

Úplná dávka vyžaduje podání dvou injekcí: **přípravek VOCABRIA a rilpivirin**

2 ml kabotegraviru a 2 ml rilpivirinu.

Kabotegravir a rilpivirin jsou podávány ve formě suspenze, které nevyžadují další ředění nebo rekonstituci. Přípravné kroky jsou u obou léčiv shodné. Při přípravě injekční suspenze je nutné pečlivě dodržovat tyto pokyny, aby nedošlo k úniku přípravku.

Kabotegravir a rilpivirin jsou určeny pouze pro intramuskulární podání. Obě injekce je třeba podat do gluteální oblasti.

Poznámka: Doporučuje se ventrogluteální oblast. **Pořadí podání není důležité.**



Podmínky uchovávání

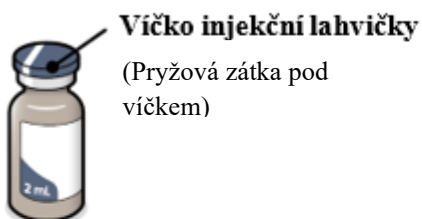
Chraňte před mrazem.

Obsah Vašeho balení

- 1 injekční lahvička s kabotegravirem
- 1 adaptér na injekční lahvičku
- 1 injekční stříkačka
- 1 injekční jehla (0,65 mm; 38 mm [velikost 23 G; 1,5 palce])

Zvolte odpovídající délku jehly na základě odborného úsudku a s přihlédnutím k tělesné konstituci pacienta.

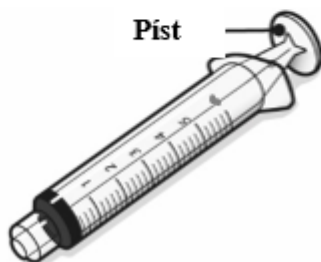
Injekční lahvička s kabotegravirem



Adaptér na injekční lahvičku

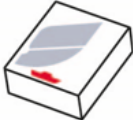
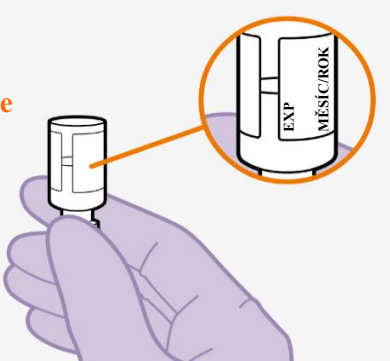


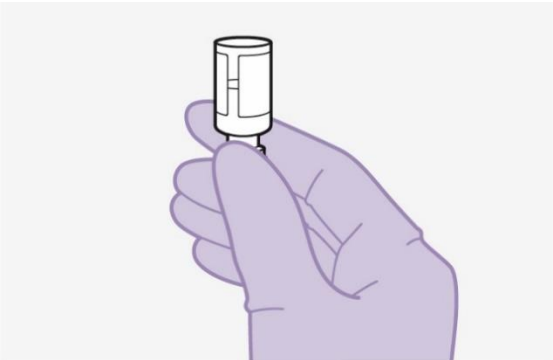
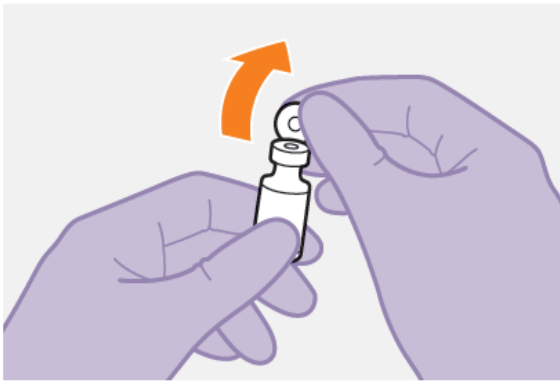
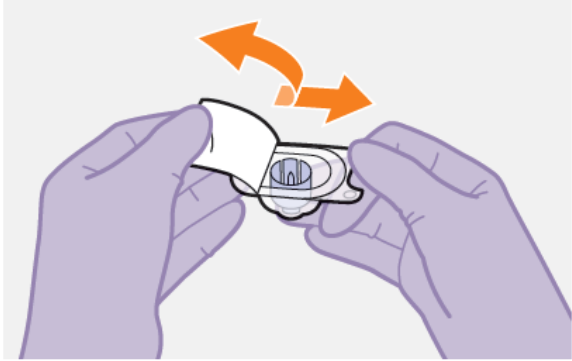
Injekční stříkačka

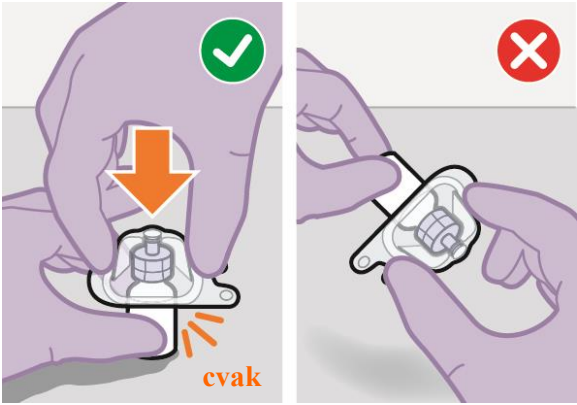
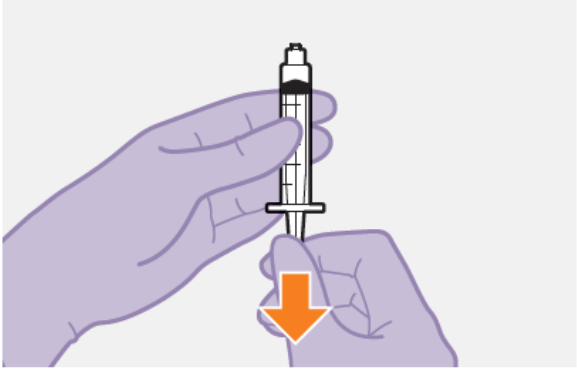


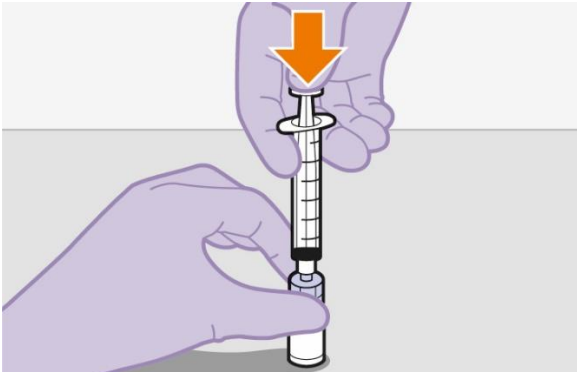
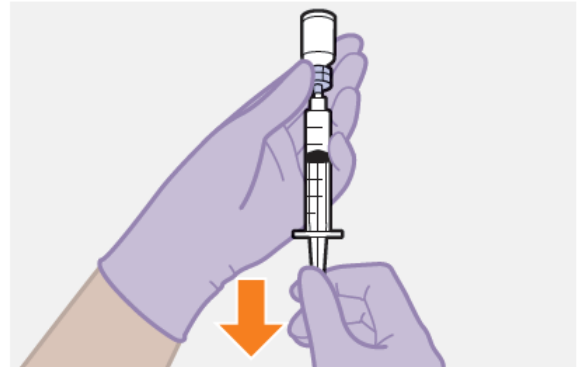
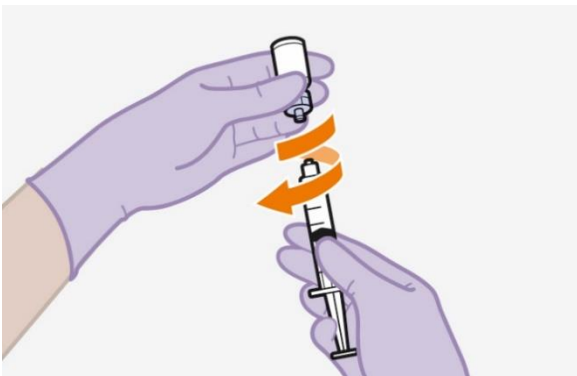
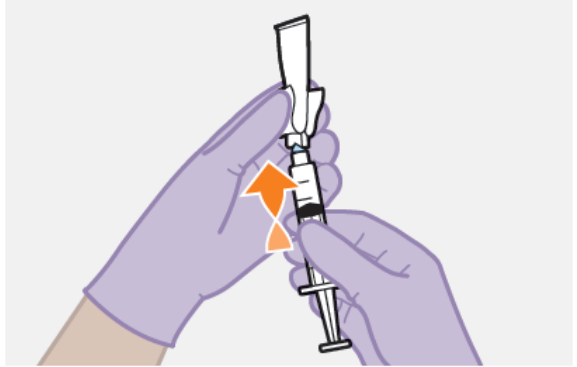
Injekční jehla

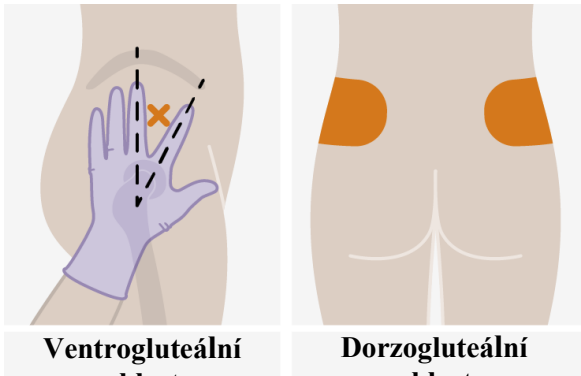
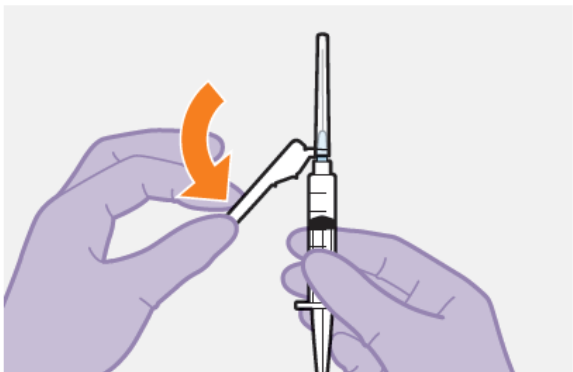
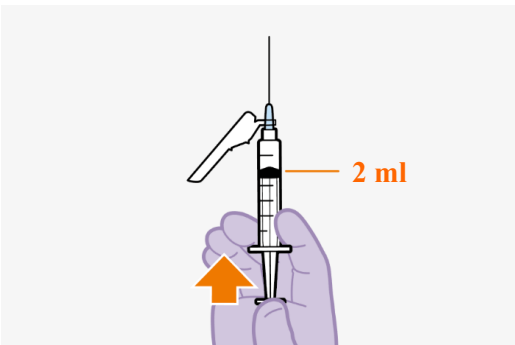


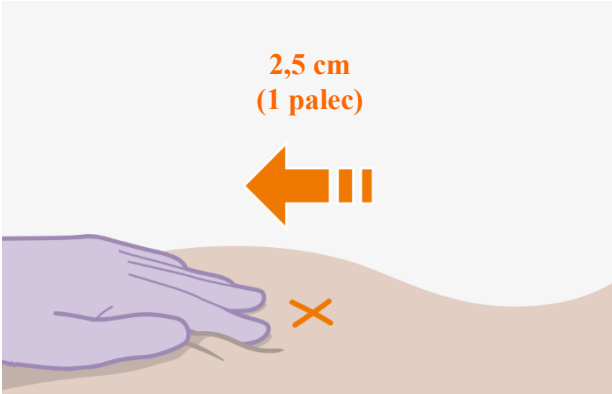
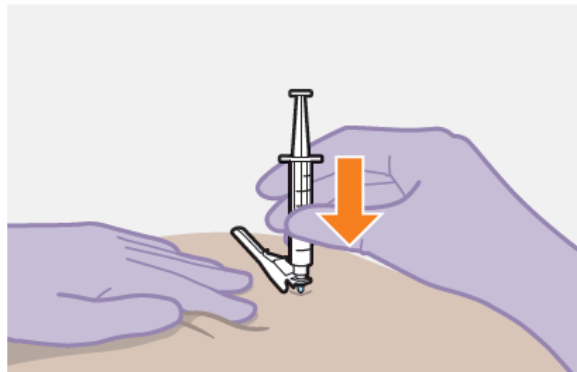
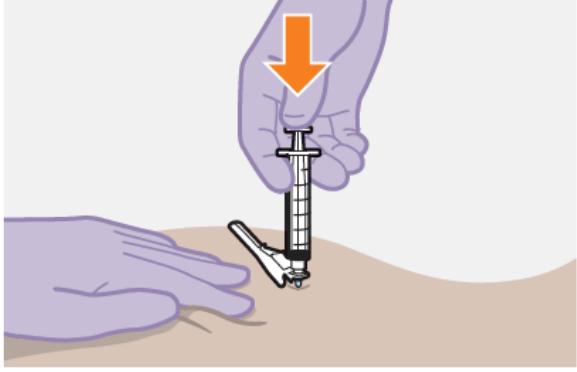
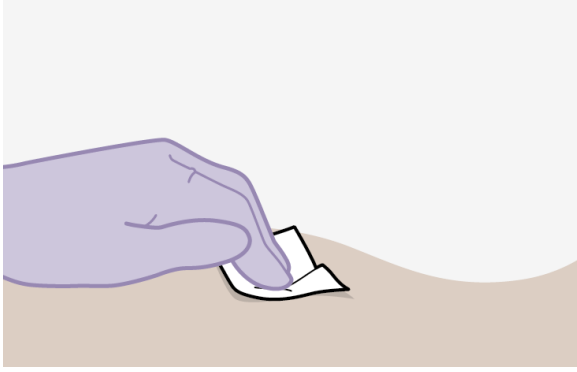
Dále jsou také potřeba • nesterilní rukavice • 2 tampóny napuštěné alkoholem • 2 gázové čtverečky • vhodná nádoba určená pro ostré předměty Ujistěte se předem, že máte balení rilpivirinu po ruce. 1 balení 2 ml rilpivirinu + 	
Příprava	
1. Zkontrolujte injekční lahvičku	
Zkontrolujte datum expirace a přípravek  • Zkontrolujte, zda neuplynulo datum expirace. • Okamžitě zkontrolujte injekční lahvičku. Pokud zpozorujete nečistotu, výrobek nepoužívejte. Poznámka: Injekční lahvička s kabotegravirem má sklo zabarvené dohněda. Nepoužívejte, pokud uplynula doba použitelnosti.	
2. Vyčkejte 15 minut	
 Vyčkejte 15 minut  • Pokud je balení uchováváno v chladničce, vyjměte jej a před aplikací počkejte nejméně 15 minut, aby léčivý přípravek dosáhl pokojové teploty.	

3. Razantně protřepejte 	• Injekční lahvičku pevně uchopte a razantně po dobu 10 sekund protřepávejte (viz obr.).
4. Zkontrolujte suspenzi 	• Obrátte lahvičku dnem vzhůru a zkontrolujte, zda dochází k resuspendaci. Suspenze má mít homogenní vzhled. Pokud suspenze není homogenní, lahvičku znovu protřepejte. • Je rovněž běžné, že se objeví malé vzduchové bubliny. Poznámka: Pořadí přípravy injekčních lahviček není důležité.
5. Sejměte víčko z injekční lahvičky 	• Sejměte víčko z injekční lahvičky. • Otřete pryžovou zátku tampónem s alkoholem. Po otření pryžové zátky zabraňte jakémukoli dalšímu kontaktu s ní.
6. Otevřete obal adaptéru na injekční lahvičku 	• Odlepte papírovou podložku z obalu adaptéru na injekční lahvičku. Poznámka: V dalším kroku nevyjímejte adaptér z obalu. Adaptér z obalu při převrácení nevypadne.

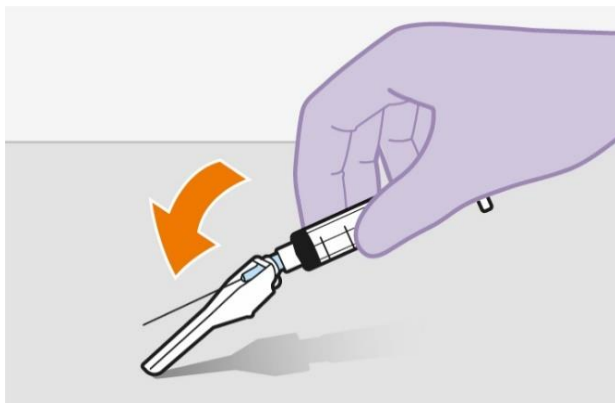
7. Nasad'te adaptér na injekční lahvičku 	• Postavte injekční lahvičku na rovný povrch. • Přitlačte adaptér přímo na injekční lahvičku (viz obr.). • Adaptér na injekční lahvičku má pevně zapadnout na své místo.
8. Sejměte obal 	• Sejměte obal adaptéru injekční lahvičky (viz obr.).
9. Připravte injekční stříkačku 	• Vyjměte injekční stříkačku z obalu. • Natáhněte do stříkačky 1 ml vzduchu. To zjednoduší pozdější natažení tekutiny.
10. Připevněte injekční stříkačku 	• Adaptér na injekční lahvičku a injekční lahvičku pevně uchopte, jak je znázorněno. • Injekční stříkačku pevně našroubujte na adaptér na injekční lahvičku.

11. Stlačte píst 	Úplným stlačením pístu vytlačte vzduch do injekční lahvičky.
12. 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: Injekční stříkačku držte kolmo vzhůru, aby nedošlo k úniku tekutiny.
13. Odšroubujte injekční stříkačku 	- Držte pevně píst injekční stříkačky na místě, aby nedošlo k úniku tekutiny (viz obr.). Je normální, že ucítíte lehký protitlak. - Odšroubujte injekční stříkačku z adaptéru na injekční lahvičku, adaptér na injekční lahvičku přidržujte, jak je znázorněno. Poznámka: Zkontrolujte, že suspenze kabotegraviru vypadá homogenně a má bílou až narůžovělou barvu.
14. Připojte jehlu 	- Obal jehly částečně otevřete, odkryjte bázi jehly. - Injekční stříkačku držte kolmo vzhůru, pootočením pevně nasad'te injekční stříkačku na jehlu. - Odstraňte z jehly obal.

Injekce	
15. Připravte místo injekce	
 Ventrogluteální oblast Dorzogluteální oblast	Injekce musí být aplikována do gluteální oblasti. Pro injekci vyberte následující oblast: • Ventrogluteální oblast (doporučeno) • Dorzogluteální oblast (horní vnější kvadrant) Poznámka: Pouze intramuskulární podání do gluteální oblasti. Nepodávejte intravenózně.
16. Sejměte kryt	
	• Odklopte chránič jehly. • Sejměte kryt jehly.
17. Odstraňte přebytečnou tekutinu	
	• Injekční stříkačku držte jehlou vzhůru. Zatlačte píst na značku 2ml dávky, abyste odstranil(a) přebytečnou tekutinu a všechny vzduchové bubliny. Poznámka: Místo vpichu očistěte tampónem s alkoholem. Než budete pokračovat, nechte kůži na vzduchu oschnout.

18. Napněte kůži 	Pro minimalizaci úniku léčivého přípravku z místa aplikace použijte injekční <i>z-track</i> techniku. • Pevně uchopte kůži v místě vpichu a tahem ji posuňte zhruba o 2,5 cm (1 palec). • V této poloze ji přidržte po dobu provedení injekce.
19. Zaveďte injekční jehlu 	• Zaveďte celou délku jehly, případně dostatečně hluboko, abyste dosáhl(a) svalu.
20. Vstříkněte dávku 	• Kůži držte stále napnutou a pomalu stlačte píst zcela dolů. • Ujistěte se, že je injekční stříkačka prázdná. • Jehlu vytáhněte a okamžitě napnutou kůži uvolněte.
21. Zkontrolujte místo vpichu 	• Místo vpichu stlačte gázou. • Pokud se objeví krvácení, je možné použít malé krytí. Místo nemasírujte.

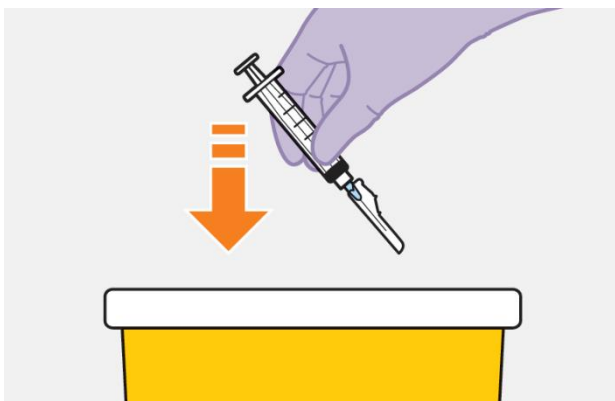
22. Zajistěte jehlu



- Přiklopte chránič na jehlu.
- Jemným tlakem proti pevnému povrchu chránič zajistěte.
- Po zajištění chránič cvakne.

Po aplikaci injekce

23. Bezpečná likvidace



- Zlikvidujte použité jehly, injekční stříkačky, injekční lahvičky a adaptéry na injekční lahvičky v souladu s místními zdravotními a bezpečnostními předpisy.

Zopakujte s druhým léčivým přípravkem



Pokud nebyly ještě podány oba léčivé přípravky, proveďte kroky pro přípravu a injekci rilpivirinu, který má svůj vlastní návod k použití.

Otázky a odpovědi

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

Z mikrobiologického hlediska je nutné přípravek použít ihned, jakmile je suspenze natažena do injekční stříkačky.

Chemická a fyzikální stabilita po otevření před použitím byla doložena po dobu 2 hodin při teplotě 25 °C.

2. Proč je třeba do injekční lahvičky injikovat vzduch?

Když do injekční lahvičky injikujete 1 ml vzduchu, je snazší do stříkačky natáhnout dávku léčivého přípravku.

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

3. Záleží na pořadí podání léčivých přípravků?

Ne, pořadí není důležité.

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

Nejvhodnější je nechat injekční lahvičku ohřát na pokojovou teplotu přirozeným způsobem. Pokud nicméně potřebujete proces urychlit, je možné ji ohřát v dlani.

Žádné jiné metody zahřívání nepoužívejte.

5. 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

Vocabria 600 mg injekční suspenze s prodlouženým uvolňováním kabotegravir (cabotegravirum)

▼ 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 Vocabria a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než je Vám přípravek Vocabria podán
3. Jak jsou injekce přípravku Vocabria podávány
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Vocabria uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Vocabria a k čemu se používá

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

Injekce přípravku Vocabria je určena k léčbě infekce virem lidské imunodeficiencie (HIV) u dospělých a dospívajících (od 12 let a s tělesnou hmotností nejméně 35 kg), kteří podstupují zároveň léčbu dalším antiretrovirovým lékem rilpivirinem a jejichž infekce HIV-1 je pod kontrolou.

Injekce přípravku Vocabria infekci HIV zcela nevyléčí, pomáhají ale udržet množství viru v organismu na nízké úrovni. To pomáhá udržet počet buněk CD4 v krvi. Buňky CD4 jsou jedním z typů bílých krvinek, který pomáhá organismu bojovat s infekcí.

Injekce přípravku Vocabria se vždy podávají v kombinaci s další injekcí antiretrovirového přípravku *rilpivirinu*. Informace o tomto léčivém přípravku naleznete v příbalové informaci rilpivirinu.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než je Vám přípravek Vocabria podán

Injekce přípravku Vocabria nepoužívejte:

- pokud se u Vás v minulosti objevily závažné kožní vyrážky, olupování kůže, puchýře a/nebo vředy v dutině ústní.
- pokud jste **alergický(á) (hypersenzitivní)** na kabotegravir nebo kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).
- pokud užíváte kterýkoli z následujících přípravků, neboť mohou ovlivnit účinek přípravku Vocabria:
 - **karbamazepin, oxkarbazepin, fenytoin, fenobarbital** (k léčbě epilepsie a prevenci záchvatů).
 - **rifampicin** nebo **rifapentin** (k léčbě některých bakteriálních infekcí, např. tuberkulózy).

➔ Pokud se domníváte, že se Vás výše uvedené skutečnosti týkají, **sdělte to svému lékaři**.

Upozornění a opatření

Závažné kožní reakce:

V souvislosti s léčbou přípravkem Vocabria byly velmi vzácně hlášeny závažné kožní reakce, včetně Stevensova-Johnsonova syndromu a toxické epidermální nekrolýzy. Pokud zaznamenáte jakýkoli příznak související s těmito závažnými kožními reakcemi, ukončete užívání přípravku Vocabria a okamžitě vyhledejte lékařskou pomoc.

➔ **Přečtěte si informace** v bodě 4 této příbalové informace ("Možné nežádoucí účinky").

Alergické reakce

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

➔ **Přečtěte si informace** v bodě 4 této příbalové informace.

Poškození jater včetně hepatitidy B a/nebo případně hepatitidy C (virový zánět jater typu B nebo C)

Sdělte svému lékaři, pokud máte nebo jste měl(a) problémy s játry, včetně hepatitidy B a/nebo C. Před rozhodnutím o tom, zda můžete přípravek Vocabria používat, lékař posoudí závažnost poškození jater.

Sledujte důležité příznaky

U některých osob užívajících léčivé přípravky k léčbě infekce HIV se mohou objevit další zdravotní problémy, z nichž některé mohou být závažné.

Je třeba vědět, které důležité známky a příznaky musíte při používání přípravku Vocabria sledovat.

Patří sem:

- příznaky infekce
- příznaky poškození jater.

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

Pokud se u Vás objeví jakékoli příznaky infekce nebo poškození jater:

➔ **Okamžitě to sdělte svému lékaři**. Bez porady s lékařem nepoužívejte jiné léčivé přípravky k léčbě infekčních onemocnění.

Pravidelné návštěvy lékaře jsou důležité

Je důležité, abyste se **dostavil(a) na plánované návštěvy lékaře** k podání injekcí přípravku Vocabria, aby infekce HIV byla pod kontrolou a Vaše onemocnění se nezhoršovalo. Pokud zvažujete ukončení léčby, sdělte to svému lékaři. Pokud jste se s podáním injekce přípravku Vocabria opozdil(a), nebo pokud jste léčbu přípravkem Vocabria ukončil(a), budete muset užívat k léčbě infekce HIV a snížení rizika vzniku virové rezistence jiné přípravky.

Injekce přípravku Vocabria jsou přípravkem s dlouhodobým účinkem. Pokud léčbu ukončíte, může ve Vašem organismu zůstat nízká hladina kabotegraviru (léčivé látky přípravku Vocabria) po dobu až 12 měsíců či déle od podání poslední injekce. Tato nízká hladina kabotegraviru Vás před virem neochrání a u viru může vzniknout rezistence. Je nutné, abyste během měsíce po podání poslední injekce přípravku Vocabria, pokud jsou Vám injekce podávány měsíčně, nebo během dvou měsíců po podání poslední injekce přípravku Vocabria, pokud jsou Vám injekce podávány jednou za dva měsíce, zahájil(a) jinou léčbu infekce HIV.

Děti a dospívající

Tento přípravek není určen k použití u dětí mladších 12 let a dospívajících s tělesnou hmotností nižší než 35 kg, neboť u těchto pacientů nebyl hodnocen.

Další léčivé přípravky a přípravek Vocabria

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.

Přípravek Vocabria nesmí být podáván společně s některými dalšími přípravky. (viz „Injekce přípravku Vocabria nepoužívejte“ výše v bodě 2).

Některé přípravky mohou ovlivnit účinky přípravku Vocabria nebo zvýšit pravděpodobnost, že se u Vás projeví **nežádoucí účinky**. Přípravek Vocabria může také ovlivňovat účinky některých dalších léků.

Sdělte svému lékaři, pokud užíváte:

- **rifabutin** (k léčbě některých bakteriálních infekcí, např. tuberkulózy).

➔ Pokud tento 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:

➔ Před podáním injekce přípravku Vocabria **se poraďte se svým lékařem**.

Těhotenství

- **Přípravek Vocabria není během těhotenství doporučován**. Pokud je to třeba, lékař posoudí přínosy pro Vás a rizika pro Vaše dítě spojená s podáváním injekcí přípravku Vocabria během těhotenství. Pokud plánujete otěhotnět, **sdělte to předem svému lékaři**.
- Pokud jste otěhotněla, nepřestávejte bez konzultace se svým lékařem docházet na návštěvy lékaře k podání injekce přípravku Vocabria.

Kojení

U žen infikovaných HIV se kojení **nedoporučuje**, protože infekce HIV se mateřským mlékem může přenést na dítě.

Není známo, zda se složky injekce přípravku Vocabria mohou vylučovat do mateřského mléka. Je ale možné, že se kabotegravir může do mateřského mléka vylučovat během 12 měsíců po podání poslední injekce přípravku Vocabria.

Pokud kojíte nebo o kojení uvažujete, **poraďte se co nejdříve** se svým lékařem.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Přípravek Vocabria 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**.

Důležité informace o některých složkách přípravku Vocabria

Vocabria injekční suspenze obsahuje polysorbát. Tento přípravek obsahuje 60 mg polysorbátu ve 3ml dávce. Informujte svého lékaře, pokud máte jakékoli alergie.

3. Jak jsou injekce přípravku Vocabria podávány

Přípravek Vocabria Vám bude podáván **injekcemi**, a to buď jednou měsíčně nebo jednou za dva měsíce společně s injekcí rilpivirinu. Lékař Vás seznámí s Vaším dávkovacím schématem.

Zdravotní sestra nebo lékař Vám podá přípravek Vocabria injekcí do hýžděového svalu (*nitrosvalová injekce*).

Při zahájení léčby přípravkem Vocabria se Vy a lékař můžete rozhodnout, zda zahájíte léčbu přímo přípravkem Vocabria ve formě injekce nebo zahájíte léčbu přípravkem Vocabria ve formě tablet:

- Pokud se rozhodnete zahájit léčbu tabletami, lékař Vám sdělí:
 - že přibližně **měsíc** budete užívat jednu 30mg tabletu přípravku Vocabria a jednu 25mg tabletu přípravku obsahujícího rilpivirin jednou denně a
 - že poté Vám budou **podávány každý měsíc nebo každé 2 měsíce injekce**.

Tento první měsíc užívání přípravku Vocabria a rilpivirinu ve formě tablet se nazývá perorální **úvodní období**. Umožní Vašemu lékaři posoudit, zda je vhodné přikročit k podávání injekcí.

Injekční podávání v měsíčním intervalu

Jaký léčivý přípravek	Kdy	
	První injekce	Druhá injekce a dále každý měsíc
Vocabria	600mg injekce	400mg injekce jednou měsíčně
Rilpivirin	900mg injekce	600mg injekce jednou měsíčně

Injekční dávkování ve dvouměsíčním intervalu

Jaký léčivý přípravek	Kdy	
	První a druhá injekce s měsíčním odstupem	Třetí injekce a každé následující dva měsíce
Vocabria	600mg injekce	600mg injekce každé 2 měsíce
Rilpivirin	900mg injekce	900mg injekce každé 2 měsíce

Pokud zmeškáte podání injekce přípravku Vocabria

➔ **okamžitě kontaktujte svého lékaře** a objednejte se na novou návštěvu.

Je důležité, abyste se dostavil(a) na pravidelné plánované návštěvy lékaře k podání injekcí, aby infekce HIV byla pod kontrolou a Vaše onemocnění se nezhoršovalo. Pokud zvažujete ukončení léčby, sdělte to svému lékaři.

Poradte se s lékařem, pokud se domníváte, že se nebudete schopen/schopna k podání injekce přípravku Vocabria v obvyklém termínu dostavit. Lékař Vám může navrhnout užívání přípravku Vocabria v tabletách nebo jinou léčbu infekce HIV až do doby, kdy Vám opět bude moci být podána injekce přípravku Vocabria.

Pokud je Vám podáno příliš mnoho injekcí přípravku Vocabria

Tento přípravek Vám bude podávat lékař nebo zdravotní sestra, je tudíž nepravděpodobné, že by Vám bylo podáno příliš velké množství. Pokud máte obavy, sdělte je lékaři nebo zdravotní sestře.

Bez doporučení lékaře neukončujte léčbu přípravkem Vocabria.

Je třeba, abyste dostával(a) injekce přípravku Vocabria po dobu, jakou Vám doporučí lékař. Bez doporučení lékaře přípravek Vocabria nevysazujte. Pokud přípravek vysadíte, Váš lékař musí zahájit během měsíce po podání poslední injekce přípravku Vocabria, pokud jsou Vám injekce podávány měsíčně, nebo během dvou měsíců po podání poslední injekce přípravku Vocabria, pokud jsou Vám injekce podávány jednou za dva měsíce, jinou léčbu HIV, aby bylo sníženo riziko vzniku virové rezistence.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se podávání tohoto přípravku, se obraťte na 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.

Přestaňte užívat přípravek Vocabria a okamžitě vyhledejte lékařskou pomoc, pokud zaznamenáte jakýkoli z níže uvedených příznaků:

- Zarudlé, nevystouplé, terčovité nebo kruhové skvrny na těle, často s puchýřem v centru, olupování kůže, vředy v dutině ústní, v hrdle, v dutině nosní, na genitálu nebo v oblasti očí. Těmto závažným kožním projevům mohou předcházet horečka a příznaky podobné chřipce (Stevensův-Johnsonův syndrom, toxická epidermální nekrolýza). Tyto závažné kožní reakce jsou velmi vzácné (mohou postihnout **až 1 z 10 000** osob).

Alergické reakce

Přípravek Vocabria obsahuje kabotegravir, který je inhibítozem integrázy. Inhibitory integrázy, včetně kabotegraviru, mohou způsobovat závažnou alergickou reakci známou jako hypersenzitivní reakce (reakce z precitlivělosti). Tyto hypersenzitivní reakce jsou méně časté (mohou postihnout až **1 ze 100** osob).

Pokud se u Vás objeví kterýkoli z následujících příznaků:

- kožní reakce (*vyrážka, kopřivka*)
- 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 Vocabria.

Velmi časté nežádoucí účinky

Mohou postihnout **více než 1 z 10** osob:

- bolest hlavy
- reakce v místě vpichu. Během klinických studií byla závažnost reakcí obecně mírná až střední a v průběhu času byly reakce méně časté. Mezi příznaky patří:
 - bolest (která může být vzácně spojena s dočasnými potížemi s chůzí) a nepříjemné pocity, zatvrdlé místo nebo bulka
- pocit horka (*pyrexie*), který se může objevit během jednoho týdne od podání injekcí.

Časté nežádoucí účinky

Mohou postihnout **až 1 z 10** osob:

- deprese
- úzkost
- abnormální sny
- problémy se spánkem
- závrať
- pocit na zvracení
- zvracení
- bolest břicha
- nadýmání
- průjem
- vyrážka
- bolest svalů
- únava
- pocit slabosti
- malátnost
- zvýšení tělesné hmotnosti.
- reakce v místě vpichu. Během klinických studií byla závažnost reakcí obecně mírná až střední a v průběhu času byly reakce méně časté. Mezi příznaky patří: zarudnutí, svědění, otok, pocit tepla, modřiny (které zahrnují změnu zbarvení kůže nebo nahromadění krve pod kůží).

Méně časté nežádoucí účinky

Mohou postihnout **až 1 ze 100** osob:

- pokus o sebevraždu a sebevražedné myšlenky (zejména u pacientů, kteří v minulosti měli deprese nebo potíže s duševním zdravím)
- alergická reakce (*hypersenzitivita*)
- kopřivka
- otok, někdy obličeje nebo úst, působící potíže při dýchání (*angioedém*)
- spavost
- pocit točení hlavy během nebo po podání injekce. To může vést ke mdlobám.
- poškození jater (známky mohou zahrnovat zežloutnutí kůže a očního bělma, ztrátu chuti k jídlu, svědění, citlivost břicha, světle zbarvenou stolici nebo nezvykle tmavou moč)
- změny ve výsledcích jaterních testů (zvýšení hodnot *aminotransferáz* nebo zvýšení hodnot *bilirubinu*).
- reakce v místě vpichu. Během klinických studií byla závažnost reakcí obecně mírná až střední a v průběhu času byly reakce méně časté. Mezi příznaky patří: necitlivost, mírné krvácení, absces (nahromadění hnisu) nebo flegmóna (teplo, otok nebo zarudnutí).

Další nežádoucí účinky, které se mohou projevit v krevních testech

- zvýšení hladiny lipázy (látka produkovaná slinivkou břišní)

Další možné nežádoucí účinky

Osoby, kterým je podáván přípravek Vocabria a rilpivirin k léčbě infekce HIV, mohou trpět dalšími nežádoucími účinky.

Zánět slinivky břišní

Pokud se u Vás objeví silná bolest břicha, může to být způsobeno zánětem slinivky břišní (pankreatitidy).

➔ **Sdělte to svému lékaři**, zejména v případě, že se bolest šíří a zhoršuje.

Příznaky infekce a zánětu

Osoby s pokročilým stádiem infekce HIV (AIDS) mají slabý imunitní systém a je u nich vyšší pravděpodobnost vzniku závažných infekčních onemocnění (*oportunní infekce*). Po zahájení léčby dochází k posílení imunitního systému a organismus začíná bojovat s infekcemi.

Mohou se objevit příznaky infekce a zánětu, jejichž příčinou mohou být:

- staré, skryté infekce, které znovu propukly, když se jim organismus začal bránit, nebo
- útok imunitního systému na zdravou tkáň (*autoimunitní onemocnění*).

Příznaky autoimunitních onemocnění se mohou objevit mnoho měsíců poté, co začnete dostávat léčivý přípravek pro léčbu infekce HIV.

Mezi příznaky patří:

- **svalová slabost** a/nebo **bolest svalů**
- **bolest** nebo **otoky kloubů**
- **slabost** počínající v rukou a chodidlech a rozšiřující se směrem k trupu
- **bušení srdce** nebo **třes**
- **hyperaktivita** (nadměrný neklid a pohyb).

Pokud se u Vás objeví jakékoli příznaky infekce:

➔ **Okamžitě to sdělte svému lékaři.** Bez porady s lékařem neužívejte jiné léčivé přípravky na infekci.

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 **systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Vocabria uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

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

Chraňte před mrazem.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Vocabria obsahuje

- Léčivou látkou je kabotegravir.

Jedna 3ml injekční lahvička obsahuje 600 mg kabotegraviru.

Další složkami jsou:

Mannitol (E 421)

Polysorbát 20 (E 432)

Makrogol (E 1521)

Voda pro injekci

Jak přípravek Vocabria vypadá a co obsahuje toto balení

Kabotegravir ve formě injekční suspenze s prodlouženým uvolňováním se dodává v hnědé skleněné injekční lahvičce s pryžovou zátkou. Balení rovněž obsahuje 1 injekční stříkačku, 1 adaptér na injekční lahvičku a 1 injekční jehlu.

Držitel rozhodnutí o registraci

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

Výrobce

GlaxoSmithKline Manufacturing SpA
Strada Provinciale Asolana, 90
San Polo di Torrile
Parma, 43056
Itálie

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

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

ViiV Healthcare BV
Tel.: + 370 80000334

България

ViiV Healthcare BV
Tel.: + 359 80018205

Luxembourg/Luxemburg

ViiV Healthcare srl/bv
Belgique/Belgien
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
Tel.: + 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
Tel.: + 47 22 70 20 00

Ελλάδα

GlaxoSmithKline Μονοπρόσωπη Α.Ε.Β.Ε.
Tel.: + 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

Polska

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

es-ci@viivhealthcare.com

France

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

Portugal

VIIHVIV 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

Slovenija

ViiV Healthcare BV
Tel.: + 386 80688869

Ísland

Vistor ehf.
Tel.: +354 535 7000

Slovenská republika

ViiV Healthcare BV
Tel.: + 421 800500589

Italia

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

Suomi/Finland

GlaxoSmithKline Oy
Tel.: + 358 (0)10 30 30 30

Κύπρος

ViiV Healthcare BV
Tel.: + 357 80070017

Sverige

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

Latvija

ViiV Healthcare BV
Tel.: + 371 80205045

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: <https://www.ema.europa.eu>.

Následující informace jsou určeny pouze pro zdravotnické pracovníky:

Návod k použití léčivého přípravku Vocabria v 3ml injekci

Přehled

Úplná dávka vyžaduje podání dvou injekcí: přípravek **VOCABRIA** a **rilpivirin**

3 ml kabotegraviru a 3 ml rilpivirinu.

Kabotegravir a rilpivirin jsou podávány ve formě suspenze, které nevyžadují další ředění nebo rekonstituci. Přípravné kroky jsou u obou léčiv shodné. Při přípravě injekční suspenze je nutné pečlivě dodržovat tyto pokyny, aby nedošlo k úniku přípravku.

Kabotegravir a rilpivirin jsou určeny pouze pro intramuskulární podání. Obě injekce je třeba podat do gluteální oblasti.

Poznámka: Doporučuje se ventrogluteální oblast. **Pořadí podání není důležité.**



Podmínky uchovávání

Chraňte před mrazem.

Obsah Vašeho balení

- 1 injekční lahvička kabotegraviru
- 1 adaptér na injekční lahvičku
- 1 injekční stříkačka
- 1 injekční jehla (0,65 mm; 38 mm [velikost 23 G; 1,5 palce])

Zvolte odpovídající délku jehly na základě odborného úsudku a s přihlédnutím k tělesné konstituci pacienta.

Injekční lahvička s kabotegravirem



Víčko injekční lahvičky
(Přezbová zátka pod
víčkem)

Adaptér na injekční lahvičku



Injekční stříkačka



Píst

Injekční jehla

Chráníč jehly



**Kryt na injekční
jehlu**

Dále jsou také potřeba

- nesterilní rukavice
 - 2 tampóny napuštěné alkoholem
 - 2 gázové čtverečky
 - vhodná nádoba určená pro ostré předměty
- Ujistěte se předem, že máte balení rilpivirinu po ruce.

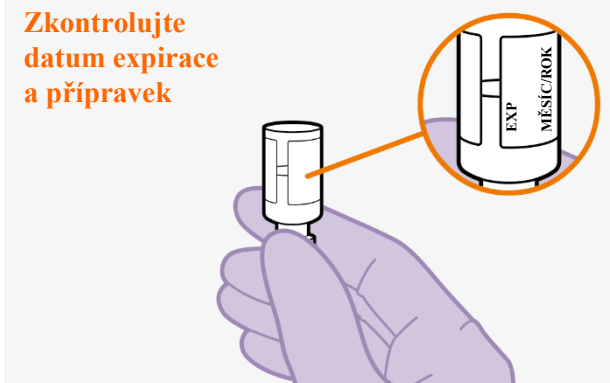
+ 1 balení 3 ml rilpivirinu



Příprava

1. Zkontrolujte injekční lahvičku

Zkontrolujte datum expirace a přípravek



- Zkontrolujte, zda neuplynulo datum expirace.
- Okamžitě zkontrolujte injekční lahvičku. Pokud zpozorujete nečistotu, výrobek nepoužívejte.

Poznámka: Injekční lahvička s kabotegravirem má sklo zabarvené dohněda. **Nepoužívejte**, pokud uplynula doba použitelnosti.

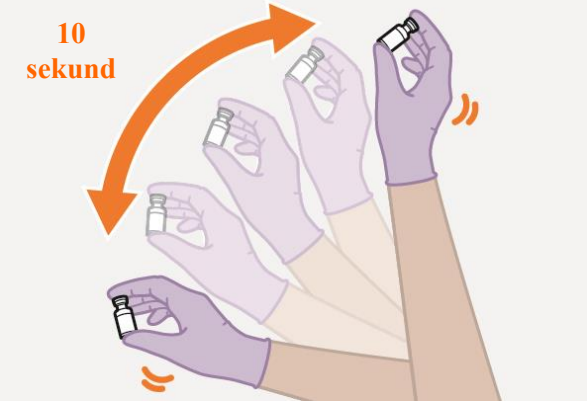
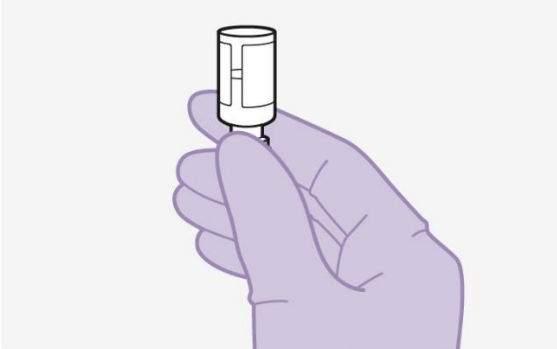
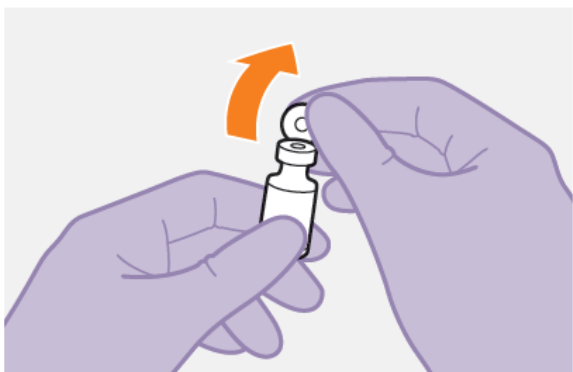
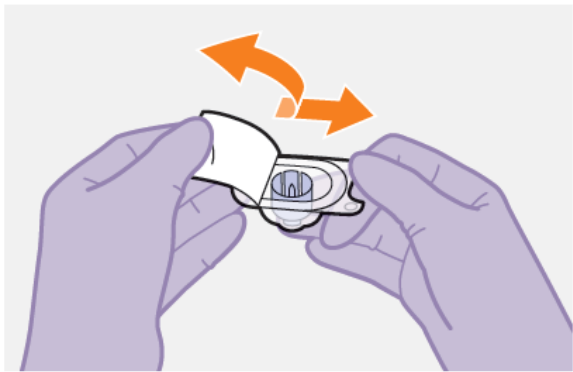
2. Vyčkejte 15 minut



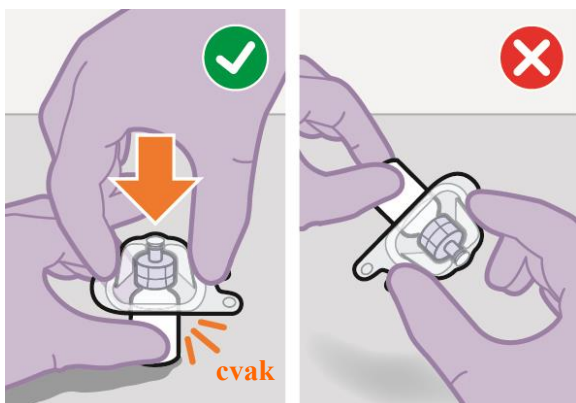
Vyčkejte 15 minut



- Pokud je balení uchováváno v chladničce, vyjměte jej a před aplikací počkejte nejméně 15 minut, aby léčivý přípravek dosáhl pokojové teploty.

3. Razantně protřepejte 	• Injekční lahvičku pevně uchopte a razantně po dobu 10 sekund protřepejte (viz obr.).
4. Zkontrolujte suspenzi 	• Obraťte lahvičku dnem vzhůru a zkontrolujte, zda dochází k resuspendaci. Suspenze má mít homogenní vzhled. Pokud suspenze není homogenní, lahvičku znovu protřepejte. • Je rovněž běžné, že se objeví malé vzduchové bubliny. Poznámka: Pořadí přípravy injekčních lahviček není důležité.
5. Sejměte víčko z injekční lahvičky 	• Sejměte víčko z injekční lahvičky. • Otřete pryžovou zátku tampónem s alkoholem. Po otření pryžové zátky zabraňte jakémukoli dalšímu kontaktu s ní.
6. Otevřete obal adaptéru na injekční lahvičku 	• Odlepte papírovou podložku z obalu adaptéru na injekční lahvičku. Poznámka: V dalším kroku nevyjímajte adaptér z obalu. Adaptér z obalu při převrácení nevypadne.

7. Nasad'te adaptér na injekční lahvičku



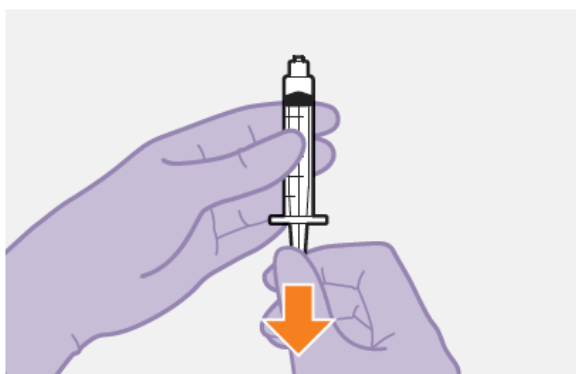
- Postavte injekční lahvičku na rovný povrch.
- Přitlačte adaptér přímo na injekční lahvičku (viz obr.).
- Adaptér na injekční lahvičku má pevně zapadnout na své místo.

8. Sejměte obal



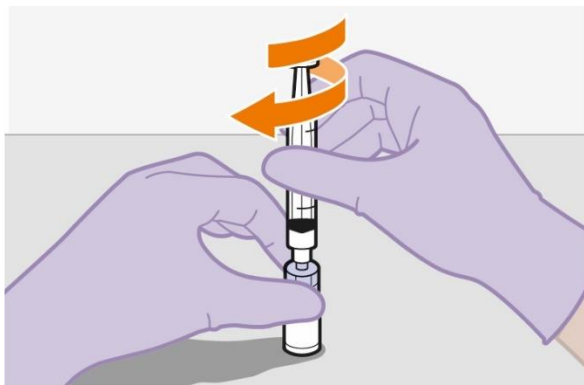
- Sejměte obal adaptéru injekční lahvičky (viz obr.).

9. Připravte injekční stříkačku



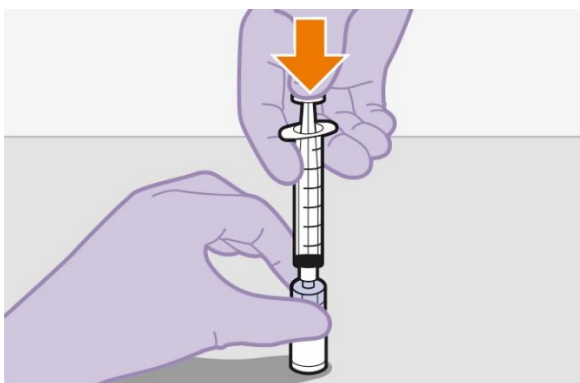
- Vyjměte injekční stříkačku z obalu.
- Natáhněte do stříkačky 1 ml vzduchu. To zjednoduší pozdější natažení tekutiny.

10. Připevněte injekční stříkačku



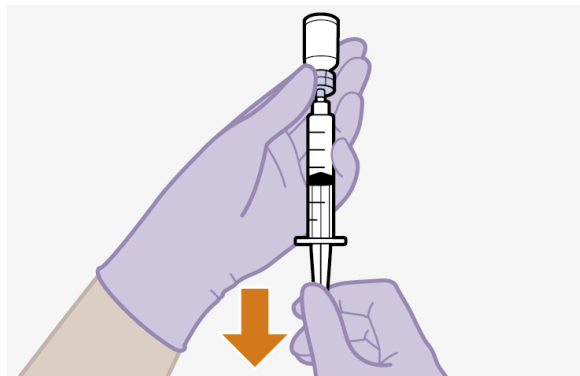
- Adaptér na injekční lahvičku a injekční lahvičku pevně uchopte, jak je znázorněno.
- Injekční stříkačku pevně našroubujte na adaptér na injekční lahvičku.

11. Stlačte píst



- Úplným stlačením pístu vytlačte vzduch do injekční lahvičky.

12. 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: Injekční stříkačku držte kolmo vzhůru, aby nedošlo k úniku tekutiny.

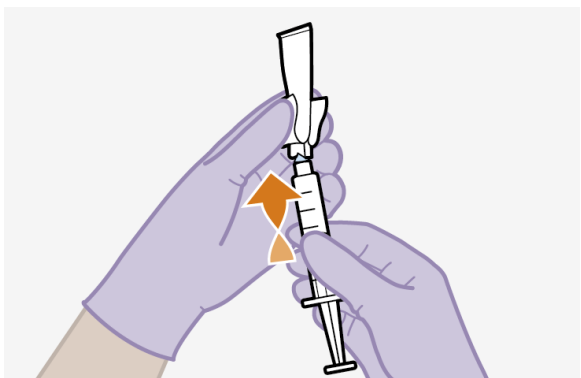
13. Odšroubujte injekční stříkačku



- Držte pevně píst injekční stříkačky na místě, aby nedošlo k úniku tekutiny (viz obr.). Je normální, že ucítíte lehký protitlak.
- Odšroubujte injekční stříkačku z adaptéru na injekční lahvičku, adaptér na injekční lahvičku přidržíte, jak je znázorněno.

Poznámka: Zkontrolujte, že suspenze kabotegraviru vypadá homogenně a má bílou až narůžovělou barvu.

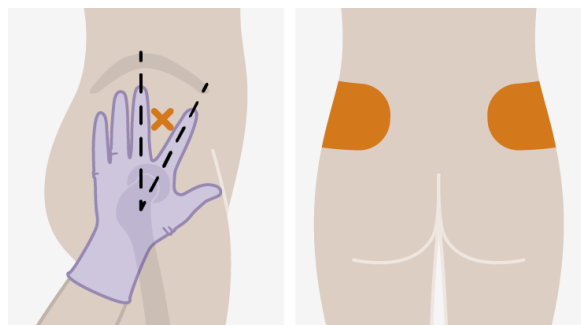
14. Připojte jehlu



- Obal jehly částečně otevřete, odkryjte bázi jehly.
- Injekční stříkačku držte kolmo vzhůru, pootočením pevně nasadíte injekční stříkačku na jehlu.
- Odstraňte z jehly obal.

Injekce

15. Připravte místo injekce



Ventrogluteální
oblast

Dorzogluteální
oblast

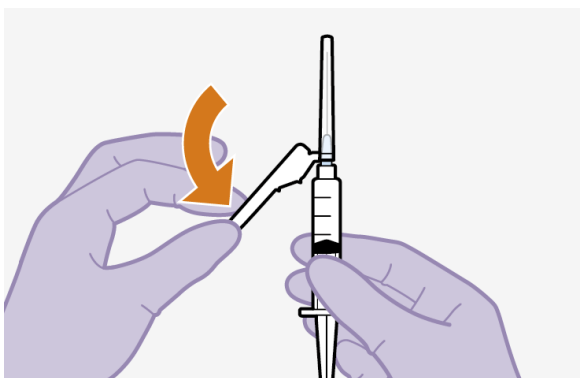
Injekce musí být aplikována do gluteální oblasti. Pro injekci vyberte následující oblast:

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

Poznámka: Pouze intramuskulární podání do gluteální oblasti.

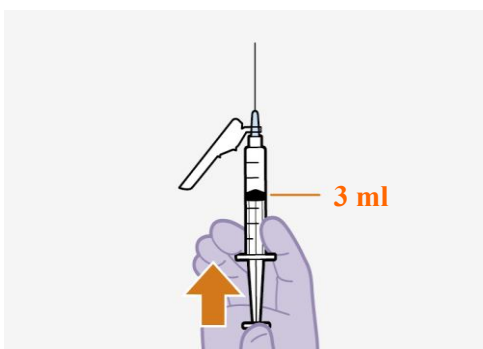
Nepodávejte intravenózně.

16. Sejměte kryt



- Odklopte chránič jehly.
- Sejměte kryt jehly.

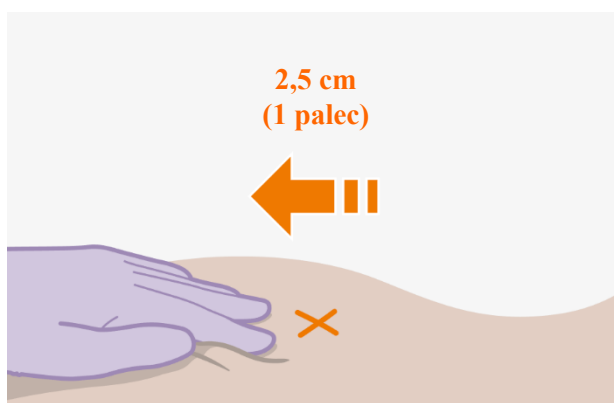
17. Odstraňte přebytečnou tekutinu



- Injekční stříkačku držte jehlou vzhůru. Zatlačte píst na značku 3ml dávky, abyste odstranil(a) přebytečnou tekutinu a všechny vzduchové bubliny.

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

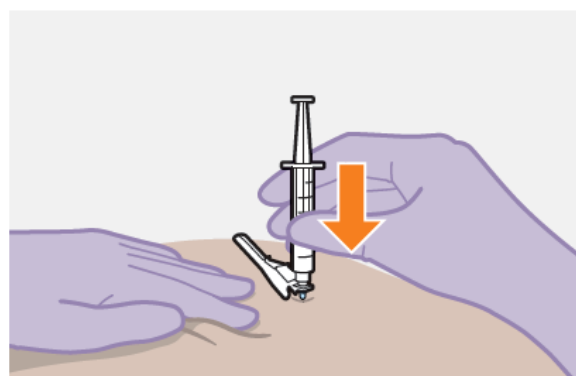
18. Napněte kůži



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

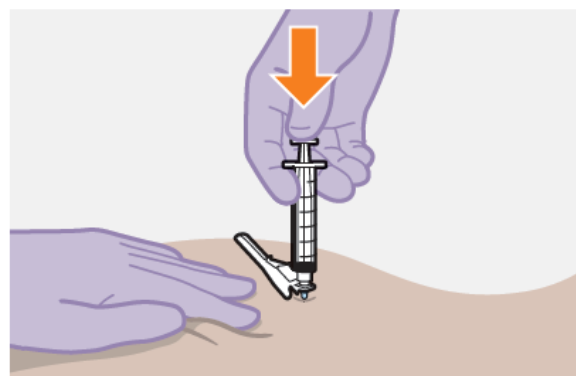
- Pevně uchopte kůži v místě vpichu a tahem ji posuňte zhruba o 2,5 cm (1 palec).
- V této poloze ji přidržte po dobu provedení injekce.

19. Zaveďte injekční jehlu



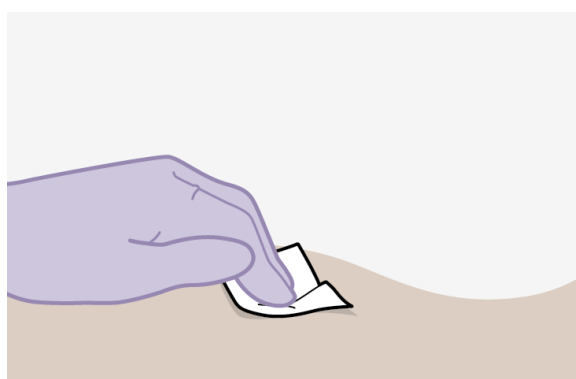
- Zaveďte celou délku jehly, případně dostatečně hluboko, abyste dosáhl(a) svalu.

20. Vstříkněte dávku



- Kůži držte stále napnutou a pomalu stlačte píst zcela dolů.
- Ujistěte se, že je injekční stříkačka prázdná.
- Jehlu vytáhněte a okamžitě napnutou kůži uvolněte.

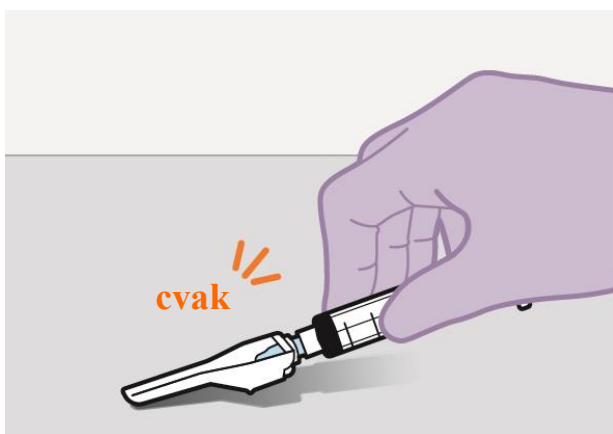
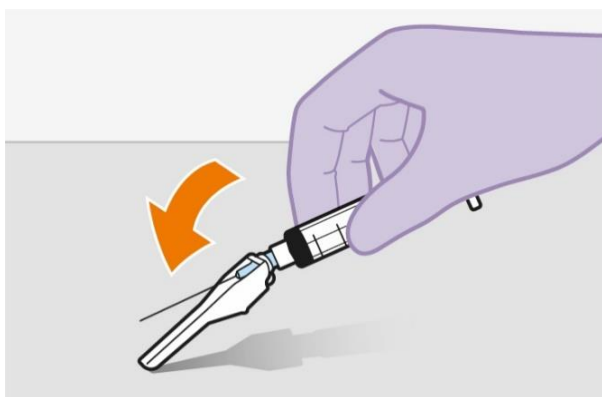
21. Zkontrolujte místo vpichu



- Místo vpichu stlačte gázou.
- Pokud se objeví krvácení, je možné použít malé krytí.

Místo nemasírujte.

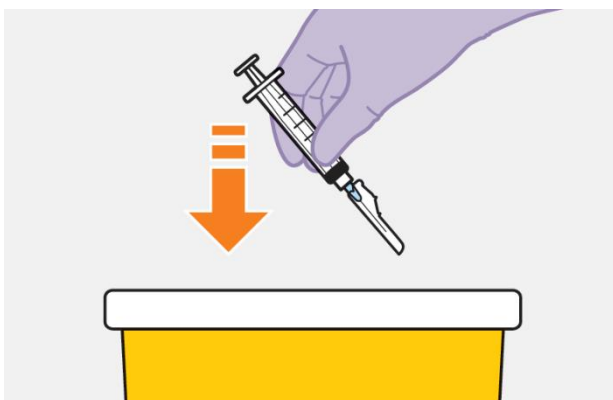
22. Zajištění jehly



- Přiklopte chránič na jehlu.
- Jemným tlakem proti pevnému povrchu chránič zajištěte.
- Po zajištění chránič cvakne.

Po aplikaci injekce

23. Bezpečná likvidace



- Zlikvidujte použité jehly, injekční stříkačky, injekční lahvičky a adaptéry na injekční lahvičky v souladu s místními zdravotními a bezpečnostními předpisy.

Zopakujte s druhým léčivým přípravkem



Pokud nebyly ještě podány oba léčivé přípravky, proveďte kroky pro přípravu a injekci rilpivirinu, který má svůj vlastní návod k použití.

Otázky a odpovědi

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

Z mikrobiologického hlediska je nutné přípravek použít ihned, jakmile je suspenze natažena do injekční stříkačky.

Chemická a fyzikální stabilita po otevření před použitím byla doložena po dobu 2 hodin při teplotě 25 °C.

2. Proč je třeba do injekční lahvičky injikovat vzduch?

Když do injekční lahvičky injikujete 1 ml vzduchu, je snazší do stříkačky natáhnout dávku léčivého přípravku.

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

3. Záleží na pořadí podání léčivých přípravků?

Ne, pořadí není důležité.

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

Nejvhodnější je nechat injekční lahvičku ohřát se na pokojovou teplotu přirozeným způsobem. Pokud nicméně potřebujete proces urychlit, je možné ji ohřát v dlani.

Žádné jiné metody zahřívání nepoužívejte.

5. 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

Vocabria 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 Vocabria tablety a k čemu se používají
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Vocabria tablety užívat
3. Jak tablety přípravku Vocabria užívat
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak tablety přípravku Vocabria uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Vocabria a k čemu se používá

Tablety přípravku Vocabria obsahují léčivou látku kabotegravir. Kabotegravir patří do skupiny antiretrovirových léčiv zvaných *inhibitory integrázy (INI)*.

Tablety přípravku Vocabria jsou určeny k léčbě infekce virem lidské imunodeficiency (HIV) u dospělých a dospívajících (od 12 let a s tělesnou hmotností nejméně 35 kg), kteří podstupují zároveň léčbu dalším antiretrovirovým léčivem rilpivirinem a jejichž infekce HIV-1 je pod kontrolou.

Tablety přípravku Vocabria infekci HIV zcela nevyléčí, pomáhají ale udržet množství viru v organismu na nízké úrovni. To pomáhá udržet počet buněk CD4+ v krvi. Buňky CD4+ jsou jedním z typů bílých krvinek, který pomáhá organismu bojovat s infekcí.

Lékař Vám doporučí užívání tablet Vocabria před tím, než Vám přípravek Vocabria bude podán poprvé v injekci.

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

Tablety přípravku Vocabria jsou při léčbě infekce HIV vždy podávány v kombinaci s dalším antiretrovirovým přípravkem *rilpivirinem* v tabletách. Přípravek Vocabria a rilpivirin v tabletách nahradí Vaše stávající antiretrovirové léčivé přípravky. Informace o léčivém přípravku obsahujícím rilpivirin naleznete v příbalové informaci rilpivirinu.

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

Tablety přípravku Vocabria neužívejte:

- pokud se u Vás v minulosti objevily závažné kožní vyrážky, olupování kůže, puchýře a/nebo vředy v dutině ústní.
- pokud jste **alergický(á)** (*hypersenzitivní*) na kabotegravir nebo kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).
- pokud užíváte kterýkoli z následujících přípravků, neboť mohou ovlivnit účinek přípravku Vocabria:
 - **karbamazepin, oxkarbazepin, fenytoin, fenobarbital** (k léčbě epilepsie a prevenci záchvatů).
 - **rifampicin nebo rifapentin** (k léčbě některých bakteriálních infekcí, např. tuberkulózy).

➔ Pokud se domníváte, že se Vás výše uvedené skutečnosti týkají, **sdělte to svému lékaři**.

Upozornění a opatření

Závažné kožní reakce:

V souvislosti s léčbou přípravkem Vocabria byly velmi vzácně hlášeny závažné kožní reakce, včetně Stevensova-Johnsonova syndromu a toxické epidermální nekrolýzy. Pokud zaznamenáte jakýkoli příznak související s těmito závažnými kožními reakcemi, ukončete užívání přípravku Vocabria a okamžitě vyhledejte lékařskou pomoc.

➔ **Přečtěte si informace** v bodě 4 této příbalové informace ("Možné nežádoucí účinky").

Alergické reakce

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

➔ **Přečtěte si informace** v bodě 4 této příbalové informace.

Poškození jater včetně hepatitidy B a/nebo případně hepatitidy C (virový zánět jater typu B nebo C)

Sdělte svému lékaři, pokud máte nebo jste měl(a) problémy s játry, včetně hepatitidy B a/nebo C. Před rozhodnutím o tom, zda můžete přípravek Vocabria užívat, lékař posoudí závažnost poškození jater.

Sledujte důležité příznaky

U některých osob užívajících léčivé přípravky k léčbě infekce HIV se mohou objevit další zdravotní problémy, z nichž některé mohou být závažné. Je třeba vědět, které důležité známky a příznaky musíte při užívání přípravku Vocabria sledovat. Patří sem:

- příznaky infekce
- příznaky poškození jater.

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

Pokud se u Vás objeví jakékoli příznaky infekce nebo poškození jater:

➔ **okamžitě to sdělte svému lékaři**. Bez porady s lékařem neužívejte jiné léčivé přípravky k léčbě infekčních onemocnění.

Děti a dospívající

Tento přípravek není určen k použití u dětí mladších 12 let a dospívajících s tělesnou hmotností nižší než 35 kg, neboť u těchto pacientů nebyl hodnocen.

Další léčivé přípravky a tablety přípravku Vocabria

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.

Přípravek Vocabria nesmí být užíván společně s některými dalšími přípravky (viz „Tablety přípravku Vocabria neužívejte“ výše v bodě 2):

Některé přípravky mohou ovlivnit účinky přípravku Vocabria nebo zvýšit pravděpodobnost, že se u Vás projeví **nežádoucí účinky**. Přípravek Vocabria může také ovlivňovat účinky některých dalších léků.

Sdělte svému lékaři, pokud užíváte jakékoli přípravky z níže uvedeného seznamu:

- **Léčivé přípravky zvané antacida k léčbě trávicích potíží a pálení žáhy.** Antacida mohou zamezit absorpci léčivých látek v přípravku Vocabria do organismu.
 - **Tyto přípravky neužívejte** 2 hodiny před užitím přípravku Vocabria nebo nejméně 4 hodiny po jeho užití.
 - **rifabutin** (k léčbě některých bakteriálních infekcí, např. tuberkulózy).
- ➔ Pokud kterýkoli z těchto přípravků 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:

➔ Než začnete přípravek Vocabria užívat, **porad'te se se svým lékařem**.

Těhotenství

- **Přípravek Vocabria není během těhotenství doporučován.** Pokud je to třeba, lékař posoudí přínosy pro Vás a rizika pro Vaše dítě spojená s užíváním přípravku Vocabria během těhotenství. Pokud plánujete otěhotnět, **sdělte to předem svému lékaři**.
- Pokud jste otěhotněla, nepřestávejte přípravek Vocabria užívat bez konzultace se svým lékařem.

Kojení

U žen infikovaných HIV se kojení **nedoporučuje**, protože infekce HIV se mateřským mlékem může přenést na dítě.

Není známo, zda se složky přípravku Vocabria tablety mohou vylučovat do mateřského mléka.

Pokud kojíte nebo o kojení uvažujete, **porad'te se co nejdříve** se svým lékařem.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Přípravek Vocabria může vyvolat závrat' 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**.

Důležité informace o některých složkách přípravku Vocabria

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

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

3. Jak přípravek Vocabria užívat

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

Tablety přípravku Vocabria musí být vždy užívány společně s dalším přípravkem k léčbě infekce HIV (rilpivirin ve formě tablet). Pečlivě dodržujte pokyny týkající se přípravku obsahujícího rilpivirin. Příbalová informace je součástí balení přípravku obsahujícího rilpivirin.

Schéma podání přípravku Vocabria tablet následované injekcemi v měsíčním intervalu

Jaký léčivý přípravek	Kdy		
	Během 1. měsíce (alespoň 28 dní)	2. měsíc po měsíci užívání tablet	Od 3. měsíce
Vocabria	30mg tableta jednou denně	600mg injekce	400mg injekce měsíčně
Rilpivirin	25mg tableta jednou denně	900mg injekce	600mg injekce měsíčně

Schéma podání přípravku Vocabria tablet následované injekcemi ve dvoutříměsíčním intervalu

Jaký léčivý přípravek	Kdy		
	1. měsíc (alespoň 28 dní)	2. měsíc a 3. měsíc po měsíci užívání tablet	Od 5. měsíce
Vocabria	30mg tableta jednou denně	600mg injekce	600mg injekce každé 2 měsíce
Rilpivirin	25mg tableta jednou denně	900mg injekce	900mg injekce každé 2 měsíce

Při zahájení léčby přípravkem Vocabria se Vy a lékař můžete rozhodnout, zda zahájíte léčbu přípravkem Vocabria ve formě tablet nebo zahájíte léčbu přímo přípravkem Vocabria ve formě injekce:

- Pokud se rozhodnete zahájit léčbu tabletami, lékař Vám sdělí:
 - že přibližně **jeden měsíc** budete užívat jednu 30mg tabletu přípravku Vocabria a jednu 25mg tabletu rilpivirinu jednou denně.
 - poté Vám budou podávány **každý měsíc nebo každé 2 měsíce injekce**.

Prvnímu měsíci užívání kabotegraviru a rilpivirinu ve formě tablet se říká perorální **úvodní období**. Umožní lékaři posoudit, zda je vhodné pokračovat s podáváním injekcí.

Jak užívat tablety

Tablety přípravku Vocabria se polykají s malým množstvím vody.

Přípravek Vocabria se může užívat s jídlem nebo nalačno. Pokud je ale přípravek Vocabria užíván ve stejnou dobu jako rilpivirin, obě tablety se užívají s jídlem.

Pokud není možné, aby Vám byla podána Vaše injekce

Pokud Vám není možné podat injekci přípravku Vocabria, může Vám lékař doporučit namísto toho užívání přípravku Vocabria v tabletách nebo jinou léčbu infekce HIV až do doby, kdy Vám opět bude možné injekce podat.

Antacida

Antacida, používaná k léčbě **trávicích potíží a pálení žáhy**, mohou zamezit absorpci přípravku Vocabria do organismu a snížit jeho účinnost.

Neužívejte antacida během 2 hodin před užitím přípravku Vocabria nebo nejméně 4 hodiny po jeho užití. O užívání léčivých přípravků snižujících kyselost žaludečního obsahu (antacid) společně s tabletami přípravku Vocabria se poraďte s lékařem.

Jestliže jste užil(a) větší množství přípravku Vocabria, než jste měl(a)

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

Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek Vocabria

Pokud si opomenutí uvědomíte do 12 hodin od doby, kdy obvykle přípravek Vocabria 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 méně než 4 hodiny po užití přípravku Vocabria, užijte další tabletu. Pokud zvracíte za déle než 4 hodiny po užití přípravku Vocabria, není nutné užívat další tabletu až do další plánované dávky.

Bez doporučení lékaře užívání přípravku Vocabria nevysazujte

Přípravek Vocabria užívejte po dobu, jakou Vám doporučí lékař. Bez doporučení lékaře užívání přípravku nevysazujte.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, se obraťte na 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.

Přestaňte užívat přípravek Vocabria a okamžitě vyhledejte lékařskou pomoc, pokud zaznamenáte jakýkoli z níže uvedených příznaků:

- Zarudlé, nevystouplé, terčovitě nebo kruhové skvrny na těle, často s puchýřem v centru, olupování kůže, vředy v dutině ústní, v hrdle, v dutině nosní, na genitálu nebo v oblasti očí. Těmto závažným kožním projevům mohou předcházet horečka a příznaky podobné chřipce (Stevensův-Johnsonův syndrom, toxická epidermální nekrolýza). Tyto závažné kožní reakce jsou velmi vzácné (mohou postihnout **až 1 z 10 000** osob).

Alergické reakce

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

(reakce z přecitlivělosti). Tyto hypersenzitivní reakce jsou méně časté (mohou postihnout až **1 ze 100** osob).

Pokud se u Vás objeví kterýkoli z následujících příznaků:

- kožní reakce (*vyrážka, kopřivka*)
- 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 Vocabria.

Velmi časté nežádoucí účinky

Mohou postihnout **více než 1 z 10** osob:

- bolest hlavy
- pocit horka (*pyrexie*).

Časté nežádoucí účinky

Mohou postihnout **až 1 z 10** osob:

- deprese
- úzkost
- abnormální sny
- problémy se spánkem
- závrať
- pocit na zvracení
- zvracení
- bolest břicha
- nadýmání
- průjem
- vyrážka
- bolest svalů
- únava
- pocit slabosti
- malátnost
- zvýšení tělesné hmotnosti.

Méně časté nežádoucí účinky

Mohou postihnout **až 1 ze 100** osob:

- pokus o sebevraždu a sebevražedné myšlenky (zejména u pacientů, kteří v minulosti měli deprese nebo potíže s duševním zdravím)
- alergická reakce (*hypersenzitivita*)
- kopřivka
- otok, někdy obličeje nebo úst, působící potíže při dýchání (*angioedém*)
- spavost
- poškození jater (známky mohou zahrnovat zežloutnutí kůže a očního bělma, ztrátu chuti k jídlu, svědění, citlivost břicha, světle zbarvenou stolicí nebo nezvykle tmavou moč)
- změny ve výsledcích jaterních testů (zvýšení hodnot *aminotransferáz* nebo zvýšení hodnot *bilirubinu*).

Další nežádoucí účinky, které se mohou projevit v krevních testech

- zvýšení hladiny lipázy (látko produkovaná slinivkou břišní)

Další možné nežádoucí účinky

Osoby užívající přípravek Vocabria a rilpivirin k léčbě infekce HIV mohou trpět dalšími nežádoucími účinky.

Zánět slinivky břišní

Pokud se u Vás objeví silná bolest břicha, může to být způsobeno zánětem slinivky břišní (pankreatitidy).

➔ **Sdělte to svému lékaři**, zejména v případě, že se bolest šíří a zhoršuje.

Příznaky infekce a zánětu

Osoby s pokročilým stádiem infekce HIV (AIDS) mají slabý imunitní systém a je u nich vyšší pravděpodobnost vzniku závažných infekčních onemocnění (*oportunní infekce*). Po zahájení léčby dochází k posílení imunitního systému a organismus začíná bojovat s infekcemi.

Mohou se objevit příznaky infekce a zánětu, jejichž příčinou mohou být:

- staré, skryté infekce, které znovu propukly, když se jim organismus začal bránit, nebo
- útok imunitního systému na zdravou tkáň (*autoimunitní onemocnění*).

Příznaky autoimunitních onemocnění se mohou objevit mnoho měsíců poté, co jste začali užívat léčivý přípravek pro léčbu infekce HIV.

Mezi příznaky patří:

- **svalová slabost** a/nebo **bolest svalů**
- **bolest** nebo **otoky kloubů**
- **slabost** počínající v rukou a chodidlech a rozšiřující se směrem k trupu
- **bušení srdce** nebo **třes**
- **hyperaktivita** (nadměrný neklid a pohyb).

Pokud se u Vás objeví jakékoli příznaky infekce a zánětu nebo pokud si všimnete jakýchkoli výše uvedených příznaků:

➔ **okamžitě to sdělte svému lékaři**. Bez porady s lékařem neužívejte jiné léčivé přípravky na infekci.

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 systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Vocabria uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

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

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní teplotní podmínky uchovávání.

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 Vocabria obsahuje

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

Dalšími složkami jsou:

Jádro tablety

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

Potahová vrstva tablety

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

Jak přípravek Vocabria vypadá a co obsahuje toto balení

Potahované tablety přípravku Vocabria 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.
Avda. 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
Tel.: + 32 (0) 10 85 65 00

Lietuva

ViiV Healthcare BV
Tel.: + 370 80000334

България

ViiV Healthcare BV
Tel.: + 359 80018205

Luxembourg/Luxemburg

ViiV Healthcare srl/bv
Belgique/Belgien
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
Tel.: + 45 36 35 91 00
dk-info@gsk.com

Deutschland

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

Eesti

ViiV Healthcare BV
Tel.: + 372 8002640

Ελλάδα

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

España

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

France

ViiV Healthcare SAS
Tel.: + 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 ehf.
Tel.: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

ViiV Healthcare BV
Tel.: + 357 80070017

Malta

ViiV Healthcare BV
Tel.: + 356 80065004

Nederland

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

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tel.: + 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
viiv.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
Tel.: + 358 (0)10 30 30 30

Sverige

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

Latvija

ViiV Healthcare BV

Tel.: + 371 80205045

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: <https://www.ema.europa.eu>.