

PRÍLOHA I
SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie. Informácie o tom, ako hlásiť nežiaduce reakcie, nájdete v časti 4.8.

1. NÁZOV LIEKU

Apretude 600 mg injekčná suspenzia s predĺženým uvoľňovaním

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá injekčná liekovka obsahuje 600 mg kabotegraviru v 3 ml.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Injekčná suspenzia s predĺženým uvoľňovaním.
Biela až bledoružová suspenzia.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Apretude je indikovaný v kombinácii s bezpečnejšími sexuálnymi praktikami na predexpozičnú profylaxiu (pre-exposure prophylaxis, PrEP) na zníženie rizika pohlavne prenosnej infekcie HIV-1 u vysokorizikových dospelých a dospievajúcich, vážiacych najmenej 35 kg (pozri časti 4.2, 4.4 a 5.1).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Apretude má predpisovať lekár so skúsenosťami v manažmente PrEP HIV.

Každú injekciu má podať zdravotnícky pracovník.

Pred začatím používania kabotegraviru a pri každej nasledujúcej injekcii kabotegraviru musia byť osoby testované na HIV-1 (pozri časť 4.3). Kombinovaný test antigén/protilátka, ako aj test založený na detekcii HIV RNA musia byť negatívne. Odporúča sa, aby predpisujúci lekári vykonali oba testy, i keď výsledok testu založeného na detekcii HIV RNA bude dostupný až po podaní injekcie kabotegraviru. Ak kombinovaná testovacia stratégia, zahŕňajúca oba testy, nie je dostupná, má sa testovať v súlade s miestnymi usmerneniami.

Pred začatím používania Apretude majú byť starostlivo vybrané osoby, ktoré súhlasia s požadovanou dávkovacou schémou, a majú byť poučené o dôležitosti dodržiavania plánovaných návštev na podanie dávky na zníženie rizika nakazenia sa infekciou HIV-1.

Poskytovateľ zdravotnej starostlivosti a osoba sa môžu rozhodnúť použiť tablety kabotegraviru ako úvodnú perorálnu liečbu pred začatím podávania injekcií Apretude, aby sa posúdila znášanlivosť, alebo môžu pristúpiť priamo k podávaniu injekcií Apretude (pozri tabuľky 1 a 2 pre odporúčané dávkovanie).

Dávkovanie

Úvodná perorálna liečba

Pre informácie o úvodnej perorálnej liečbe si preštudujte SPC pre Apretude filmom obalené tablety.

Injekčné podanie

Začiatkové injekcie

Odporúčaná začiatková dávka je jedna 600 mg intramuskulárna injekcia. Ak sa využila úvodná perorálna liečba, prvá injekcia sa má naplánovať na posledný deň úvodnej perorálnej liečby alebo do troch dní po nej.

O mesiac neskôr sa má podať druhá 600 mg intramuskulárna injekcia. Osobám môže byť podaná druhá 600 mg začiatková injekcia až 7 dní pred plánovaným termínom podania alebo do 7 dní po tomto termíne.

Pokračovacie injekcie – každé 2 mesiace

Po druhej začiatkovej injekcii je odporúčaná pokračovacia injekčná dávka u dospelých jedna 600 mg intramuskulárna injekcia podávaná každé 2 mesiace. Osobám môžu byť injekcie podané až 7 dní pred plánovaným termínom injekcie alebo do 7 dní po tomto termíne.

Tabuľka 1 Odporúčaná dávkovacia schéma pre intramuskulárne podanie

	Začiatkové injekcie (každý mesiac)	Pokračovacie injekcie (každé dva mesiace)
Liek	Priamo podávanie injekcií: 1. a 2. mesiac <u>alebo</u> Následne po úvodnej perorálnej liečbe: 2. a 3. mesiac	Dva mesiace po poslednej začiatkovej injekcii a potom každé 2 mesiace
Kabotegravir	600 mg	600 mg

Vynechané dávky

Osoby, ktoré vynechajú plánovanú návštevu na podanie injekcie, sa majú znova vyhodnotiť, aby sa zabezpečilo, že pokračovanie PrEP je stále vhodné.

Ak nie je možné zabrániť oneskoreniu o viac ako 7 dní od plánovanej návštevy na podanie injekcie, bude to znamenať vynechanie dávky, preto sa môžu použiť tablety kabotegraviru 30 mg jedenkrát denne počas najviac dvoch mesiacov, aby sa nahradila jedna plánovaná návšteva na podanie injekcie. Prvá dávka perorálneho kabotegraviru (alebo alternatívnej perorálnej PrEP terapie) sa má užiť približne dva mesiace (+/- 7 dní) po poslednej injekcii kabotegraviru. Na perorálnu PrEP trvajúcu viac ako dva mesiace sa odporúča alternatívny PrEP režim k perorálnemu kabotegraviru.

Podávanie injekcií sa má obnoviť v deň, keď sa podávanie perorálnych dávok kabotegraviru dokončí, alebo do troch dní po ňom, ako sa odporúča v tabuľke 2.

Tabuľka 2 Odporúčania pre injekčné dávky po vynechaní injekcií alebo po perorálnom kabotegravire (PrEP) ako náhrada vynechanej injekcie

Vynechané dávky	
Čas od poslednej injekcie	Odporúčanie

Ak sa vynechá druhá injekcia a čas od prvej injekcie je:	
≤ 2 mesiace	Podajte čo najskôr jednu 600 mg injekciu a pokračujte v dávkovacej schéme pre injekcie každé 2 mesiace.
> 2 mesiace	Znovu začnite liečbu osoby jednou 600 mg začiatočnou injekciou s následnou druhou 600 mg začiatočnou injekciou o mesiac neskôr. Potom postupujte podľa dávkovacej schémy pre injekcie každé dva mesiace.
Ak sa vynechá tretia alebo ďalšia injekcia a čas od predchádzajúcej injekcie je:	
≤ 3 mesiace	Podajte čo najskôr jednu 600 mg injekciu a pokračujte v dávkovacej schéme pre injekcie každé 2 mesiace.
> 3 mesiace	Znovu začnite liečbu osoby jednou 600 mg začiatočnou injekciou s následnou druhou 600 mg začiatočnou injekciou o mesiac neskôr. Potom postupujte podľa dávkovacej schémy pre injekcie každé dva mesiace.

Špeciálne skupiny populácie

Staršie osoby

U starších osôb nie je potrebná úprava dávky. K dispozícii sú obmedzené údaje o použití kabotegraviru u osôb vo veku 65 rokov a starších (pozri časť 5.2).

Porucha funkcie pečene

U osôb s miernou alebo stredne závažnou poruchou funkcie pečene (Childovo-Pughovo skóre A alebo B) nie je potrebná úprava dávky. Kabotegravir sa neskúmal u osôb so závažnou poruchou funkcie pečene (Childovo-Pughovo skóre C, [pozri časť 5.2]). Ak sa kabotegravir podáva osobe so závažnou poruchou funkcie pečene, má sa používať s opatrnosťou.

Porucha funkcie obličiek

U osôb s miernou (klírens kreatinínu ≥ 60 až < 90 ml/min), stredne závažnou (klírens kreatinínu ≥ 30 až < 60 ml/min) alebo závažnou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu ≥ 15 až < 30 ml/min a nedialyzované [pozri časť 5.2]) nie je potrebná úprava dávky. Kabotegravir sa neskúmal u osôb s terminálnym štádiom ochorenia obličiek na terapii nahrádzajúcej funkciu obličiek. Keďže kabotegravir sa viaže na bielkoviny vo viac ako 99 %, nepredpokladá sa, že dialýza zmení expozíciu kabotegraviru. Ak sa podáva osobe na terapii nahrádzajúcej funkciu obličiek, kabotegravir sa má používať s opatrnosťou.

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť kabotegraviru u detí a dospievajúcich vážiacich menej ako 35 kg nebola stanovená. Nie sú dostupné žiadne údaje.

Spôsob podávania

Na intramuskulárne použitie. Injekcie sa musia podávať do ventrogluteálnej (odporúčané, pretože sa nachádza mimo hlavných nervov a krvných ciev) alebo dorzogluteálnej oblasti.

Má sa dbať na to, aby nedošlo k neúmyselnému podaniu injekcie do krvnej cievy.

Potom, čo sa suspenzia natiahne do striekačky, injekcia sa má podať čo najskôr, ale môže zostať v striekačke až 2 hodiny. Ak liek zostane v striekačke viac ako 2 hodiny, naplnená striekačka a ihla sa musia zahodiť.

Pri podávaní injekcie Apretude majú zdravotnícki pracovníci brať do úvahy index telesnej hmotnosti (Body Mass Index, BMI) osoby, aby sa zabezpečilo, že dĺžka ihly je dostatočná na dosiahnutie gluteálneho svalu.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Osoby s neznámym alebo pozitívnym HIV-1 statusom (pozri časti 4.2 a 4.4).

Súbežné použitie s rifampicínom, rifapentínom, karbamazepínom, oxkarbazepínom, fenytoínom alebo fenobarbitalom (pozri časť 4.5).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Celková stratégia prevencie infekcie HIV-1

Apretude nemusí byť vždy účinné v prevencii infekcie HIV-1 (pozri časť 5.1). Koncentrácie kabotegraviru spojené s významnou antivírusovou aktivitou ($> 4x$ inhibičná koncentrácia upravená bielkovinami, PA-IC90, pozri časť 5.2) sa dosiahli a udržali sa niekoľko hodín po začatí úvodnej perorálnej liečby a počas 7 dní po prvej injekcii (bez úvodnej perorálnej liečby). Presný čas od začiatku používania Apretude na PrEP HIV-1 do maximálnej ochrany pred infekciou HIV-1 je neznámy.

Apretude sa má používať na PrEP ako súčasť celkovej stratégie prevencie infekcie HIV-1 vrátane použitia iných opatrení na prevenciu HIV-1 (napr. znalosť HIV-1 statusu, pravidelné testovanie na iné sexuálne prenosné infekcie, používanie kondómu).

Apretude sa má používať len na zníženie rizika nakazenia sa HIV-1 u osôb, u ktorých sa potvrdilo, že sú HIV negatívne (pozri časť 4.3). U osôb sa má opätovne potvrdiť, že sú HIV negatívne, pri každej ďalšej injekcii Apretude. Kombinovaný test antigén/protilátka, ako aj test založený na detekcii HIV RNA majú byť negatívne. Odporúča sa, aby predpisujúci lekári vykonali oba testy, i keď výsledok testu založeného na detekcii HIV RNA bude dostupný až po podaní injekcie kabotegraviru. Ak kombinovaná testovacia stratégia, zahŕňajúca oba testy, nie je dostupná, má sa počas používania Apretude testovať v súlade s miestnymi usmerneniami.

Ak sú prítomné klinické príznaky zodpovedajúce akútnej vírusovej infekcii a je podozrenie na nedávne (< 1 mesiac) expozície HIV-1, má sa znova potvrdiť HIV-1 status.

Potenciálne riziko rezistencie

Existuje potenciálne riziko vzniku rezistencie na kabotegravir, ak sa osoba nakazí HIV-1 buď pred použitím Apretude, alebo počas jeho používania, alebo po ukončení používania Apretude (pozri Dlhodobé účinky injekcie Apretude). Aby sa toto riziko minimalizovalo, je nevyhnutné potvrdiť HIV-1 negatívny status pri každej nasledujúcej injekcii Apretude. Kombinovaný test antigén/protilátka, ako aj test založený na detekcii HIV RNA majú byť negatívne. Odporúča sa, aby predpisujúci lekári vykonali oba testy, i keď výsledok testu založeného na detekcii HIV RNA bude dostupný až po podaní injekcie kabotegraviru. Ak kombinovaná testovacia stratégia, zahŕňajúca oba testy, nie je dostupná, má sa testovať v súlade s miestnymi usmerneniami.

U osôb, u ktorých je diagnostikovaný HIV-1, sa má okamžite začať s antiretrovírusovou terapiou (ART).

Apretude samotné nepredstavuje úplný liečebný režim HIV-1 a u niektorých osôb s nerozpoznanou infekciou HIV-1, ktoré používali len Apretude, sa objavili mutácie súvisiace s rezistenciou HIV-1.

Dôležitosť dodržiavania liečby

Osoby majú byť pravidelne poučené, aby striktno dodržiavali odporúčanú úvodnú perorálnu liečbu a dávkovaciu schému pre injekcie, aby sa znížilo riziko infekcie HIV-1 a potenciálneho vzniku rezistencie.

Dlhodobé účinky injekcie Apretude

Reziduálne koncentrácie kabotegraviru môžu zostávať v systémovom obehu osôb dlhodobo (až 12 mesiacov alebo viac), preto sa účinky predĺženého uvoľňovania injekcie Apretude majú zohľadniť pri ukončení používania lieku a keď sa používajú alternatívne formy PrEP bez dlhodobých účinkov, ako aj/alebo zakaždým, keď je prítomné riziko nakazenia sa HIV v mesiacoch nasledujúcich po vysadení Apretude (pozri časť 5.2).

Zdravotnícki pracovníci majú prediskutovať prínosy a riziká používania Apretude s osobami vo fertilnom veku alebo počas gravidity (pozri časť 4.6).

Závažné kožné nežiaduce reakcie (Severe cutaneous adverse reactions, SCAR)

V súvislosti s podávaním kabotegraviru boli hlásené závažné kožné nežiaduce reakcie Stevensov-Johnsonov syndróm (SJS) a toxická epidermálna nekrolýza (TEN), ktoré môžu byť život ohrozujúce alebo smrteľné.

V čase predpisovania lieku je potrebné pacientov upozorniť na prejavy a príznaky kožných reakcií a pozorne ich sledovať. Ak sa objavia prejavy a príznaky naznačujúce tieto reakcie, kabotegravir sa má okamžite vysadiť a má sa zvážiť alternatívna forma PrEP (podľa potreby). Ak sa u pacienta po použití kabotegraviru vyvinie závažná reakcia, ako je SJS alebo TEN, liečba kabotegravirom sa u tohto pacienta už nikdy nesmie opakovať.

Reakcie z precitlivenosti

Reakcie z precitlivenosti boli hlásené v súvislosti s inhibítormi integrázy vrátane kabotegraviru. Tieto reakcie boli charakterizované vyrážkou, konštitučnými nálezmami a niekedy poruchou funkcie orgánov vrátane poškodenia pečene. Podávanie Apretude a iných podozrivých liekov sa má ihneď ukončiť, ak sa objavia prejavy alebo príznaky precitlivenosti (ktoré zahŕňajú, ale nie výlučne, závažnú vyrážku alebo vyrážku sprevádzanú horúčkou, celkovú malátnosť, únavu, bolesť svalov alebo kĺbov, pľuzgiere, orálne lézie, konjunktivitídu, opuch tváre, hepatitídu, eozinofíliu alebo angioedém). Má sa sledovať klinický stav vrátane hodnôt pečeňových aminotransferáz a začať vhodná liečba (pozri časti 4.2 Dlhodobé účinky injekcie Apretude a 4.8).

Hepatotoxicita

Hepatotoxicita bola hlásená u obmedzeného počtu osôb dostávajúcich kabotegravir, u ktorých bolo alebo nebolo zistené už existujúce ochorenie pečene (pozri časť 4.8). V klinických štúdiách sa podával kabotegravir ako úvodná perorálna liečba na pomoc pri identifikácii pacientov, u ktorých môže byť riziko hepatotoxicity.

Odporúča sa klinické a laboratórne sledovanie a podávanie Apretude sa má ukončiť, ak sa potvrdí hepatotoxicita, a osoby majú byť liečené podľa klinických indikácií (pozri Dlhodobé účinky injekcie Apretude).

Dospievajúci

Boli hlásené samovražedné myšlienky a pokusy o samovraždu pri liečbe kabotegravirom, najmä u osôb s prítomným psychickým ochorením (pozri časť 4.8). Hoci v klinických štúdiách sa nepreukázal zvýšený výskyt psychického ochorenia u dospievajúcich v porovnaní s dospelými

osobami, vzhľadom na zraniteľnosť dospelajúcej populácie majú byť dospelajúci poučení pred predpísaním a pravidelne počas používania Apretude a liečení podľa klinickej indikácie.

Interakcie s liekmi

Je potrebná opatrnosť pri predpisovaní injekcie Apretude s liekmi, ktoré môžu znížiť jeho expozíciu (pozri časť 4.5).

4.5 Liekové a iné interakcie

Vplyv iných liekov na farmakokinetiku kabotegraviru

Kabotegravir sa primárne metabolizuje prostredníctvom uridíndifosfát-glukuronozyltransferázy (UGT) 1A1 a v menšom rozsahu prostredníctvom UGT1A9. Predpokladá sa, že lieky, ktoré sú silnými induktormi UGT1A1 alebo UGT1A9, znižujú koncentrácie kabotegraviru v plazme, čo vedie k nedostatočnej účinnosti (pozri časť 4.3 a tabuľku 3 nižšie). U slabých metabolizátorov UGT1A1, reprezentujúcich maximálnu klinickú inhibíciu UGT1A1, sa priemerné hodnoty AUC, C_{max} a C_{tau} perorálne podávaného kabotegraviru zvýšili až 1,5-násobne. V prítomnosti inhibítorov UGT1A1 sa neodporúčajú žiadne úpravy dávky Apretude.

Kabotegravir je substrátom P-glykoproteínu (P-gp) a proteínu rezistencie rakoviny prsníka (*breast cancer resistance protein*, BCRP), vzhľadom na jeho vysokú permeabilitu sa však neočakáva žiadna zmena v absorpcii, keď sa podáva súbežne buď s inhibítormi P-gp, alebo BCRP.

Vplyv kabotegraviru na farmakokinetiku iných liekov

In vivo kabotegravir nemal vplyv na midazolam, skúšobný substrát cytochrómu P450 (CYP) 3A4. *In vitro* kabotegravir neindukoval CYP1A2, CYP2B6 ani CYP3A4.

In vitro kabotegravir inhiboval transportéry organických aniónov (*organic anion transporters*, OAT) 1 ($IC_{50} = 0,81 \mu\text{mol/l}$) a OAT3 ($IC_{50} = 0,41 \mu\text{mol/l}$). Preto sa odporúča opatrnosť, keď sa podáva súbežne s liekmi s úzkym terapeutickým indexom, ktoré sú substrátmi OAT1/3 (napr. metotrexát).

Na základe profilu liekových interakcií *in vitro* a v klinických štúdiách sa neočakáva, že kabotegravir zmení koncentrácie iných antiretrovirových liekov vrátane inhibítorov proteázy, inhibítorov nukleozidovej reverznej transkriptázy, inhibítorov nenukleozidovej reverznej transkriptázy, inhibítorov integrázy, inhibítorov vstupu a ibalizumabu.

Neuskutočnili sa žiadne interakčné štúdie s injekčnou formou kabotegraviru. Údaje o liekových interakciách uvedené v tabuľke 3 sú získané zo štúdií s perorálnou formou kabotegraviru (zvýšenie je označené ako „↑“, zníženie ako „↓“, bez zmeny ako „↔“, plocha pod časovou krivkou koncentrácie ako „AUC“, maximálna pozorovaná koncentrácia ako „ C_{max} “, koncentrácia na konci dávkovacieho intervalu ako „ C_{τ} “).

Tabuľka 3 Liekové interakcie

Lieky podľa terapeutických oblastí	Interakcia Zmena geometrického priemeru (%)	Odporúčania týkajúce sa súbežného podávania
<i>Antivirotiká proti HIV-1</i>		
Nukleozidový inhibítor reverznej transkriptázy: etravirín	Kabotegravir ↔ AUC ↑ 1 % C_{max} ↑ 4 % C_{τ} ↔ 0 %	Etravirín významne nezmenil koncentráciu kabotegraviru v plazme. Nie je potrebná úprava dávky Apretude, keď sa injekcie začnú podávať po používaní etravirínu.

Nenukleozidový inhibitor reverznej transkriptázy: rilpivirín	Kabotegravir ↔ AUC ↑ 12 % C _{max} ↑ 5 % C _τ ↑ 14 % Rilpivirín ↔ AUC ↓ 1 % C _{max} ↓ 4 % C _τ ↓ 8 %	Rilpivirín významne nezmenil koncentráciu kabotegraviru v plazme alebo opačne. Nie je potrebná úprava dávky Apretude alebo rilpivirínu, keď sa podávajú súbežne.
<i>Antikonvulzíva</i>		
Karbamazepín Oxkarbazepín Fenytoín Fenobarbital	Kabotegravir ↓	Induktory metabolických enzýmov môžu významne znížiť koncentráciu kabotegraviru v plazme. Súbežné použitie je kontraindikované (pozri časť 4.3).
<i>Antimykobakteriálne lieky</i>		
Rifampicín	Kabotegravir ↓ AUC ↓ 59 % C _{max} ↓ 6 %	Rifampicín významne znížil koncentráciu kabotegraviru v plazme, čo pravdepodobne vedie k strate terapeutického účinku. Odporúčania na dávkovanie pri súbežnom podávaní Apretude s rifampicínom neboli stanovené a súbežné podávanie Apretude s rifampicínom je kontraindikované (pozri časť 4.3).
Rifapentín	Kabotegravir ↓	Rifapentín môže významne znížiť koncentráciu kabotegraviru v plazme. Súbežné použitie je kontraindikované (pozri časť 4.3).
Rifabutín	Kabotegravir ↓ AUC ↓ 21 % C _{max} ↓ 17 % C _τ ↓ 26 %	Pri začatí používania rifabutínu pred prvou začiatočnou injekciou kabotegraviru alebo súčasne s ňou je odporúčaná dávkovacia schéma kabotegraviru jedna 600 mg injekcia s následnou druhou 600 mg začiatočnou injekciou o 2 týždne neskôr a potom mesačne počas používania rifabutínu. Ak sa začne s rifabutínom v čase druhej začiatočnej injekcie alebo neskôr, odporúčaná dávkovacia schéma je 600 mg mesačne počas používania rifabutínu. Po ukončení používania rifabutínu je odporúčaná dávkovacia schéma kabotegraviru 600 mg každé 2 mesiace.
<i>Perorálne kontraceptíva</i>		
Etinylestradiol (EE) a levonorgestrel (LNG)	EE ↔ AUC ↑ 2 % C _{max} ↓ 8 % C _τ ↔ 0 % LNG ↔ AUC ↑ 12 % C _{max} ↑ 5 % C _τ ↑ 7 %	Kabotegravir nezmenil koncentrácie etinylestradiolu a levonorgestrelu v plazme v klinicky významnej miere. Nie je potrebná úprava dávky perorálnych kontraceptív, keď sa podávajú súbežne s Apretude.

Pediatrická populácia

Interakčné štúdie sa uskutočnili len u dospelých.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy vo fertilnom veku

Ženy vo fertilnom veku majú byť poučené o vlastnostiach predĺženého uvoľňovania injekcie kabotegraviru. Ak žena plánuje graviditu, majú sa prediskutovať prínosy a riziká začatia/pokračovania PrEP s Apretude (pozri časť 4.4).

Gravidita

K dispozícii je obmedzené množstvo údajov o použití kabotegraviru u gravidných žien. Vplyv kabotegraviru na graviditu je neznámy.

Kabotegravir nebol teratogénny, keď bol skúmaný u gravidných potkanov a králikov, ale pri expozíciách vyšších, ako sú tie, ktoré sa dosahujú pri terapeutickej dávke, sa preukázala reprodukčná toxicita u zvierat (pozri časť 5.3). Význam tohto zistenia pre graviditu u ľudí nie je známy.

Injekcia Apretude sa neodporúča počas gravidity, pokiaľ očakávaný prínos neprevyšuje možné riziko pre plod.

Kabotegravir bolo možné zistiť v systémovom obehú až 12 mesiacov alebo dlhšie po podaní injekcie, preto sa má zväžiť potenciálna expozícia plodu počas gravidity (pozri časť 4.4).

Dojčenie

Na základe údajov získaných u zvierat sa predpokladá, že kabotegravir sa vylučuje do ľudského mlieka, hoci u ľudí to nebolo potvrdené. Kabotegravir môže byť prítomný v ľudskom mlieku počas až 12 mesiacov alebo ešte dlhšie po poslednej injekcii Apretude.

Odporúča sa, aby ženy dojčili len vtedy, ak očakávaný prínos prevýši možné riziko pre dojča.

Fertilita

K dispozícii nie sú žiadne údaje o vplyve kabotegraviru na fertilitu mužov alebo žien. Štúdie na zvieratách nenaznačujú žiadny vplyv kabotegraviru na fertilitu mužov alebo žien (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Osoby majú byť informované, že počas liečby injekciou Apretude boli hlásené závraty, somnolencia a únava. Pri posudzovaní schopnosti osoby viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje treba mať na pamäti klinický stav osoby a profil nežiaducich reakcií na injekciu Apretude.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Najčastejšie hlásené nežiaduce reakcie v HPTN 083 boli: reakcie v mieste podania injekcie (82 %), bolesť hlavy (17 %) a hnačka (14 %).

Najčastejšie hlásené nežiaduce reakcie v HPTN 084 boli: reakcie v mieste podania injekcie (38 %), bolesť hlavy (23 %) a zvýšené hladiny transamináz (19 %).

V súvislosti s podávaním kabotegraviru boli hlásené závažné kožné nežiaduce reakcie (SCAR) SJS a TEN (pozri časť 4.4).

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Nežiaduce reakcie na kabotegravir boli zistené v klinických štúdiách fázy III; HPTN 083 a HPTN 084; a z údajov po uvedení lieku na trh. V HPTN 083 bol medián času užívania lieku v zaslepenej časti štúdie 65 týždňov a 2 dni (1 deň až 156 týždňov a 1 deň) s celkovou expozíciou kabotegraviru 3270 osoborokov. V HPTN 084 bol medián času užívania lieku v zaslepenej časti štúdie 64 týždňov a 1 deň (1 deň až 153 týždňov a 1 deň) s celkovou expozíciou kabotegraviru 1920 osoborokov.

Nežiaduce reakcie považované za prinajmenšom pravdepodobne súvisiace s podávaním kabotegraviru u dospelých a dospievajúcich sú uvedené v tabuľke 4 podľa triedy orgánových systémov a frekvencie. Frekvencie sú definované ako veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$).

Tabuľka 4 Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií¹

Trieda orgánových systémov (System Organ Class, SOC) MedDRA	Kategória frekvencie	Nežiaduce reakcie
Poruchy imunitného systému	Menej časté	Precitlivenosť*
Psychické poruchy	Časté	Nezvyčajné sny Nespavosť Depresia Úzkosť
	Menej časté	Pokus o samovraždu, samovražedné myšlienky (najmä u osôb, ktoré už majú psychické ochorenie v anamnéze)
Poruchy nervového systému	Veľmi časté	Bolesť hlavy
	Časté	Závraty
	Menej časté	Somnolencia Vazovagálne reakcie (ako odpoveď na injekcie)
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Veľmi časté	Hnačka
	Časté	Nauzea Bolesť brucha ² Flatulencia Vracanie
Poruchy pečene a žlčových ciest	Menej časté	Hepatotoxicita
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Časté	Vyrážka ³
	Menej časté	Urtikária* Angioedém*
	Veľmi zriedkavé	Stevensov-Johnsonov syndróm*, toxická epidermálna nekrolýza*
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Časté	Myalgia
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Veľmi časté	Pyrexia ⁵ Reakcie v mieste podania injekcie ⁴ (bolesť ⁶ a citlivosť, uzlík, indurácia)
	Časté	Reakcie v mieste podania injekcie ⁴ (opuch, krvná podliatina, erytém, pocit tepla, pruritus, necitlivosť) Únava Malátnosť

	Menej časté	Reakcie v mieste podania injekcie ⁴ (hematóm, zmena sfarbenia kože, absces)
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	Veľmi časté	Zvýšené hladiny transamináz
	Menej časté	Zvýšená telesná hmotnosť Zvýšená hladina bilirubínu v krvi

¹ Frekvencia identifikovaných nežiaducich reakcií je založená na všetkých hlásených prípadoch výskytu nežiaducich reakcií a neobmedzuje sa na nežiaduce reakcie, ktoré skúšajúci lekár považoval za prinajmenšom pravdepodobne súvisiace s liečbou.

² Bolest' brucha zahŕňa nasledujúce skupinové preferované výrazy MedDRA: bolesť v hornej časti brucha a bolesť brucha.

³ Vyrážka zahŕňa nasledujúce skupinové preferované výrazy MedDRA: vyrážka, erytematózna vyrážka, makulárna vyrážka, makulárno-papulózna vyrážka, morbiliiformná vyrážka, papulózna vyrážka, pruritická vyrážka.

⁴ Reakcie v mieste podania injekcie uvedené v tabuľke sa vyskytli u 2 alebo viac účastníkov.

⁵ Pyrexia zahŕňa nasledujúce skupinové preferované výrazy MedDRA: pyrexia a pocit horúčavy. Väčšina prípadov pyrexie bola hlásená do jedného týždňa po podaní injekcie.

⁶ Zriedkavo môže viesť k dočasnej poruche chôdze.

*Pozri časť 4.4.

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Lokálne reakcie v mieste podania injekcie (injection site reactions, ISR)

V HPTN 083 2 % účastníkov ukončilo liečbu kabotegravirom pre ISR. Z 20 286 podaní injekcie bolo hlásených 8900 ISR. Celkovo 2117 účastníkov dostalo aspoň jednu injekciu. Z 1740 (82 %) účastníkov, ktorí mali aspoň jednu ISR, maximálna závažnosť ISR bola mierna (stupeň 1, 34 % účastníkov), stredne závažná (stupeň 2, 46 % účastníkov) alebo závažná (stupeň 3, 3 % účastníkov). Medián trvania všetkých nežiaducich reakcií ISR bol 4 dni. Podiel účastníkov hlásiacich ISR počas návštevy a závažnosť ISR časom klesali.

V HPTN 084 žiadny účastník neukončil liečbu kabotegravirom pre ISR. Z 13 068 podaní injekcie bolo hlásených 1171 ISR. Celkovo 1519 účastníkov dostalo aspoň jednu injekciu. Z 578 (38 %) účastníkov, ktorí mali aspoň jednu ISR, maximálna závažnosť ISR bola mierna (stupeň 1, 25 % účastníkov), stredne závažná (stupeň 2, 13 % účastníkov) alebo závažná (stupeň 3, < 1 % účastníkov). Medián trvania všetkých nežiaducich reakcií ISR bol 8 dni. Podiel účastníkov hlásiacich ISR počas návštevy a závažnosť ISR vo všeobecnosti časom klesali.

Zvýšená telesná hmotnosť

V 41. a 97. týždni v HPTN 083 účastníkom, ktorí dostávali kabotegravir, sa zvýšila telesná hmotnosť o medián 1,2 kg (medzikvartilový rozsah [Interquartile Range, IQR] -1,0; 3,5; n=1623) a 2,1 kg (IQR -0,9; 5,9; n=601) oproti východiskovej hodnote, v rovnakom poradí; účastníkom v skupine s tenofovir-dizoproxilfumarátom (TDF)/emtricitabínom (FTC) sa zvýšila telesná hmotnosť o medián 0,0 kg (IQR -2,1; 2,4; n=1611) a 1,0 kg (IQR -1,9, 4,0; n=598) oproti východiskovej hodnote, v rovnakom poradí.

V 41. a 97. týždni v HPTN 084 účastníkom, ktorí dostávali kabotegravir, sa zvýšila telesná hmotnosť o medián 2,0 kg (IQR 0,0; 5,0; n=1151) a 4,0 kg (IQR 0,0; 8,0; n=216) oproti východiskovej hodnote, v rovnakom poradí; účastníkom v skupine s tenofovir-dizoproxilfumarátom (TDF)/emtricitabínom (FTC) sa zvýšila telesná hmotnosť o medián 1,0 kg (IQR -1,0; 4,0; n=1131) a 3,0 kg (IQR -1,0, 6,0; n=218) oproti východiskovej hodnote, v rovnakom poradí.

Zmeny v laboratórnych biochemických parametroch

V oboch štúdiách HPTN 083 a HPTN 084 bol pozorovaný podobný podiel účastníkov v skupinách s kabotegravirom a TDF/FTC so zvýšenými hladinami pečeňových transamináz (ALT/AST) a maximálne zvýšenie od začiatku liečby bolo väčšinou 1. a 2. stupňa. V HPTN 083 počet účastníkov v skupinách s kabotegravirom oproti TDF/FTC, ktorí mali maximálne hladiny ALT po začiatku

3. alebo 4. stupňa, bol 40 (2 %) oproti 44 (2 %) a hladiny AST 3. alebo 4. stupňa boli 68 (3 %) oproti 79 (3 %), v rovnakom poradí. V HPTN 084 počet účastníkov v skupinách s kabotegravirom oproti TDF/FTC, ktorí mali maximálne hladiny ALT po začiatku 3. alebo 4. stupňa, bol 12 (< 1 %) oproti 18 (1 %) a hladiny AST 3. a 4. stupňa boli 15 (< 1 %) oproti 14 (< 1 %), v rovnakom poradí. U niekoľkých účastníkov v skupinách s kabotegravirom aj TDF/FTC sa vyskytli nežiaduce reakcie zvýšenia AST alebo ALT, čo malo za následok ukončenie podávania skúšaného lieku. V HPTN 083 počet účastníkov v skupinách s kabotegravirom oproti TDF/FTC, ktorí ukončili liečbu v dôsledku zvýšenia ALT, bol: 29 (1 %) oproti 31 (1 %) a v dôsledku zvýšenia AST bol 7 (< 1 %) oproti 8 (< 1 %), v rovnakom poradí. V HPTN 084 počet účastníkov v skupinách s kabotegravirom oproti TDF/FTC, ktorí ukončili liečbu v dôsledku zvýšenia ALT, bol 12 (< 1 %) oproti 15 (< 1 %) a nevyskytlo sa ukončenie liečby v dôsledku zvýšenia AST.

Dospievajúci

Na základe údajov z dvoch otvorených multicentrických klinických skúšaní (HPTN 083-01 a HPTN 084-01) so 64 HIV-neinfikovanými, rizikovými dospelými (s telesnou hmotnosťou ≥ 35 kg pri zaradení do štúdie), ktorí dostávali kabotegravir, neboli zistené žiadne nové bezpečnostné problémy u dospelých v porovnaní s bezpečnostným profilom stanoveným u dospelých, ktorí dostávali kabotegravir ako HIV-1 PrEP v štúdiách HPTN 083 a HPTN 084.

Na základe údajov z analýzy MOCHA v 16. týždni štúdie u HIV-infikovaných dospelých (vo veku najmenej 12 rokov a s hmotnosťou ≥ 35 kg), liečených základnou kombinovanou antiretrovírusovou liečbou, neboli zistené žiadne nové bezpečnostné problémy u dospelých po pridaní perorálneho kabotegraviru s následným injekčným kabotegravirom (n=29) v porovnaní s bezpečnostným profilom stanoveným pre kabotegravir u dospelých (pozri časť 5.1).

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na [národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V](#).

4.9 Predávkovanie

K dispozícii nie je špecifická liečba predávkovania Apretude. Ak dôjde k predávkovaniu, osoba má dostať podpornú liečbu spojenú s náležitým sledovaním.

Je známe, že kabotegravir sa vo vysokej miere viaže na bielkoviny v plazme; preto je nepravdepodobné, že dialýza bude užitočná pri odstraňovaní lieku z tela. Pri liečbe predávkovania Apretude sa má vziať do úvahy predĺžená expozícia lieku po podaní injekcie (pozri časť 4.4).

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antivirotiká na systémové použitie, inhibítory integrázy, ATC kód: J05AJ04.

Mechanizmus účinku

Kabotegravir inhibuje HIV integrázu naviazaním sa na aktívne miesto integrázy a blokovaním fázy transferu vlákien pri integrácii retrovírusovej deoxyribonukleovej kyseliny (DNA), ktorá je nevyhnutná pre replikačný cyklus HIV.

Farmakodynamické účinky

Antivírusová aktivita v bunkovej kultúre

Kabotegravir vykazoval antivírusovú aktivitu proti laboratórnym kmeňom divokého typu vírusu HIV-1 s hodnotami priemernej koncentrácie kabotegraviru potrebnej na zníženie replikácie vírusu o 50 percent (EC_{50}) 0,22 nmol/l v mononukleárných bunkách periférnej krvi (*peripheral blood mononuclear cells*, PBMC), 0,74 nmol/l v 293T bunkách a 0,57 nmol/l v MT-4 bunkách. Kabotegravir vykazoval antivírusovú aktivitu v bunkovej kultúre proti skupine 24 HIV-1 klinických izolátov (tri v každej skupine M podtypov (*clades*) A, B, C, D, E, F a G a tri v skupine O), pričom hodnoty EC_{50} boli v rozmedzí od 0,02 nmol/l do 1,06 nmol/l pre HIV-1. Hodnoty EC_{50} kabotegraviru proti trom HIV-2 klinickým izolátom boli v rozmedzí od 0,10 nmol/l do 0,14 nmol/l.

Antivírusová aktivita v kombinácii s inými liekmi

Žiadne lieky s inherentnou aktivitou proti HIV nepôsobili antagonisticky proti antiretrovírusovej aktivite kabotegraviru (hodnotenia v podmienkach *in vitro* sa uskutočnili v kombinácii s rilpivirínom, lamivudínom, tenofovirom a emtricitabínom).

Rezistencia in vitro

Izolácia z divokého typu vírusu HIV-1 a aktivita proti rezistentným kmeňom: Počas 112-dňového pasážovania kmeňa IIIB neboli pozorované vírusy, u ktorých bola hodnota EC_{50} kabotegraviru zvýšená > 10-násobne. Nasledujúce mutácie v integráze (IN) sa objavili po pasážovaní divokého typu vírusu HIV-1 (s polymorfizmom T124A) v prítomnosti kabotegraviru: Q146L (násobná zmena v rozmedzí 1,3 – 4,6), S153Y (násobná zmena v rozmedzí 2,8 – 8,4) a I162M (násobná zmena = 2,8). Ako je uvedené vyššie, detekcia T124A predstavuje selekciu už existujúceho minoritného variantu, ktorý nemá odlišnú citlivosť na kabotegravir. Pri pasážovaní kmeňa NL-432 divokého typu vírusu HIV-1 v prítomnosti kabotegraviru v koncentrácii 6,4 nmol/l neboli až do 56. dňa vyselektované žiadne substitúcie aminokyselín v oblasti kódujúcej integrázu.

Spomedzi množstva mutantov bola najvyššia násobná zmena pozorovaná pri mutantoch obsahujúcich Q148K alebo Q148R. E138K/Q148H skončil s 0,92-násobným znížením citlivosti na kabotegravir, ale E138K/Q148R skončil s 12-násobným znížením citlivosti a E138K/Q148K skončil s 81-násobným znížením citlivosti na kabotegravir. G140C/Q148R a G140S/Q148R skončili s 22- a 12-násobným znížením citlivosti na kabotegravir, v rovnakom poradí. Zatiaľ čo N155H nezmenil citlivosť na kabotegravir, N155H/Q148R skončil so 61-násobným znížením citlivosti na kabotegravir. Ďalšie početné mutanty, ktoré skončili s násobnou zmenou medzi 5 a 10, sú: T66K/L74M (násobná zmena = 6,3), G140S/Q148K (násobná zmena = 5,6), G140S/Q148H (násobná zmena = 6,1) a E92Q/N155H (násobná zmena = 5,3).

Rezistencia in vivo

HPTN 083

V primárnej analýze štúdie HPTN 083 bolo 13 prípadov incidentnej infekcie v ramene s kabotegravirom a 39 prípadov incidentnej infekcie v ramene s tenofovir-dizoproxilfumarátom (TDF)/emtricitabínom (FTC). V ramene s kabotegravirom sa pri podávaní injekcií kabotegraviru ako PrEP vyskytlo 5 prípadov incidentnej infekcie, z ktorých 4 účastníci dostávali injekcie načas a 1 účastník mal podanú injekciu mimo schémy. Päť prípadov incidentnej infekcie sa vyskytlo ≥ 6 mesiacov po poslednej dávke kabotegraviru ako PrEP. Tri prípady incidentnej infekcie sa vyskytli počas úvodnej perorálnej liečby.

Pri prvej návšteve, kde bola vírusová záťaž HIV > 500 kópií/ml, sa skúmala genotypizácia a fenotypizácia HIV. Z 13 prípadov incidentnej infekcie v ramene s kabotegravirom mali 4 účastníci mutácie v súvislosti s rezistenciou na INSTI. V ramene s TDF/FTC boli 4 účastníci s rezistenciou na NRTI (vrátane 3 účastníkov s viacnásobnou rezistenciou), z ktorých 3 boli s M184V/I a jeden s K65R.

Žiadny z 5 účastníkov, ktorí boli infikovaní po dlhšom prerušení podávania kabotegraviru, nemal mutácie v súvislosti s rezistenciou na INSTI. Genotyp ani fenotyp sa nepodarilo zistiť u jedného z 5 účastníkov s iba 770 kópiami/ml HIV-1 RNA. Pre jedného zo zostávajúcich 4 účastníkov sa

nepodarilo vytvoriť fenotypizáciu vo vzťahu k integráze. Zvyšní 3 účastníci si zachovali citlivosť na všetky INSTI.

Troja účastníci sa nakazili počas fázy úvodnej perorálnej liečby pred podaním injekcií kabotegraviru. Jeden účastník s nedetegovateľnými hladinami kabotegraviru v plazme nemal žiadne mutácie v súvislosti s rezistenciou na INSTI a bol citlivý na všetky INSTI. Dvaja účastníci s detegovateľnými koncentráciami kabotegraviru v plazme mali mutácie v súvislosti s rezistenciou na INSTI. Prvý účastník mal mutácie E138E/K, G140G/S, Q148R a E157Q, súvisiace s rezistenciou na INSTI. Nepodarilo sa vytvoriť fenotypizáciu vo vzťahu k integráze. Druhý účastník mal mutácie E138A a Q148R, súvisiace s rezistenciou na INSTI. Tento vírus bol rezistentný na kabotegravir (násobná zmena hodnoty = 5,92), ale citlivý na dolutegravir (násobná zmena = 1,69).

Päť účastníkov sa nakazilo HIV-1 napriek tomu, že 4 účastníci mali podané injekcie kabotegraviru načas a jeden účastník mal jednu injekciu mimo schémy. Dvaja účastníci mali príliš nízku vírusovú záťaž na analýzu. Tretí účastník nemal mutácie v súvislosti s rezistenciou na INSTI počas prvej viremickej návštevy (17. týždeň), ale R263K mal o 112 a 117 dní neskôr. Zatiaľ čo fenotyp sa nepodarilo stanoviť o 112 dní neskôr, fenotyp 117. dňa ukázal, že tento vírus je citlivý na kabotegravir (násobná zmena = 2,32) a dolutegravir (násobná zmena = 2,29). Štvrtý účastník mal mutácie G140A a Q148R, súvisiace s rezistenciou na INSTI. Fenotyp preukázal rezistenciu na kabotegravir (násobná zmena = 13), ale citlivosť na dolutegravir (násobná zmena = 2,09). Piaty účastník nemal žiadne mutácie súvisiace s rezistenciou na INSTI.

Okrem 13 prípadov incidentnej infekcie bol ďalší účastník infikovaný HIV-1 pri zaradení do štúdie a v tom čase nemal žiadne mutácie v súvislosti s rezistenciou na INSTI, o 60 dní neskôr však boli zistené mutácie E138K a Q148K, súvisiace s rezistenciou na INSTI. Fenotyp sa nepodarilo stanoviť.

Po primárnej analýze sa vykonalo rozšírené retrospektívne virologické testovanie s cieľom presnejšie stanoviť časové obdobie, kedy k infekcii HIV-1 došlo. Na základe tohto testovania bola u jedného z 13 účastníkov s incidentnou infekciou HIV-1, ktorým boli podávané injekcie kabotegraviru načas, infekcia vyhodnotená ako prevalentná.

HPTN 084

V primárnej analýze štúdie HPTN 084 boli 4 prípady incidentnej infekcie v ramene s kabotegravirom a 36 prípadov incidentnej infekcie v ramene s TDF/FTC.

V ramene s kabotegravirom sa počas podávania injekcií vyskytli 2 prípady incidentnej infekcie; jeden účastník mal 3 oneskorené injekcie kabotegraviru a obaja nedodržali užívanie perorálneho kabotegraviru.

Dva prípady incidentnej infekcie sa vyskytli po poslednej dávke perorálneho kabotegraviru; obaja účastníci nedodržali užívanie perorálneho kabotegraviru. Prvá návšteva, pri ktorej bol zistený HIV pozitívny výsledok, sa vyskytla približne 11 týždňov po zaradení do štúdie u jedného účastníka a 57 týždňov po zaradení do štúdie u ďalšieho.

Pri prvej návšteve, kde bola vírusová záťaž HIV > 500 kópií/ml (prvá viremická návšteva), sa skúmala genotypizácia HIV. Výsledky genotypizácie HIV boli k dispozícii pre 3 zo 4 účastníkov v ramene s kabotegravirom. Nezistili sa žiadne významné mutácie v súvislosti s rezistenciou na INSTI.

Výsledky genotypizácie HIV boli k dispozícii pre 33 z 36 prípadov incidentnej infekcie v skupine s TDF/FTC. Jeden účastník mal významnú mutáciu v súvislosti s rezistenciou na NRTI (M184V); tento účastník mal tiež rezistenciu na NNRTI s mutáciou K103N. Deväť ďalších účastníkov malo rezistenciu na NNRTI (7 mali K103N, samostatne alebo s E138A alebo P225H; 1 mal len K101E; 1 mal len E138K).

Po primárnej analýze sa vykonalo rozšírené retrospektívne virologické testovanie s cieľom presnejšie stanoviť časové obdobie, kedy k infekcii HIV-1 došlo. Na základe tohto testovania bola u jedného zo 4

účastníkov s incidentnou infekciou HIV-1, ktorí dostávali kabotegravir, infekcia vyhodnotená ako prevalentná.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Účinnosť kabotegraviru na PrEP bola hodnotená v dvoch randomizovaných (1:1), dvojito zaslepených, multicentrických, kontrolovaných štúdiách s dvoma ramenami. Účinnosť kabotegraviru bola porovnaná s perorálne podávaným tenofovir-dizoproxilfumarátom (TDF)/emtricitabínom (FTC) v denných dávkach.

Účastníci randomizovaní na používanie kabotegraviru začali s úvodnou perorálnou dávkou jednej 30 mg tablety kabotegraviru a placebo denne, počas maximálne 5 týždňov, s následnou intramuskulárnou (i.m.) injekciou kabotegraviru (jedna 600 mg injekcia v 1. a 2. mesiaci a potom každé 2 mesiace) a tabletou s placebom denne. Účastníci randomizovaní na používanie TDF/FTC začali s perorálnym TDF 300 mg/FTC 200 mg a placebom počas maximálne 5 týždňov, s následným perorálnym TDF 300 mg/FTC 200 mg denne a injekciou (i.m.) s placebom (3 ml, 20 % lipidová injekčná emulzia v 1. a 2. mesiaci a potom každé 2 mesiace).

HPTN 083

V HPTN 083, v štúdiu non-inferiority, bolo randomizovaných 4566 cisrodových mužov a transrodových žien, ktorí majú pohlavný styk s mužmi, v pomere 1:1 a dostávali buď kabotegravir (n=2281), alebo TDF/FTC (n=2285) ako lieky v zaslepenej časti štúdie do 153. týždňa.

Na začiatku bol medián veku účastníkov 26 rokov, 12 % boli transrodové ženy, 72 % neboli belosi, 67 % malo < 30 rokov a < 1 % malo nad 60 rokov.

Primárnym cieľovým ukazovateľom bola miera výskytu incidentných infekcií HIV medzi účastníkmi randomizovanými na perorálne užívanie kabotegraviru a injekčne podávaného kabotegraviru v porovnaní s perorálne užívaným TDF/FTC (s korekciou na predčasné vystúpenie zo štúdie). Primárna analýza preukázala superioritu kabotegraviru v porovnaní s TDF/FTC so 66 % znížením rizika incidentnej infekcie HIV, pomer rizika (95 % IS) 0,34 (0,18; 0,62); ďalšie testovanie odhalilo, že jedna z infekcií na kabotegravire bola prevalentná a viedla k 69 % zníženiu rizika incidentnej infekcie v porovnaní s TDF/FTC (pozri tabuľku 5).

Tabuľka 5 Primárny cieľový ukazovateľ účinnosti: porovnanie miery výskytu incidentných infekcií HIV počas randomizovanej fázy v HPTN 083 (mITT, rozšírené retrospektívne virologické testovanie)

	Kabotegravir (N=2278)	TDF/FDC (N=2281)	Superiórna p- hodnota
Osoboroky	3211	3193	
Incidentné infekcie HIV-1 (miera výskytu na 100 osoborokov)	12 ¹ (0,37)	39 (1,22)	
Pomer rizík (95 % IS)	0,31 (0,16; 0,58)		p=0,0003

¹Na základe primárnej analýzy sa vykonalo rozšírené retrospektívne virologické testovanie s cieľom presnejšie stanoviť časové obdobie, kedy k infekcii HIV došlo. Na základe tohto testovania bola u jedného z 13 účastníkov s incidentnou infekciou HIV-1, ktorí dostávali kabotegravir, infekcia vyhodnotená ako prevalentná. Pôvodný pomer rizík (95 % IS) z primárnej analýzy je 0,34 (0,18; 0,62).

Zistenia z analýz všetkých podskupín boli v súlade s celkovým ochranným účinkom, pričom sa pozorovala nižšia miera výskytu incidentných infekcií HIV-1 u účastníkov randomizovaných do skupiny s kabotegravirom v porovnaní s účastníkmi randomizovanými do skupiny s TDF/FTC (pozri tabuľku 6).

Tabuľka 6 Miera výskytu incidentných infekcií HIV-1 podľa podskupiny v HPTN 083 (mITT, rozšírené retrospektívne virologické testovanie)

Podskupina	Výskyt na kabotegravire na 100 osoborokov	Kabotegravir osoborokov	Výskyt na TDF/FTC na 100 osoborokov	TDF/FTC osoborokov	HR (95 % IS)
Vek					
< 30 rokov	0,47	2110	1,66	1987	0,29 (0,15; 0,59)
≥ 30 rokov	0,18	1101	0,50	1206	0,39 (0,08; 1,84)
Pohlavie					
MSM	0,35	2836	1,14	2803	0,32 (0,16; 0,64)
TGW	0,54	371	1,80	389	0,34 (0,08; 1,56)
Rasa (USA)					
Černošská	0,58	691	2,28	703	0,26 (0,09; 0,76)
Iná ako černošská	0,00	836	0,50	801	0,11 (0,00; 2,80)
Oblasť					
USA	0,26	1528	1,33	1504	0,21 (0,07; 0,60)
Latinská Amerika	0,49	1020	1,09	1011	0,47 (0,17; 1,35)
Ázia	0,35	570	1,03	581	0,39 (0,08; 1,82)
Afrika	1,08	93	2,07	97	0,63 (0,06; 6,50)

MSM= cisrodoví muži, ktorí majú sex s mužmi

TGW = transrodové ženy, ktoré majú sex s mužmi

HPTN 084

V HPTN 084, v štúdiu superiority, bolo 3224 cisrodových žien randomizovaných v pomere 1:1 a dostávali buď kabotegravir (n = 1614), alebo TDF/FTC (n = 1610) ako zaslepený skúšaný liek až do 153. týždňa.

Na začiatku bol medián veku účastníkov 25 rokov, > 99 % neboli belosi, > 99 % boli cisrodové ženy a 49 % malo < 25 rokov, s maximálnym vekom 45 rokov.

Primárnym cieľovým ukazovateľom bola miera výskytu incidentných infekcií HIV medzi účastníkmi randomizovanými na perorálny kabotegravir a injekcie kabotegraviru v porovnaní s perorálnym TDF/FTC (s korekciou na predčasné vystúpenie zo štúdie). Primárna analýza preukázala superioritu ($p < 0,0001$) kabotegraviru v porovnaní s TDF/FTC s 88 % znížením rizika incidentnej infekcie HIV-1, pomer rizika (95 % IS) 0,12 (0,05; 0,31); ďalšie testovanie odhalilo, že jedna z infekcií na kabotegravire bola prevalentná, čo viedlo k 90 % zníženiu rizika incidentnej infekcie HIV-1 v porovnaní s TDF/FTC (pozri tabuľku 7).

Tabuľka 7 Primárny cieľový ukazovateľ účinnosti v HPTN 084: porovnanie miery výskytu incidentných infekcií HIV počas randomizovanej fázy (mITT, rozšírené retrospektívne virologické testovanie)

	Kabotegravir (N=1613)	TDF/FTC (N=1610)	Superiórna p- hodnota
<u>Osoboroky</u>	1960	1946	
Incidentné infekcie HIV-1 (miera výskytu na 100 osoborokov)	3 ¹ (0,15)	36 (1,85)	
Pomer rizík (95 % IS)	0,10 (0,04; 0,27)		p< 0,0001

¹Na základe primárnej analýzy sa vykonalo rozšírené retrospektívne virologické testovanie s cieľom presnejšie stanoviť časové obdobie, kedy k infekcii HIV-1 došlo. Na základe tohto testovania bola u jedného zo 4 účastníkov s incidentnou infekciou HIV-1, ktorí dostávali kabotegravir, infekcia vyhodnotená ako prevalentná. Pôvodný pomer rizík s korekciou na predčasné vystúpenie zo štúdie (95 % IS) z primárnej analýzy je 0,12 (0,05, 0,31).

Zistenia z naplánovaných analýz podskupín boli v súlade s celkovým ochranným účinkom, pričom sa pozorovala nižšia miera výskytu incidentných infekcií HIV-1 u účastníkov randomizovaných do skupiny s kabotegravirom v porovnaní s účastníkmi randomizovanými do skupiny s TDF/FTC (pozri tabuľku 8).

Tabuľka 8 Miera výskytu incidentných infekcií HIV-1 podľa podskupiny v HPTN 084 (mITT, rozšírené retrospektívne virologické testovanie)

Podskupina	Výskyt na kabotegravire na 100 osoborokov	Kabotegravir osoboroky	Výskyt na TDF/FTC na 100 osoborokov	TDF/FTC osoboroky	HR (95 % IS)
Vek					
< 25 rokov	0,23	868	2,34	853	0,12 (0,03; 0,46)
≥ 25 rokov	0,09	1093	1,46	1093	0,09 (0,02; 0,49)
BMI					
< 30	0,22	1385	1,88	1435	0,12 (0,04; 0,38)
≥ 30	0,00	575	1,76	511	0,04 (0,00; 0,93)

Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií s injekciami Apretude u detí mladších ako 12 rokov pri prevencii infekcie HIV-1.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika kabotegraviru je podobná u zdravých a HIV-infikovaných osôb. Farmakokinetická variabilita kabotegraviru je stredná až vysoká. U HIV-infikovaných osôb, ktoré sa zúčastnili na štúdiách fázy III, bol interindividuálny CVb% (percentuálny biologický koeficient variácie) pre C_{tau} v rozmedzí od 39 do 48 %. Vyššia interindividuálna variabilita v rozmedzí od 65 do 76 % bola pozorovaná po jednorazovom podaní injekcie kabotegraviru s dlhodobými účinkami.

Tabuľka 9 Farmakokinetické parametre po perorálnom podávaní kabotegraviru jedenkrát denne a po podaní začiatkových a pokračovacích intramuskulárnych injekcií každé 2 mesiace u dospelých

Fáza podávania	Dávkovacia schéma	Geometrický priemer (5., 95. percentil) ¹		
		AUC _(0-tau) ² (µg•h/ml)	C _{max} (µg/ml)	C _{tau} (µg/ml)
Úvodná perorálna liečba ³ (voliteľná)	30 mg jedenkrát denne	145 (93,5; 224)	8,0 (5,3; 11,9)	4,6 (2,8; 7,5)
Začiatková injekcia ⁴	600 mg i.m. začiatková dávka	1591 (714; 3245)	8,0 (5,3; 11,9)	1,5 (0,65; 2,9)
Injekcia každé 2 mesiace ⁵	600 mg i.m. každé 2 mesiace	3764 (2431; 5857)	4,0 (2,3; 6,8)	1,6 (0,8; 3,0)

¹ Hodnoty farmakokinetického (FK) parametra boli založené na individuálnych post-hoc odhadoch z populačných FK modelov pre osoby v štúdiách liečby III. fázy.

² tau je dávkovací interval: 24 hodín pre perorálne podávanie; 1 mesiac pre začiatkové i.m. injekcie injekčnej suspenzie s predĺženým uvoľňovaním a 2 mesiace pre i.m. injekcie injekčnej suspenzie s predĺženým uvoľňovaním podávané každé 2 mesiace.

³ Hodnoty farmakokinetického parametra úvodnej perorálnej liečby predstavujú rovnovážny stav.

⁴ Hodnoty C_{max} začiatkovej injekcie primárne odzrkadľujú hodnoty po perorálnom podávaní, pretože začiatková injekcia bola podaná v ten istý deň ako posledná perorálna dávka; hodnoty AUC_(0-tau) a C_{tau} však odzrkadľujú začiatkovú injekciu. Pri podávaní bez úvodnej perorálnej liečby HIV-infikovaným osobám (n = 110) bol pozorovaný geometrický priemer (5., 95. percentil) C_{max} (1 týždeň po začiatkovej injekcii) 1,89 µg/ml (0,438; 5,69) a C_{tau} bola 1,43 µg/ml (0,403; 3,90).

⁵ Hodnoty farmakokinetického parametra predstavujú rovnovážny stav.

Absorpcia

Injekcia kabotegraviru vykazuje farmakokinetiku s limitovanou rýchlosťou absorpcie, ktorá vyplýva z pomalej absorpcie z gluteálneho svalu do systémovej cirkulácie, čo vedie k pretrvávajúcim koncentráciám v plazme. Po jednorazovej intramuskulárnej dávke 600 mg sú koncentrácie kabotegraviru v plazme detegovateľné prvý deň s mediánom koncentrácií kabotegraviru 4 hodiny po dávke 0,290 µg/ml, čo je nad hodnotou *in-vitro* PA-IC90 0,166 µg/ml, a dosiahnu maximálnu koncentráciu v plazme s mediánom T_{max} 7 dní. Cieľové koncentrácie sa dosahujú po začiatkovej intramuskulárnej (i.m.) injekcii (pozri tabuľku 9). Kabotegravir bol detegovaný v plazme až 52 týždňov alebo dlhšie po podaní jednej injekcie.

Distribúcia

Na základe údajov získaných *in vitro* sa kabotegravir vo vysokej miere (približne > 99 %) viaže na ľudské plazmatické bielkoviny. Po perorálnom podaní tabliet bol priemerný zdanlivý distribučný objem (V_z/F) v plazme 12,3 l. U ľudí bol odhadovaný distribučný objem kabotegraviru v centrálnom kompartmente (V_c/F) 5,27 l a v periférnom kompartmente (V_p/F) 2,43 l. Tieto odhady objemov, spolu s predpokladanou vysokou biologickou dostupnosťou (F), naznačujú, že kabotegravir sa v určitej miere distribuuje do extracelulárneho priestoru.

Ako sa pozorovalo v štúdiu na zdravých účastníkoch (n = 15), kabotegravir je prítomný v ženskom a mužskom pohlavnom ústrojenstve po jednorazovej 600 mg i.m. injekcii.. Medián koncentrácií kabotegraviru na 3. deň (najskoršia FK vzorka tkaniva) bola 0,49 µg/ml v tkanive krčka maternice, 0,29 µg/ml v cervikovaginálnej tekutine, 0,37 µg/ml vo vaginálnom tkanive, 0,32 µg/ml v rektálnom tkanive a 0,69 µg/ml v rektálnej tekutine, ktoré sú nad hodnotou *in vitro* PA-IC90.

In vitro kabotegravir nebol substrátom transportného polypeptidu organických aniónov (*organic anion transporting polypeptide*, OATP) 1B1, OATP2B1, OATP1B3 ani transportéra organických kationov (*organic cation transporter*, OCT1).

Biotransformácia

Kabotegravir sa primárne metabolizuje prostredníctvom UGT1A1 a v malej miere prostredníctvom UGT1A9. Kabotegravir je prevládajúcou cirkulujúcou zložkou v plazme, pričom predstavuje > 90 % celkovej rádioaktívnym uhlíkom značenej látky v plazme. U ľudí sa po perorálnom podávaní kabotegraviru primárne eliminuje prostredníctvom metabolizmu, eliminácia nezmeneného kabotegraviru obličkami je nízka (< 1 % dávky). Štyridsaťsedem percent celkovej perorálnej dávky sa vylúči stolicou vo forme nezmeneného kabotegraviru. Nie je známe, či celé toto množstvo alebo jeho časť je dôsledkom neabsorbovaného liečiva alebo biliárnej exkrécie glukuronidovaného konjugátu, ktorý môže byť ďalej degradovaný na východiskovú zlúčeninu v lúmene čreva. Zistila sa prítomnosť kabotegraviru vo vzorkách dvanástnikovej žlče. Glukuronidovaný metabolit bol tiež prítomný v niektorých, ale nie vo všetkých, vzorkách dvanástnikovej žlče. Dvadsaťsedem percent celkovej perorálnej dávky sa vylúči močom, hlavne vo forme glukuronidového metabolitu (75 % izotopom značenej látky v moči, 20 % celkovej dávky).

Kabotegravir nie je klinicky významným inhibítorom nasledujúcich enzýmov a transportérov: CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4, UGT1A1, UGT1A3, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9, UGT2B4, UGT2B7, UGT2B15 a UGT2B17, P-gp, BCRP, exportnej pumpy žľových solí (*bile salt export pump*, BSEP), OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3, proteínu extrúzie viacerých liekov a toxínov (*multidrug and toxin extrusion protein*, MATE) 1, MATE 2-K, proteínu súvisiaceho s mnohopočetnou liekovou rezistenciou (*multidrug resistance protein*, MRP) 2 alebo MRP4.

Eliminácia

Priemerný zdanlivý koncový polčas kabotegraviru je limitovaný rýchlosťou absorpcie a je odhadovaný na 5,6 až 11,5 týždňa po jednorazovej i.m. injekcii. Významne dlhší zdanlivý polčas v porovnaní s perorálnym podaním reflektuje elimináciu z miesta podania injekcie do systémovej cirkulácie. Zdanlivý CL/F bol 0,151 l/h.

Linearita/nelinearita

Expozícia kabotegraviru v plazme sa zvyšuje úmerne alebo menej než úmerne dávke po jednorazovom a opakovanom i.m. injekčnom podaní dávok v rozmedzí od 100 do 800 mg.

Polymorfizmus

Metaanalýza skúšaní na zdravých a HIV-infikovaných účastníkoch ukázala, že u HIV-infikovaných účastníkov s genotypmi UGT1A1 spôsobujúcimi pomalý metabolizmus kabotegraviru v porovnaní s účastníkmi s genotypmi súvisiacimi s normálnym metabolizmom sprostredkovaným UGT1A1 došlo k 1,2-násobnému priemernému zvýšeniu hodnôt AUC, C_{max} a C_{tau} kabotegraviru v rovnovážnom stave po podaní injekčnej formy s dlhodobými účinkami. Tieto rozdiely sa nepovažujú za klinicky významné. U osôb s polymorfizmami UGT1A1 nie je potrebná žiadna úprava dávky.

Špeciálne skupiny populácie

Pohlavie

Populačné farmakokinetické analýzy neodhalili žiadny klinicky významný vplyv pohlavia na expozíciu kabotegraviru. Navyše, vo štúdií HPTN 083 sa nepozorovali klinicky významné rozdiely v koncentráciách kabotegraviru v plazme podľa pohlavia, vrátane cisrodových mužov a transrodových žien s použitím alebo bez použitia terapie krížovými pohlavnými hormónmi. Preto nie je potrebná žiadna úprava dávky na základe pohlavia.

Rasa

Populačné farmakokinetické analýzy neodhalili žiadny klinicky významný vplyv rasy na expozíciu kabotegraviru, preto nie je potrebná žiadna úprava dávky na základe rasy.

Index telesnej hmotnosti (BMI)

Populačné farmakokinetické analýzy neodhalili žiadny klinicky významný vplyv BMI na expozíciu kabotegraviru, preto nie je potrebná žiadna úprava dávky na základe BMI.

Dospievajúci

Populačné farmakokinetické analýzy neodhalili žiadne klinicky významné rozdiely v expozícii medzi dospievajúcimi účastníkmi a HIV-1 infikovanými a neinfikovanými dospelými účastníkmi z programu vývoja kabotegraviru, preto nie je potrebná žiadna úprava dávky pre dospievajúcich vážiach ≥ 35 kg.

Tabuľka 10 Farmakokinetické parametre po perorálnom podaní kabotegraviru jedenkrát denne a po začiatkových a pokračujúcich intramuskulárnych injekciách každé 2 mesiace u dospievajúcich vo veku od 12 do menej ako 18 rokov (≥ 35 kg)

Fáza podávania	Dávkovacia schéma	Geometrický priemer (5., 95. percentil) ¹		
		AUC _(0-tau) ² ($\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$)	C _{max} ($\mu\text{g/ml}$)	C _{tau} ($\mu\text{g/ml}$)
Úvodná perorálna liečba ³ (voliteľná)	30 mg jedenkrát denne	203 (136; 320)	11 (7,4; 16,6)	6,4 (4,2; 10,5)
Začiatková injekcia ⁴	600 mg i.m. začiatková dávka	2085 (1056; 4259)	11 (7,4; 16,6)	1,9 (0,80; 3,7)
Injekcia každé 2 mesiace ⁵	600 mg i.m. každé 2 mesiace	5184 (3511; 7677)	5,1 (3,1; 8,2)	2,5 (1,3; 4,2)

¹ Hodnoty farmakokinetického (FK) parametra boli založené na individuálnych post-hoc odhadoch z populačných FK modelov pre populáciu HIV-1 infikovaných dospievajúcich (n = 147) vážiach 35,2 – 98,5 kg aj pre HIV neinfikovaných dospievajúcich (n = 62) vážiach 39,9 – 167 kg.

² tau je dávkový interval: 24 hodín pre perorálne podanie; 1 mesiac pre začiatkovú injekciu, 2 mesiace pre i.m. injekcie injekčnej suspenzie s predĺženým uvoľňovaním podávané každé 2 mesiace.

³ Hodnoty farmakokinetického parametra úvodnej perorálnej liečby predstavujú rovnovážny stav.

⁴ Hodnoty C_{max} začiatkovej injekcie primárne odzrkadľujú hodnoty po perorálnom podávaní, pretože začiatková injekcia bola podaná v ten istý deň ako posledná perorálna dávka; hodnoty AUC_(0-tau) a C_{tau} však odzrkadľujú začiatkovú injekciu.

⁵ Hodnoty farmakokinetického parametra predstavujú rovnovážny stav.

Deti

Farmakokinetika a odporúčania pre dávkovanie kabotegraviru u pediatrických pacientov mladších ako 12 rokov alebo s hmotnosťou nižšou ako 35 kg neboli stanovené.

Staršie osoby

Populačná farmakokinetická analýza kabotegraviru neodhalila žiadny klinicky významný vplyv veku na expozíciu kabotegraviru. Farmakokinetické údaje o kabotegravire u osôb vo veku > 65 rokov sú obmedzené.

Porucha funkcie obličiek

Medzi osobami so závažnou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu ≥ 15 až < 30 ml/min a nedialyzovaní) a zodpovedajúcimi zdravými osobami sa nepozorovali žiadne klinicky významné rozdiely vo farmakokinetike. U pacientov s miernou, stredne závažnou alebo závažnou poruchou funkcie obličiek (nedialyzovaných) nie je potrebná žiadna úprava dávky. Kabotegravir nebol skúmaný u pacientov podstupujúcich dialýzu.

Porucha funkcie pečene

Medzi osobami so stredne závažnou poruchou funkcie pečene a zodpovedajúcimi zdravými osobami sa nepozorovali žiadne klinicky významné rozdiely vo farmakokinetike. U pacientov s miernou až

stredne závažnou poruchou funkcie pečene (stupeň A alebo B podľa Childovej-Pughovej klasifikácie) nie je potrebná žiadna úprava dávky. Vplyv závažnej poruchy funkcie pečene (stupeň C podľa Childovej-Pughovej klasifikácie) na farmakokinetiku kabotegraviru sa neskúmal.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Karcinogenéza a mutagenéza

Kabotegravir nebol mutagénny ani klastogénny v *in vitro* testoch na baktériách a kultivovaných cicavčích bunkách a v *in vivo* mikronukleovom teste na hlodavcoch. Kabotegravir nebol karcinogénny v dlhodobých štúdiách na myšiach a potkanoch.

Štúdie reprodukčnej toxicity

U potkanov, ktoré boli liečené kabotegravirom v perorálnych dávkach do 1000 mg/kg/deň (> 20-násobok expozície u ľudí po podávaní maximálnej odporúčanej dávky (*Maximum Recommended Human Dose*, MRHD) 30 mg/deň perorálne), nebol pozorovaný žiadny vplyv na samčiu ani samičiu fertilitu.

V štúdií embryo-fetálneho vývinu sa nezistil žiadny nežiaduci vplyv na vývin po perorálnom podávaní kabotegraviru gravidným králikom v dávkach do 2000 mg/kg/deň (0,66-násobok expozície u ľudí po perorálnej MRHD), čo je dávka toxická pre gravidné samice, alebo gravidným potkanom v dávkach do 1000 mg/kg/deň (> 30-násobok expozície u ľudí po perorálnej MRHD). U potkanov boli pozorované zmeny rastu plodu (znížená telesná hmotnosť) pri perorálnej dávke 1000 mg/kg/deň. Štúdie na gravidných potkanoch preukázali, že kabotegravir prechádza placentou a je ho možné zistiť v tkanive plodu.

V štúdiách prenatalného a postnatalného (PPN) vývinu na potkanoch kabotegravir reprodukovateľne spôsobil oneskorený pôrod a zvýšil počet mŕtvonarodených mláďat a úmrtnosť novorodených mláďat pri perorálnej dávke 1000 mg/kg/deň (> 30-násobok expozície u ľudí po perorálnej MRHD). Nižšia dávka kabotegraviru 5 mg/kg/deň (približne 10-násobok expozície u ľudí po perorálnej MRHD) sa nespájala s oneskoreným pôrodom ani úmrtnosťou novorodených mláďat. V štúdiách na králikoch a potkanoch sa nezistil žiadny vplyv na prežívanie, keď sa plody narodili cisárskym rezom. Vzhľadom na pomer expozícií význam tohto zistenia pre ľudí nie je známy.

Toxicita po opakovanom podávaní

Vplyv dlhotrvajúcej dennej liečby vysokými dávkami kabotegraviru sa hodnotil v štúdiách toxicity po opakovanom podávaní perorálnej dávky na potkanoch (26 týždňov) a na opiciach (39 týždňov). U potkanov alebo opíc, ktorým bol kabotegravir podávaný perorálne v dávkach do 1000 mg/kg/deň alebo 500 mg/kg/deň, v rovnakom poradí, neboli pozorované žiadne nežiaduce účinky súvisiace s liekom.

V 14-dňovej a 28-dňovej štúdií toxicity na opiciach boli pozorované gastrointestinálne (GI) nežiaduce účinky (úbytok telesnej hmotnosti, eméza, riedka/vodnatá stolica a stredne závažná až závažná dehydratácia), ktoré boli dôsledkom lokálneho podávania lieku (perorálne) a nie systémovej toxicity.

V 3-mesačnej štúdií na potkanoch, v ktorej bol kabotegravir podávaný subkutánnou (s.c.) injekciou jedenkrát za mesiac (do 100 mg/kg/dávku); i.m. injekciou jedenkrát za mesiac (do 75 mg/kg/dávku) alebo s.c. injekciou jedenkrát za týždeň (100 mg/kg/dávku), neboli pozorované žiadne nežiaduce reakcie a žiadne nové prejavy toxicity pre cieľové orgány (pri expozíciách > 49-násobne vyšších ako expozícia u ľudí po MRHD 600 mg i.m. dávky).

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

manitol (E421)
polysorbát 20 (E432)
makrogol (E1521)
voda na injekcie

6.2 Inkompatibility

Nevykonalí sa žiadne štúdie kompatibility, preto sa tento liek nesmie miešať s inými liekmi.

6.3 Čas použiteľnosti

Neotvorená injekčná liekovka

3 roky

Čas použiteľnosti suspenzie v injekčnej striekačke

Chemická a fyzikálna stabilita lieku pripraveného na použitie je preukázaná na 2 hodiny pri teplote 25 °C.

Po natiiahnutí suspenzie do injekčnej striekačky sa má liek použiť čo najskôr, ale môže byť uchovávaný až 2 hodiny. Ak sa prekročia 2 hodiny, liek, injekčná striekačka a ihla sa musia vyhodiť. Z mikrobiologického hľadiska sa má liek použiť ihneď. Ak sa nepoužije ihneď, za čas a podmienky uchovávania pripraveného lieku pred použitím je zodpovedný používateľ.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Neotvorená injekčná liekovka

Neuchovávajú sa v mrazničke.

Suspenzia v injekčnej striekačke

Uchovávajú sa pri teplote do 25 °C (pozri časť 6.3).

6.5 Druh obalu a obsah balenia a špeciálne zariadenie na použitie, podanie

Injekčná liekovka s objemom 3 ml z hnedého skla typu I s brómbutylkaučukovou zátkou a šedým hliníkovým zapečatením s oranžovým plastovým vyklápacím viečkom.

Veľkosti balenia s 1 injekčnou liekovkou alebo 25 injekčnými liekovkami. Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

Pevne držte injekčnú liekovku a silno pretrepávajú počas celých 10 sekúnd. Obráťte injekčnú liekovku a skontrolujte resuspenziu. Má vyzeráť jednotne. Ak suspenzia nie je jednotná, znova pretrepte injekčnú liekovku. Je normálne, že sa objavia malé vzduchové bubliny.

Úplné pokyny na použitie injekcie Apretude sú uvedené v písomnej informácii (pozri Pokyny na použitie).

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

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

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 15. septembra 2023

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<https://www.ema.europa.eu>.

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie. Informácie o tom, ako hlásiť nežiaduce reakcie, nájdete v časti 4.8.

1. NÁZOV LIEKU

Apretude 30 mg filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá filmom obalená tableta obsahuje sodnú soľ kabotegraviru zodpovedajúcu 30 mg kabotegraviru.

Pomocná látka so známym účinkom

Každá filmom obalená tableta obsahuje 155 mg laktózy (vo forme monohydrátu).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta (tableta).

Biele, oválne filmom obalené tablety (približne 8,0 mm x 14,3 mm) s označením „SV CTV“ na jednej strane.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Apretude je indikovaný v kombinácii s bezpečnejšími sexuálnymi praktikami na krátkodobú predexpozičnú profylaxiu (pre-exposure prophylaxis, PrEP) na zníženie rizika pohlavne prenosnej infekcie HIV-1 u vysokorizikových dospelých a dospelievajúcich, vážiacich najmenej 35 kg (pozri časť 4.2 a časť 4.4). Tablety Apretude sa môžu používať ako:

- úvodná perorálna liečba, aby sa posúdila znášanlivosť Apretude predtým, ako sa začne podávať kabotegravir v injekčnej forme s dlhodobými účinkami.
- perorálna PrEP u osôb, ktoré vynechajú plánované podanie kabotegraviru v injekčnej forme.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Apretude má predpisovať lekár so skúsenosťami v manažmente PrEP HIV.

Pred začatím používania kabotegraviru musia byť osoby testované na HIV-1 (pozri časť 4.3). Kombinovaný test antigén/protilátka, ako aj test založený na detekcii HIV RNA musia byť negatívne. Odporúča sa, aby predpisujúci lekári vykonali oba testy, i keď výsledok testu založeného na detekcii HIV RNA bude dostupný až po perorálnom podaní. Ak kombinovaná testovacia stratégia, zahŕňajúca oba testy, nie je dostupná, má sa testovať v súlade s miestnymi usmerneniami.

Pred začatím používania Apretude majú byť starostlivo vybrané osoby, ktoré súhlasia s požadovanou dávkovacou schémou, a majú byť poučené o dôležitosti dodržiavania plánovaných návštev na podanie dávky na zníženie rizika nakazenia sa infekciou HIV-1.

Poskytovateľ zdravotnej starostlivosti a osoba sa môžu rozhodnúť použiť tablety kabotegraviru ako úvodnú perorálnu liečbu pred začatím podávania injekcií Apretude, aby sa posúdila znášanlivosť (pozri tabuľku 1), alebo môžu pristúpiť priamo k podávaniu injekcií Apretude (pozri SPC pre injekciu Apretude).

Dávkovanie

Úvodná perorálna liečba

V prípade podávania ako úvodnej perorálnej liečby sa majú užívať tablety kabotegraviru približne jeden mesiac (aspoň 28 dní), aby sa posúdila znášanlivosť kabotegraviru (pozri časť 4.4). Jedna 30 mg tableta Apretude sa má užívať jedenkrát denne s jedlom alebo bez jedla.

Tabuľka 1 Odporúčaná dávkovacia schéma

	Úvodná perorálna liečba
Liek	Počas 1. mesiaca
Apretude	30 mg jedenkrát denne

Perorálna liečba v prípade vynechaných injekcií kabotegraviru

Ak nie je možné zabrániť oneskoreniu o viac ako 7 dní od plánovanej návštevy na podanie injekcie, môže sa použiť Apretude 30 mg tablety jedenkrát denne, aby sa nahradila jedna plánovaná návšteva na podanie injekcie. Prvá dávka perorálneho kabotegraviru (alebo alternatívnej perorálnej PrEP terapie) sa má užiť približne dva mesiace (+/- 7 dní) po poslednej injekcii kabotegraviru. Na perorálnu PrEP trvajúcu viac ako dva mesiace sa odporúča alternatívny PrEP režim k perorálnemu kabotegraviru.

Podávanie injekcií sa má obnoviť v deň, keď sa podávanie perorálnych dávok kabotegraviru dokončí, alebo najneskôr do troch dní (pozri SPC pre injekciu Apretude).

Vynechané dávky

Ak osoba vynechá dávku tabliet Apretude, má užiť vynechanú dávku čo najskôr, za predpokladu, že ďalšia dávka nemá byť užitá do 12 hodín. Ak má byť ďalšia dávka užitá do 12 hodín, osoba nemá užiť vynechanú dávku a má jednoducho pokračovať vo zvyčajnej dávkovacej schéme.

Vracanie

Ak osoba vracia do 4 hodín od užitia tablety Apretude, má užiť dodatočnú tabletu Apretude. Ak osoba vracia po viac ako 4 hodinách od užitia tablety Apretude, nie je potrebné, aby užila dodatočnú tabletu pred ďalšou pravidelnou plánovanou dávkou.

Špeciálne skupiny populácie

Staršie osoby

U starších osôb nie je potrebná úprava dávky. K dispozícii sú obmedzené údaje o použití kabotegraviru u osôb vo veku 65 rokov a starších (pozri časť 5.2).

Porucha funkcie pečene

U jedincov s miernou alebo stredne závažnou poruchou funkcie pečene (stupeň A alebo B podľa Childovej-Pughovej klasifikácie) nie je potrebná úprava dávky. Kabotegravir nebol skúmaný u pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene (stupeň C podľa Childovej-Pughovej klasifikácie [pozri časť 5.2]).

Ak sa kabotegravir podáva osobe so závažnou poruchou funkcie pečene, má sa používať s opatrnosťou.

Porucha funkcie obličiek

U osôb s miernou (klírens kreatinínu ≥ 60 až < 90 ml/min), stredne závažnou (klírens kreatinínu ≥ 30 až < 60 ml/min) alebo závažnou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu ≥ 15 až < 30 ml/min a nedialyzované [pozri časť 5.2]) nie je potrebná úprava dávky. Kabotegravir sa neskúmal u osôb v

terminálnom štádiu ochorenia obličiek, ktoré podstupovali terapiu nahrádzajúcu funkciu obličiek. Keďže kabotegravir sa viaže na bielkoviny vo viac ako 99 %, nepredpokladá sa, že dialýza zmení expozíciu kabotegraviru. Ak sa kabotegravir podáva osobe na terapii nahrádzajúcej funkciu obličiek, má sa používať s opatrnosťou.

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť kabotegraviru u detí a dospievajúcich s váziami menej ako 35 kg nebola stanovená. Nie sú dostupné žiadne údaje.

Spôsob podávania

Na perorálne použitie.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Osoby s neznámym alebo pozitívnym HIV-1 statusom (pozri časti 4.2 a 4.4).

Súbežné použitie s rifampicínom, rifapentínom, karbamazepínom, oxkarbazepínom, fenytoínom alebo fenobarbitalom (pozri časť 4.5).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Celková stratégia prevencie infekcie HIV-1

Apretude nemusí byť vždy účinné v prevencii infekcie HIV-1 (pozri časť 5.1). Koncentrácie kabotegraviru spojené s významnou antivírusovou aktivitou (> 4x inhibičná koncentrácia upravená bielkovinami, PA-IC90, pozri časť 5.2) sa dosiahli a udržali sa niekoľko hodín po začatí úvodnej perorálnej liečby. Presný čas od začiatku používania Apretude na PrEP HIV-1 do maximálnej ochrany pred infekciou HIV-1 je neznámy.

Apretude sa má používať na PrEP ako súčasť celkovej stratégie prevencie infekcie HIV-1 vrátane použitia iných opatrení na prevenciu HIV-1 (napr. znalosť HIV-1 statusu, pravidelné testovanie na iné sexuálne prenosné infekcie, používanie kondómu).

Apretude sa má používať len na zníženie rizika nakazenia sa HIV-1 u osôb, u ktorých sa potvrdilo, že sú HIV negatívne (pozri časť 4.3). U osôb sa má opätovne potvrdiť, že sú HIV negatívne v častých intervaloch. Kombinovaný test antigén/protilátka, ako aj test založený na detekcii HIV RNA majú byť negatívne. Odporúča sa, aby predpisujúci lekári vykonali oba testy, i keď výsledok testu založeného na detekcii HIV RNA bude dostupný až po perorálnom podaní. Ak kombinovaná testovacia stratégia, zahŕňajúca oba testy, nie je dostupná, má sa počas používania Apretude testovať v súlade s miestnymi usmerneniami.

Ak sú prítomné klinické príznaky zodpovedajúce akútnej vírusovej infekcii a je podozrenie na nedávne (< 1 mesiac) expozície HIV-1, má sa znova potvrdiť HIV-1 status.

Potenciálne riziko rezistencie

Existuje potenciálne riziko vzniku rezistencie na kabotegravir, ak sa osoba nakazí HIV-1 buď pred použitím, alebo počas používania, alebo po ukončení používania kabotegraviru. Aby sa toto riziko minimalizovalo, je nevyhnutné potvrdzovať HIV-1 negatívny status v častých intervaloch. Kombinovaný test antigén/protilátka, ako aj test založený na detekcii HIV RNA majú byť negatívne. Odporúča sa, aby predpisujúci lekári vykonali oba testy, i keď výsledok testu založeného na detekcii HIV RNA bude dostupný až po perorálnom podaní. Ak kombinovaná testovacia stratégia, zahŕňajúca oba testy, nie je dostupná, má sa testovať v súlade s miestnymi usmerneniami.

U osôb, u ktorých je diagnostikovaný HIV-1, sa má okamžite začať s antiretrovírusovou terapiou (ART).

Apretude samotné nepredstavuje úplný liečebný režim HIV-1 a u niektorých osôb s nerozpoznanou infekciou HIV-1, ktoré používali len Apretude, sa objavili mutácie súvisiace s rezistenciou HIV-1.

Po ukončení liečby kabotegravirom sa majú zvážiť alternatívne formy PrEP u tých osôb, u ktorých pretrváva riziko nakazenia sa HIV, a majú sa začať do 2 mesiacov od poslednej injekcie kabotegraviru.

Dôležitosť dodržiavania liečby

Osoby majú byť pravidelne poučené, aby striktno dodržiavali odporúčanú úvodnú perorálnu liečbu a dávkovaciu schému, aby sa znížilo riziko nakazenia sa HIV-1 a potenciálneho vzniku rezistencie.

Závažné kožné nežiaduce reakcie (Severe cutaneous adverse reactions, SCAR)

V súvislosti s podávaním kabotegraviru boli hlásené závažné kožné nežiaduce reakcie Stevensov-Johnsonov syndróm (SJS) a toxická epidermálna nekrolýza (TEN), ktoré môžu byť život ohrozujúce alebo smrteľné.

V čase predpisovania lieku je potrebné pacientov upozorniť na prejavy a príznaky kožných reakcií a pozorne ich sledovať. Ak sa objavia prejavy a príznaky naznačujúce tieto reakcie, kabotegravir sa má okamžite vysadiť a má sa zvážiť alternatívna forma PrEP (podľa potreby). Ak sa u pacienta po použití kabotegraviru vyvinie závažná reakcia, ako je SJS alebo TEN, liečba kabotegravirom sa u tohto pacienta už nikdy nesmie opakovať.

Reakcie z precitlivenosti

Reakcie z precitlivenosti boli hlásené v súvislosti s inhibítormi integrázy vrátane kabotegraviru. Tieto reakcie boli charakterizované vyrážkou, konštitučnými nálezmami a niekedy poruchou funkcie orgánov vrátane poškodenia pečene. Podávanie Apretude a iných podozrivých liekov sa má ihneď ukončiť, ak sa objavia prejavy alebo príznaky precitlivenosti (ktoré zahŕňajú, ale nie výlučne, závažnú vyrážku alebo vyrážku sprevádzanú horúčkou, celkovú malátnosť, únavu, bolesť svalov alebo kĺbov, pľuzgiere, orálne lézie, konjunktivitídu, opuch tváre, hepatitídu, eozinofíliu alebo angioedém). Má sa sledovať klinický stav vrátane hodnôt pečeneových aminotransferáz a začať vhodná liečba (pozri časti 4.2 a 4.8).

Hepatotoxicita

Hepatotoxicita bola hlásená u obmedzeného počtu osôb dostávajúcich kabotegravir, u ktorých bolo alebo nebolo zistené už existujúce ochorenie pečene (pozri časť 4.8). V klinických štúdiách sa podával kabotegravir ako úvodná perorálna liečba na pomoc pri identifikácii pacientov, u ktorých môže byť riziko hepatotoxicity.

Odporúča sa klinické a laboratórne sledovanie a podávanie tabliet Apretude sa má ukončiť, ak sa potvrdí hepatotoxicita, a osoby majú byť liečené podľa klinických indikácií.

Dospievajúci

Boli hlásené samovražedné myšlienky a pokusy o samovraždu pri liečbe kabotegravirom, najmä u osôb s prítomným psychickým ochorením (pozri časť 4.8). Hoci v klinických štúdiách sa nepreukázal zvýšený výskyt psychického ochorenia u dospievajúcich v porovnaní s dospelými osobami, vzhľadom na zraniteľnosť dospievajúcej populácie majú byť dospievajúci poučení pred predpísaním a pravidelne počas používania Apretude a liečení podľa klinickej indikácie.

Interakcie s liekmi

Je potrebná opatrnosť pri predpisovaní tabliet Apretude s liekmi, ktoré môžu znížiť jeho expozíciu (pozri časť 4.5).

Antacidá obsahujúce polyvalentné kationy sa odporúča užívať najmenej 2 hodiny pred užitím a 4 hodiny po užití tabliet Apretude (pozri časť 4.5).

Pomocné látky

Osoby so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkového deficitu laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou nemajú tento liek užívať.

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej tablete, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Vplyv iných liekov na farmakokinetiku kabotegraviru

Kabotegravir sa primárne metabolizuje prostredníctvom uridíndifosfát-glukuronozyltransferázy (UGT) 1A1 a v menšom rozsahu prostredníctvom UGT1A9. Predpokladá sa, že lieky, ktoré sú silnými induktormi UGT1A1 alebo UGT1A9, znižujú koncentrácie kabotegraviru v plazme, čo vedie k nedostatočnej účinnosti (pozri časť 4.3 a tabuľku 2 nižšie). U slabých metabolizátorov UGT1A1, reprezentujúcich maximálnu klinickú inhibíciu UGT1A1, sa priemerné hodnoty AUC, C_{max} a C_{tau} perorálne podávaného kabotegraviru zvýšili až 1,5-násobne (pozri časť 5.2). V prítomnosti inhibítorov UGT1A1 sa neodporúčajú žiadne úpravy dávky Apretude.

Kabotegravir je substrátom P-glykoproteínu (P-gp) a proteínu rezistencie rakoviny prsníka (*breast cancer resistance protein*, BCRP), vzhľadom na jeho vysokú permeabilitu sa však neočakáva žiadna zmena v absorpcii, keď sa podáva súbežne buď s inhibítormi P-gp, alebo BCRP.

Vplyv kabotegraviru na farmakokinetiku iných liekov

In vivo kabotegravir nemal vplyv na midazolam, skúšobný substrát cytochrómu P450 (CYP) 3A4. *In vitro* kabotegravir neindukoval CYP1A2, CYP2B6 ani CYP3A4.

In vitro kabotegravir inhiboval transportéry organických aniónov (*organic anion transporters*, OAT) 1 ($IC_{50} = 0,81 \mu\text{mol/l}$) a OAT3 ($IC_{50} = 0,41 \mu\text{mol/l}$). Kabotegravir môže zvýšiť AUC substrátov OAT1/3 až o približne 80 %, preto sa odporúča opatrnosť, keď sa podáva súbežne s liekmi s úzkym terapeutickým indexom, ktoré sú substrátmi OAT1/3 (napr. metotrexát).

Na základe profilu liekových interakcií *in vitro* a v klinických štúdiách sa neočakáva, že kabotegravir zmení koncentrácie iných antiretrovirusových liekov vrátane inhibítorov proteázy, inhibítorov nukleozidovej reverznej transkriptázy, inhibítorov nenukleozidovej reverznej transkriptázy, inhibítorov integrázy, inhibítorov vstupu a ibalizumabu.

Údaje o liekových interakciách uvedené v tabuľke 2 sú získané zo štúdií s perorálnou formou kabotegraviru (zvýšenie je označené ako „↑“, zníženie ako „↓“, bez zmeny ako „↔“, plocha pod časovou krivkou koncentrácie ako „AUC“, maximálna pozorovaná koncentrácia ako „ C_{max} “, koncentrácia na konci dávkovacieho intervalu ako „ C_{τ} “).

Tabuľka 2 Liekové interakcie

Lieky podľa terapeutických oblastí	Interakcia Zmena geometrického priemeru (%)	Odporúčania týkajúce sa súbežného podávania
<i>Antivirotiká proti HIV-1</i>		
Nukleozidový inhibitor reverznej transkriptázy: etravirín	Kabotegravir ↔ AUC ↑ 1 % C _{max} ↑ 4 % C _τ ↔ 0 %	Etravirín významne nezmenil koncentráciu kabotegraviru v plazme. Nie je potrebná úprava dávky tabliet Apretude.
Nukleozidový inhibitor reverznej transkriptázy: rilpivirín	Kabotegravir ↔ AUC ↑ 12 % C _{max} ↑ 5 % C _τ ↑ 14 % Rilpivirín ↔ AUC ↓ 1 % C _{max} ↓ 4 % C _τ ↓ 8 %	Rilpivirín významne nezmenil koncentráciu kabotegraviru v plazme alebo opačne. Nie je potrebná úprava dávky Apretude alebo rilpivirínu, keď sa podávajú súbežne.
<i>Antikonvulzíva</i>		
Karbamazepín Oxkarbazepín Fenytoín Fenobarbital	Kabotegravir ↓	Induktory metabolických enzýmov môžu významne znížiť koncentráciu kabotegraviru v plazme. Súbežné použitie je kontraindikované (pozri časť 4.3).
<i>Antacidá</i>		
Antacidá (napr. horčík, hliník alebo vápnik)	Kabotegravir ↓	Súbežné podávanie antacid môže potenciálne znížiť absorpciu perorálneho kabotegraviru a neskúmalo sa. Odporúča sa podávať antacidá obsahujúce polyvalentné kationy najmenej 2 hodiny pred užitím alebo 4 hodiny po užití perorálneho Apretude (pozri časť 4.4).
<i>Antimykobakteriálne lieky</i>		
Rifampicín	Kabotegravir ↓ AUC ↓ 59 % C _{max} ↓ 6 %	Rifampicín významne znížil koncentráciu kabotegraviru v plazme, čo pravdepodobne vedie k strate terapeutického účinku. Odporúčania na dávkovanie pri súbežnom podávaní Apretude s rifampicínom neboli stanovené a súbežné podávanie Apretude s rifampicínom je kontraindikované (pozri časť 4.3).
Rifapentín	Kabotegravir ↓	Rifapentín môže významne znížiť koncentráciu kabotegraviru v plazme. Súbežné použitie je kontraindikované (pozri časť 4.3).
Rifabutín	Kabotegravir ↓ AUC ↓ 21 % C _{max} ↓ 17 % C _τ ↓ 26 %	Rifabutín významne nezmenil koncentráciu kabotegraviru v plazme. Nie je potrebná úprava dávky.
<i>Perorálne kontraceptíva</i>		
Etinylestradiol (EE) a levonorgestrel (LNG)	EE ↔ AUC ↑ 2 % C _{max} ↓ 8 % C _τ ↔ 0 % LNG ↔ AUC ↑ 12 % C _{max} ↑ 5 % C _τ ↑ 7 %	Kabotegravir nezmenil koncentrácie etinylestradiolu a levonorgestrelu v plazme v klinicky významnej miere. Nie je potrebná úprava dávky perorálnych kontraceptív, keď sa podávajú súbežne s tabletami Apretude.

Pediatrická populácia

Interakčné štúdie sa uskutočnili len u dospelých.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy vo fertilnom veku

Ak žena plánuje graviditu, majú sa prediskutovať prínosy a riziká začatia/pokračovania PrEP s Apretude.

Gravidita

K dispozícii je obmedzené množstvo údajov o použití kabotegraviru u gravidných žien. Vplyv kabotegraviru na graviditu je neznámy.

Kabotegravir nebol teratogénny, keď bol skúmaný u gravidných potkanov a králikov, ale pri expozíciách vyšších, ako sú tie, ktoré sa dosahujú pri terapeutickej dávke, sa preukázala reprodukčná toxicita u zvierat (pozri časť 5.3). Význam tohto zistenia pre graviditu u ľudí nie je známy.

Tablety Apretude sa neodporúča používať počas gravidity, pokiaľ očakávaný prínos neprevyšuje možné riziko pre plod.

Dojčenie

Na základe údajov získaných u zvierat sa predpokladá, že kabotegravir sa vylučuje do ľudského mlieka, hoci u ľudí to nebolo potvrdené.

Odporúča sa, aby ženy dojčili len vtedy, ak očakávaný prínos prevýši možné riziko pre dojča.

Fertilita

K dispozícii nie sú žiadne údaje o vplyve kabotegraviru na fertilitu mužov alebo žien. Štúdie na zvieratách nenaznačujú žiadny vplyv kabotegraviru na fertilitu mužov alebo žien (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Osoby majú byť informované, že počas liečby tabletami Apretude boli hlásené závraty, somnolencia a únava. Pri posudzovaní schopnosti osoby viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje treba mať na pamäti klinický stav osoby a profil nežiaducich reakcií na tablety Apretude.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Najčastejšie hlásené nežiaduce reakcie v HPTN 083 boli: bolesť hlavy (17 %) a hnačka (14 %).

Najčastejšie hlásené nežiaduce reakcie v HPTN 084 boli: bolesť hlavy (23 %) a zvýšené hladiny transamináz (19 %).

V súvislosti s podávaním kabotegraviru boli hlásené závažné kožné nežiaduce reakcie (SCAR) SJS a TEN (pozri časť 4.4).

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Nežiaduce reakcie na kabotegravir boli zistené v klinických štúdiách fázy III; HPTN 083 a HPTN 084 a z údajov po uvedení lieku na trh. V HPTN 083 bol medián času užívania lieku v zaslepenej časti

štúdie 65 týždňov a 2 dni (1 deň až 156 týždňov a 1 deň) s celkovou expozíciou kabotegraviru 3231 osoborokov. V HPTN 084 bol medián času užívania lieku v zaslepenej časti štúdie 64 týždňov a 1 deň (1 deň až 153 týždňov a 1 deň) s celkovou expozíciou kabotegraviru 2009 osoborokov.

Nežiaduce reakcie zistené pri kabotegravire u dospelých a dospievajúcich sú uvedené v tabuľke 3 podľa triedy orgánových systémov a frekvencie. Frekvencie sú definované ako veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$).

Tabuľka 3 Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií^a

Trieda orgánových systémov (System Organ Class, SOC) MedDRA	Kategória frekvencie	Nežiaduce reakcie
Poruchy imunitného systému	Menej časté	Precitlivenosť*
Psychické poruchy	Časté	Nezvyčajné sny Nespavosť Depresia Úzkosť
	Menej časté	Pokus o samovraždu, samovražedné myšlienky (najmä u osôb, ktoré už majú psychické ochorenie v anamnéze)
Poruchy nervového systému	Veľmi časté	Bolesť hlavy
	Časté	Závraty
	Menej časté	Somnolencia
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Veľmi časté	Hnačka
	Časté	Nauzea Bolesť brucha ¹ Flatulencia Vracanie
Poruchy pečene a žlčových ciest	Menej časté	Hepatotoxicita
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Časté	Vyrážka ²
	Menej časté	Urtikária* Angioedém*
	Veľmi zriedkavé	Stevensov-Johnsonov syndróm*, toxická epidermálna nekrolýza*
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Časté	Myalgia
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Veľmi časté	Pyrexia ³
	Časté	Únava Malátnosť
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	Veľmi časté	Zvýšené hladiny transamináz
	Menej časté	Zvýšená telesná hmotnosť Zvýšená hladina bilirubínu v krvi

¹ Bolesť brucha zahŕňa nasledujúce skupinové preferované výrazy MedDRA: bolesť v hornej časti brucha a bolesť brucha.

² Vyrážka zahŕňa nasledujúce skupinové preferované výrazy MedDRA: vyrážka, erytematózna vyrážka, makulárna vyrážka, makulárno-papulózna vyrážka, morbiliformná vyrážka, papulózna vyrážka, pruritická vyrážka.

³ Pyrexia zahŕňa nasledujúce skupinové preferované výrazy MedDRA: pyrexia a pocit horúčavy.

*Pozri časť 4.4.

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Zvýšená telesná hmotnosť

V 41. a 97. týždni v HPTN 083 účastníkom, ktorí dostávali kabotegravir, sa zvýšila telesná hmotnosť o medián 1,2 kg (medzikvartilový rozsah [Interquartile Range, IQR] -1,0; 3,5; n=1623) a 2,1 kg (IQR -0,9; 5,9; n=601) oproti východiskovej hodnote, v rovnakom poradí; účastníkom v skupine s tenofovir-dizoproxilfumarátom (TDF)/emtricitabínom (FTC) sa zvýšila telesná hmotnosť o medián 0,0 kg (IQR -2,1; 2,4; n=1611) a 1,0 kg (IQR -1,9; 4,0; n=598) oproti východiskovej hodnote, v rovnakom poradí.

V 41. a 97. týždni v HPTN 084 účastníkom, ktorí dostávali kabotegravir, sa zvýšila telesná hmotnosť o medián 2,0 kg (IQR 0,0; 5,0; n=1151) a 4,0 kg (IQR 0,0; 8,0; n=216) oproti východiskovej hodnote, v rovnakom poradí; účastníkom v skupine s tenofovir-dizoproxilfumarátom (TDF)/emtricitabínom (FTC) sa zvýšila telesná hmotnosť o medián 1,0 kg (IQR -1,0; 4,0; n=1131) a 3,0 kg (IQR -1,0; 6,0; n=218) oproti východiskovej hodnote, v rovnakom poradí.

Zmeny v laboratórnych biochemických parametroch

V oboch štúdiách HPTN 083 a HPTN 084 bol pozorovaný podobný podiel účastníkov v skupinách s kabotegravirom a TDF/FTC so zvýšenými hladinami pečeňových transamináz (ALT/AST) a maximálne zvýšenie od začiatku liečby bolo väčšinou 1. a 2. stupňa. V HPTN 083 počet účastníkov v skupinách s kabotegravirom oproti TDF/FTC, ktorí mali maximálne hladiny ALT po začiatku 3. alebo 4. stupňa, bol 40 (2 %) oproti 44 (2 %) a hladiny AST 3. alebo 4. stupňa boli 68 (3 %) oproti 79 (3 %), v rovnakom poradí. V HPTN 084 počet účastníkov v skupinách s kabotegravirom oproti TDF/FTC, ktorí mali maximálne hladiny ALT po začiatku 3. alebo 4. stupňa, bol 12 (< 1 %) oproti 18 (1 %) a hladiny AST 3. a 4. stupňa boli 15 (< 1 %) oproti 14 (< 1 %), v rovnakom poradí.

U niekoľkých účastníkov v skupinách s kabotegravirom aj TDF/FTC sa vyskytli nežiaduce reakcie zvýšenia AST alebo ALT, čo malo za následok ukončenie podávania skúšaného lieku. V HPTN 083 počet účastníkov v skupinách s kabotegravirom oproti TDF/FTC, ktorí ukončili liečbu v dôsledku zvýšenia ALT, bol: 29 (1 %) oproti 31 (1 %) a v dôsledku zvýšenia AST bol 7 (< 1 %) oproti 8 (< 1 %), v rovnakom poradí. V HPTN 084 počet účastníkov v skupinách s kabotegravirom oproti TDF/FTC, ktorí ukončili liečbu v dôsledku zvýšenia ALT, bol 12 (< 1 %) oproti 15 (< 1 %) a nevyskytlo sa ukončenie liečby v dôsledku zvýšenia AST.

Dospievajúci

Na základe údajov z dvoch otvorených multicentrických klinických skúšaní (HPTN 083-01 a HPTN 084-01) so 64 HIV-neinfikovanými, rizikovými dospelými (s telesnou hmotnosťou ≥ 35 kg pri zaradení do štúdie), ktorí dostávali kabotegravir, neboli zistené žiadne nové bezpečnostné problémy u dospelých v porovnaní s bezpečnostným profilom stanoveným u dospelých, ktorí dostávali kabotegravir ako HIV-1 PrEP v štúdiách HPTN 083 a HPTN 084.

Na základe údajov z analýzy MOCHA v 16. týždni štúdie u HIV-infikovaných dospelých (vo veku najmenej 12 rokov a s hmotnosťou ≥ 35 kg), liečených základnou kombinovanou antiretrovírusovou liečbou, neboli zistené žiadne nové bezpečnostné problémy u dospelých po pridaní perorálneho kabotegraviru s následným injekčným kabotegravirom (n=29) v porovnaní s bezpečnostným profilom stanoveným pre kabotegravir u dospelých (pozri časť 5.1).

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

K dispozícii nie je špecifická liečba predávkovania Apretude. Ak dôjde k predávkovaniu, osoba má dostať podpornú liečbu spojenú s náležitým sledovaním.

Je známe, že kabotegravir sa vo vysokej miere viaže na bielkoviny v plazme; preto je nepravdepodobné, že dialýza bude užitočná pri odstraňovaní lieku z organizmu.

5 FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antivirotiká na systémové použitie, inhibítory integrázy, ATC kód: J05AJ04.

Mechanizmus účinku

Kabotegravir inhibuje HIV integrázu naviazaním sa na aktívne miesto integrázy a blokovaním fázy transferu vlákien pri integrácii retrovírusovej deoxyribonukleovej kyseliny (DNA), ktorá je nevyhnutná pre replikačný cyklus HIV.

Farmakodynamické účinky

Antivírusová aktivita v bunkovej kultúre

Kabotegravir vykazoval antivírusovú aktivitu proti laboratórnym kmeňom divokého typu vírusu HIV-1 s hodnotami priemernej koncentrácie kabotegraviru potrebnej na zníženie replikácie vírusu o 50 percent (EC_{50}) 0,22 nmol/l v mononukleárných bunkách periférnej krvi (*peripheral blood mononuclear cells*, PBMC), 0,74 nmol/l v 293T bunkách a 0,57 nmol/l v MT-4 bunkách. Kabotegravir vykazoval antivírusovú aktivitu v bunkovej kultúre proti skupine 24 HIV-1 klinických izolátov (tri v každej skupine M podtypov (*clades*) A, B, C, D, E, F a G a tri v skupine O), pričom hodnoty EC_{50} boli v rozmedzí od 0,02 nmol/l do 1,06 nmol/l pre HIV-1. Hodnoty EC_{50} kabotegraviru proti trom HIV-2 klinickým izolátom boli v rozmedzí od 0,10 nmol/l do 0,14 nmol/l.

Antivírusová aktivita v kombinácii s inými antivirotikami

Žiadne lieky s inherentnou aktivitou proti HIV nepôsobili antagonisticky proti antiretrovírusovej aktivite kabotegraviru (hodnotenia v podmienkach *in vitro* sa uskutočnili v kombinácii s rilpivirínom, lamivudínom, tenofovirom a emtricitabínom).

Rezistencia in vitro

Izolácia z divokého typu vírusu HIV-1 a aktivita proti rezistentným kmeňom: Počas 112-dňového pasážovania kmeňa IIIB neboli pozorované vírusy, u ktorých bola hodnota EC_{50} kabotegraviru zvýšená > 10-násobne. Nasledujúce mutácie v integráze (IN) sa objavili po pasážovaní divokého typu vírusu HIV-1 (s polymorfizmom T124A) v prítomnosti kabotegraviru: Q146L (násobná zmena v rozmedzí 1,3 – 4,6), S153Y (násobná zmena v rozmedzí 2,8 – 8,4) a I162M (násobná zmena = 2,8). Ako je uvedené vyššie, detekcia T124A predstavuje selekciu už existujúceho minoritného variantu, ktorý nemá odlišnú citlivosť na kabotegravir. Pri pasážovaní kmeňa NL-432 divokého typu vírusu HIV-1 v prítomnosti kabotegraviru v koncentrácii 6,4 nmol/l neboli až do 56. dňa vyselektované žiadne substitúcie aminokyselín v oblasti kódujúcej integrázu.

Spomedzi množstva mutantov bola najvyššia násobná zmena pozorovaná pri mutantoch obsahujúcich Q148K alebo Q148R. E138K/Q148H skončil s 0,92-násobným znížením citlivosti na kabotegravir, ale E138K/Q148R skončil s 12-násobným znížením citlivosti a E138K/Q148K skončil s 81-násobným znížením citlivosti na kabotegravir. G140C/Q148R a G140S/Q148R skončili s 22- a 12-násobným znížením citlivosti na kabotegravir, v rovnakom poradí. Zatiaľ čo N155H nezmenil citlivosť na kabotegravir, N155H/Q148R skončil so 61-násobným znížením citlivosti na kabotegravir. Ďalšie početné mutanty, ktoré skončili s násobnou zmenou medzi 5 a 10, sú: T66K/L74M (násobná zmena = 6,3), G140S/Q148K (násobná zmena = 5,6), G140S/Q148H (násobná zmena = 6,1) a E92Q/N155H (násobná zmena = 5,3).

Rezistencia in vivo

HPTN 083

V primárnej analýze štúdie HPTN 083 bolo 13 prípadov incidentnej infekcie v ramene s kabotegravirom a 39 prípadov incidentnej infekcie v ramene s tenofovir-dizoproxilfumarátom (TDF)/emtricitabínom (FTC). V ramene s kabotegravirom sa pri podávaní injekcií kabotegraviru ako PrEP vyskytlo 5 prípadov incidentnej infekcie, z ktorých 4 účastníci dostávali injekcie načas a 1 účastník mal podanú injekciu mimo schémy. Päť prípadov incidentnej infekcie sa vyskytlo ≥ 6 mesiacov po poslednej dávke kabotegraviru ako PrEP. Tri prípady incidentnej infekcie sa vyskytli počas úvodnej perorálnej liečby.

Pri prvej návšteve, kde bola vírusová záťaž HIV > 500 kópií/ml, sa skúmala genotypizácia a fenotypizácia HIV. Z 13 prípadov incidentnej infekcie v ramene s kabotegravirom mali 4 účastníci mutácie v súvislosti s rezistenciou na INSTI. V ramene s TDF/FTC boli 4 účastníci s rezistenciou na NRTI (vrátane 3 účastníkov s viacnásobnou rezistenciou), z ktorých 3 boli s M184V/I a jeden s K65R.

Žiadny z 5 účastníkov, ktorí boli infikovaní po dlhšom prerušení podávania kabotegraviru, nemal mutácie v súvislosti s rezistenciou na INSTI. Genotyp ani fenotyp sa nepodarilo zistiť u jedného z 5 účastníkov s iba 770 kópiami/ml HIV-1 RNA. Pre jedného zo zostávajúcich 4 účastníkov sa nepodarilo vytvoriť fenotypizáciu vo vzťahu k integráze. Zvyšní 3 účastníci si zachovali citlivosť na všetky INSTI.

Troja účastníci sa nakazili počas fázy úvodnej perorálnej liečby pred podaním injekcií kabotegraviru. Jeden účastník s nedetegovateľnými hladinami kabotegraviru v plazme nemal žiadne mutácie v súvislosti s rezistenciou na INSTI a bol citlivý na všetky INSTI. Dvaja účastníci s detegovateľnými koncentráciami kabotegraviru v plazme mali mutácie v súvislosti s rezistenciou na INSTI. Prvý účastník mal mutácie E138E/K, G140G/S, Q148R a E157Q, súvisiace s rezistenciou na INSTI. Nepodarilo sa vytvoriť fenotypizáciu vo vzťahu k integráze. Druhý účastník mal mutácie E138A a Q148R, súvisiace s rezistenciou na INSTI. Tento vírus bol rezistentný na kabotegravir (násobná zmena hodnoty = 5,92), ale citlivý na dolutegravir (násobná zmena = 1,69).

Päť účastníkov sa nakazilo HIV-1 napriek tomu, že 4 účastníci mali podané injekcie kabotegraviru načas a jeden účastník mal jednu injekciu mimo schémy. Dvaja účastníci mali príliš nízku vírusovú záťaž na analýzu. Tretí účastník nemal mutácie v súvislosti s rezistenciou na INSTI počas prvej viremickej návštevy (17. týždeň), ale R263K mal o 112 a 117 dní neskôr. Zatiaľ čo fenotyp sa nepodarilo stanoviť o 112 dní neskôr, fenotyp 117. dňa ukázal, že tento vírus je citlivý na kabotegravir (násobná zmena = 2,32) a dolutegravir (násobná zmena = 2,29). Štvrtý účastník mal mutácie G140A a Q148R, súvisiace s rezistenciou na INSTI. Fenotyp preukázal rezistenciu na kabotegravir (násobná zmena = 13), ale citlivosť na dolutegravir (násobná zmena = 2,09). Piaty účastník nemal žiadne mutácie v súvislosti s rezistenciou na INSTI.

Okrem 13 prípadov incidentnej infekcie bol ďalší účastník infikovaný HIV-1 pri zaradení do štúdie a v tom čase nemal žiadne mutácie v súvislosti s rezistenciou na INSTI, o 60 dní neskôr však boli zistené mutácie E138K a Q148K, súvisiace s rezistenciou na INSTI. Fenotyp sa nepodarilo stanoviť.

Po primárnej analýze sa vykonalo rozšírené retrospektívne virologické testovanie s cieľom presnejšie stanoviť časové obdobie, kedy k infekcii HIV došlo. Na základe tohto testovania bola u jedného z 13 účastníkov s incidentnou infekciou HIV-1, ktorým boli podávané injekcie kabotegraviru načas, infekcia vyhodnotená ako prevalentná.

HPTN 084

V primárnej analýze štúdie HPTN 084 boli 4 prípady incidentnej infekcie v ramene s kabotegravirom a 36 prípadov incidentnej infekcie v ramene s TDF/FTC.

V ramene s kabotegravirom sa počas podávania injekcií vyskytli 2 prípady incidentnej infekcie; jeden účastník mal 3 oneskorené injekcie kabotegraviru a obaja nedodržali užívanie perorálneho kabotegraviru.

Dva prípady incidentnej infekcie sa vyskytli po poslednej dávke perorálneho kabotegraviru; obaja účastníci nedodržali užívanie perorálneho kabotegraviru. Prvá návšteva, pri ktorej bol zistený HIV pozitívny výsledok, sa vyskytla približne 11 týždňov po zaradení do štúdie u jedného účastníka a 57 týždňov po zaradení do štúdie u ďalšieho.

Pri prvej návšteve, kde bola vírusová záťaž HIV > 500 kópií/ml (prvá viremická návšteva), sa skúmala genotypizácia HIV. Výsledky genotypizácie HIV boli k dispozícii pre 3 zo 4 účastníkov v ramene s kabotegravirom. Nezistili sa žiadne významné mutácie v súvislosti s rezistenciou na INSTI.

Výsledky genotypizácie HIV boli k dispozícii pre 33 z 36 prípadov incidentnej infekcie v skupine s TDF/FTC. Jeden účastník mal významnú mutáciu v súvislosti s rezistenciou na NRTI (M184V); tento účastník mal tiež rezistenciu na NNRTI s mutáciou K103N. Deväť ďalších účastníkov malo rezistenciu na NNRTI (7 mali K103N, samostatne alebo s E138A alebo P225H; 1 mal len K101E; 1 mal len E138K).

Po primárnej analýze sa vykonalo rozšírené retrospektívne virologické testovanie s cieľom presnejšie stanoviť časové obdobie, kedy k infekcii HIV-1 došlo. Na základe tohto testovania bola u jedného zo 4 účastníkov s incidentnou infekciou HIV-1, ktorí dostávali kabotegravir, infekcia vyhodnotená ako prevalentná.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Účinnosť kabotegraviru na PrEP bola hodnotená v dvoch randomizovaných (1:1), dvojito zaslepených, multicentrických, kontrolovaných štúdiách s dvoma ramenami. Účinnosť kabotegraviru bola porovnaná s perorálne podávaným tenofovir-dizoproxilfumarátom (TDF)/emtricitabínom (FTC) v denných dávkach.

Účastníci randomizovaní na používanie kabotegraviru začali s úvodnou perorálnou dávkou jednej 30 mg tablety kabotegraviru a placebo denne, počas maximálne 5 týždňov, s následnou intramuskulárnou (i.m.) injekciou kabotegraviru (jedna 600 mg injekcia v 1. a 2. mesiaci a potom každé 2 mesiace) a tabletou s placebom denne. Účastníci randomizovaní na používanie TDF/FTC začali s perorálnym TDF 300 mg/FTC 200 mg a placebom počas maximálne 5 týždňov, s následným perorálnym TDF 300 mg/FTC 200 mg denne a injekciou (i. m.) s placebom (3 ml, 20 % lipidová injekčná emulzia v 1. a 2. mesiaci a potom každé 2 mesiace).

HPTN 083

V HPTN 083, v štúdiu non-inferiority, bolo randomizovaných 4566 cisrodových mužov a transrodových žien, ktorí majú pohlavný styk s mužmi, v pomere 1:1 a dostávali buď kabotegravir (n=2281), alebo TDF/FTC (n=2285) ako lieky v zaslepenej časti štúdie do 153. týždňa.

Na začiatku bol medián veku účastníkov 26 rokov, 12 % boli transrodové ženy, 72 % neboli belosi, 67 % malo < 30 rokov a < 1 % malo nad 60 rokov.

Primárnym cieľovým ukazovateľom bola miera výskytu incidentných infekcií HIV medzi účastníkmi randomizovanými na perorálne užívanie kabotegraviru a injekčne podávaného kabotegraviru v porovnaní s perorálne užívaným TDF/FTC (s korekciou na predčasné vystúpenie zo štúdie). Primárna analýza preukázala superioritu kabotegraviru v porovnaní s TDF/FTC so 66 % znížením rizika incidentnej infekcie HIV, pomer rizika (95 % IS) 0,34 (0,18; 0,62); ďalšie testovanie odhalilo, že jedna z infekcií na kabotegravire bola prevalentná a viedla k 69 % zníženiu rizika incidentnej infekcie v porovnaní s TDF/FTC (pozri tabuľku 4).

Tabuľka 4 Primárny cieľový ukazovateľ účinnosti: porovnanie miery výskytu incidentných infekcií HIV počas randomizovanej fázy v HPTN 083 (mITT, rozšírené retrospektívne virologické testovanie)

	Kabotegravir (N=2278)	TDF/FDC (N=2281)	Superiórna p- hodnota
Osoboroky	3211	3193	
Incidentné infekcie HIV-1 (miera výskytu na 100 osoborokov)	12 ¹ (0,37)	39 (1,22)	
Pomer rizík (95 % IS)	0,31 (0,16; 0,58)		p=0,0003

¹Na základe primárnej analýzy sa vykonalo rozšírené retrospektívne virologické testovanie s cieľom presnejšie stanoviť časové obdobie, kedy k infekcii HIV došlo. Na základe tohto testovania bola u jedného z 13 účastníkov s incidentnou infekciou HIV-1, ktorí dostávali kabotegravir, infekcia vyhodnotená ako prevalentná. Pôvodný pomer rizík (95 % IS) z primárnej analýzy je 0,34 (0,18; 0,62).

Zistenia z analýz všetkých podskupín boli v súlade s celkovým ochranným účinkom, pričom sa pozorovala nižšia miera výskytu incidentných infekcií HIV-1 u účastníkov randomizovaných do skupiny s kabotegravirom v porovnaní s účastníkmi randomizovanými do skupiny s TDF/FTC (pozri tabuľku 5).

Tabuľka 5 Miera výskytu incidentných infekcií HIV-1 podľa podskupiny v HPTN 083 (mITT, rozšírené retrospektívne virologické testovanie)

Podskupina	Výskyt na kabotegravire na 100 osoborokov	Kabotegra vir osoboroky	Výskyt na TDF/FTC na 100 osoborokov	TDF/FTC osoboroky	HR (95% IS)
Vek					
< 30 rokov	0,47	2110	1,66	1987	0,29 (0,15; 0,59)
≥ 30 rokov	0,18	1101	0,50	1206	0,39 (0,08; 1,84)
Pohlavie					
MSM	0,35	2836	1,14	2803	0,32 (0,16; 0,64)
TGW	0,54	371	1,80	389	0,34 (0,08; 1,56)
Rasa (USA)					
Černošská	0,58	691	2,28	703	0,26 (0,09; 0,76)
Iná ako černošská	0,00	836	0,50	801	0,11 (0,00; 2,80)
Oblasť					
USA	0,26	1528	1,33	1504	0,21 (0,07; 0,60)
Latinská Amerika	0,49	1020	1,09	1011	0,47 (0,17; 1,35)
Ázia	0,35	570	1,03	581	0,39 (0,08; 1,82)
Afrika	1,08	93	2,07	97	0,63 (0,06; 6,50)

MSM= cisrodoví muži, ktorí majú sex s mužmi

TGW = transrodové ženy, ktoré majú sex s mužmi

HPTN 084

V HPTN 084, v štúdiu superiority, bolo 3224 cisrodových žien randomizovaných v pomere 1:1 a dostávali buď kabotegravir (n = 1614), alebo TDF/FTC (n = 1610) ako zaslepený skúšaný liek až do 153. týždňa.

Na začiatku bol medián veku účastníkov 25 rokov, > 99 % neboli belosi, > 99 % boli cisrodové ženy a 49 % malo < 25 rokov, s maximálnym vekom 45 rokov.

Primárnym cieľovým ukazovateľom bola miera výskytu incidentných infekcií HIV medzi účastníkmi randomizovanými na perorálny kabotegravir a injekcie kabotegraviru v porovnaní s perorálnym TDF/FTC (s korekciou na predčasné vystúpenie zo štúdie). Primárna analýza preukázala superioritu kabotegraviru v porovnaní s TDF/FTC s 88 % znížením rizika incidentnej infekcie HIV-1, pomer rizika (95 % IS) 0,12 (0,05; 0,31); ďalšie testovanie odhalilo, že jedna z infekcií na kabotegravire bola prevalentná, čo viedlo k 90 % zníženiu rizika incidentnej infekcie HIV-1 v porovnaní s TDF/FTC (pozri tabuľka 6).

Tabuľka 6 Primárny cieľový ukazovateľ účinnosti v HPTN 084: porovnanie miery výskytu incidentných infekcií HIV počas randomizovanej fázy (mITT, rozšírené retrospektívne virologické testovanie)

	Kabotegravir (N=1613)	TDF/FTC (N=1610)	Superiórna p- hodnota
Osoboroky	1960	1946	
Incidentné infekcie HIV-1 (miera výskytu na 100 osoborokov)	3 ¹ (0,15)	36 (1,85)	
Pomer rizík (95 % IS)	0,10 (0,04; 0,27)		p < 0,0001

¹Na základe primárnej analýzy sa vykonalo rozšírené retrospektívne virologické testovanie s cieľom presnejšie stanoviť časové obdobie, kedy k infekcii HIV-1 došlo. Na základe tohto testovania bola u jedného zo 4 účastníkov s incidentnou infekciou HIV-1, ktorí dostávali kabotegravir, infekcia vyhodnotená ako prevalentná. Pôvodný pomer rizík s korekciou na predčasné vystúpenie zo štúdie (95 % IS) z primárnej analýzy je 0,12 (0,05, 0,31).

Zistenia z naplánovaných analýz podskupín boli v súlade s celkovým ochranným účinkom, pričom sa pozorovala nižšia miera výskytu incidentných infekcií HIV-1 u účastníkov randomizovaných do skupiny s kabotegravirom v porovnaní s účastníkmi randomizovanými do skupiny s TDF/FTC (pozri tabuľku 7).

Tabuľka 7 Miera výskytu incidentných infekcií HIV-1 podľa podskupiny v HPTN 084 (mITT, rozšírené retrospektívne virologické testovanie)

Podskupina	Výskyt na kabotegravire na 100 osoborokov	Kabotegravir osoboroky	Výskyt na TDF/FTC na 100 osoborokov	TDF/FTC osoboroky	HR (95 % IS)
Vek					
< 25 rokov	0,23	868	2,34	853	0,12 (0,03; 0,46)
≥ 25 rokov	0,09	1093	1,46	1093	0,09 (0,02; 0,49)
BMI					
< 30	0,22	1385	1,88	1435	0,12 (0,04; 0,38)

≥ 30	0,00	575	1,76	511	0,04 (0,00; 0,93)
------	------	-----	------	-----	-------------------

Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií s tabletami Apretude u detí mladších ako 12 rokov pri prevencii infekcie HIV-1.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika kabotegraviru je medzi zdravými osobami a HIV-infikovanými osobami podobná, s rovnakým ADME pozorovaným u všetkých populácií. Farmakokinetická variabilita kabotegraviru je stredná. V štúdiách fázy I u zdravých osôb bol interindividuálny CVb% (percentuálny biologický koeficient variácie) pre AUC, C_{max} a C_{tau} v rozmedzí od 26 do 34 % naprieč štúdiami u zdravých osôb. Intranividuálna variabilita (CVw%) je nižšia ako interindividuálna variabilita.

Tabuľka 8 Farmakokinetické parametre po perorálnom podávaní kabotegraviru jedenkrát denne u dospelých

Fáza podávania	Dávkovacia schéma	Geometrický priemer (5., 95. percentil) ¹		
		AUC _(0-tau) ² (µg·h/ml)	C_{max} (µg/ml)	C_{tau} (µg/ml)
Úvodná perorálna liečba ³	30 mg jedenkrát denne	145 (93,5; 224)	8,0 (5,3; 11,9)	4,6 (2,8; 7,5)

¹ Hodnoty farmakokinetického (FK) parametra boli založené na jednotlivých *post-hoc* odhadoch z populačných FK modelov pre osoby v štúdiách liečby III. fázy.

² tau je dávkovací interval: 24 hodín pre perorálne podávanie.

³ Hodnoty farmakokinetického parametra pri úvodnej perorálnej liečbe predstavujú rovnovážny stav.

Absorpcia

Kabotegravir sa po perorálnom podaní rýchlo absorbuje, pričom medián T_{max} je 3 hodiny po podaní dávky vo forme tablety. Pri podávaní dávky jedenkrát denne sa farmakokinetika v rovnovážnom stave dosiahne do 7 dní.

Kabotegravir sa môže podávať s jedlom alebo bez jedla. Biologická dostupnosť kabotegraviru je nezávislá od obsahu jedla: podanie s jedlom s vysokým obsahom tuku viedlo k zvýšeniu hodnoty AUC_(0-∞) kabotegraviru o 14 % a k zvýšeniu C_{max} o 14 % v porovnaní s podaním nalačno. Tieto zvýšenia nie sú klinicky významné.

Absolútna biologická dostupnosť kabotegraviru nebola stanovená.

Distribúcia

Na základe údajov získaných *in vitro* sa kabotegravir vo vysokej miere (> 99 %) viaže na ľudské plazmatické bielkoviny. Po perorálnom podaní tabliet bol priemerný zdánlivý distribučný objem (V_z/F) v plazme 12,3 l. U ľudí bol odhadovaný distribučný objem kabotegraviru v centrálnom kompartmente (V_c/F) 5,27 l a v periférnom kompartmente (V_p/F) 2,43 l. Tieto odhady objemov, spolu s predpokladanou vysokou biologickou dostupnosťou, naznačujú, že kabotegravir sa v určitej miere distribuuje do extracelulárneho priestoru.

Ako sa pozorovalo v štúdiu u zdravých účastníkov (n = 15), kabotegravir je prítomný v ženskom a mužskom pohlavnom ústrojenstve po jednorazovej 600 mg i.m. injekcii. Medián koncentrácií kabotegraviru na 3. deň (najskoršia FK tkanivová vzorka) bol 0,49 µg/ml v cervikálnom tkanive, 0,29 µg/ml v cervikovaginálnej tekutine, 0,37 µg/ml vo vaginálnom tkanive, 0,32 µg/ml rektálnom tkanive a 0,69 µg/ml rektálnej tekutine, ktoré sú vyššie ako PA-IC90 v podmienkach *in vitro*.

In vitro kabotegravir nebol substrátom transportného polypeptidu organických aniónov (*organic anion transporting polypeptide*, OATP) 1B1, OATP2B1, OATP1B3 ani transportéra organických katiónov (*organic cation transporter*, OCT1).

Biotransformácia

Kabotegravir sa primárne metabolizuje prostredníctvom UGT1A1 a v malej miere prostredníctvom UGT1A9. Kabotegravir je prevládajúcou cirkulujúcou zložkou v plazme, pričom predstavuje > 90 % celkovej rádioaktívnym uhlíkom značenej látky v plazme. U ľudí sa po perorálnom podávaní kabotegravir primárne eliminuje prostredníctvom metabolizmu, eliminácia nezmeneného kabotegraviru obličkami je nízka (< 1 % dávky). Štyridsaťsedem percent celkovej perorálnej dávky sa vylúči stolicou vo forme nezmeneného kabotegraviru. Nie je známe, či celé toto množstvo alebo jeho časť je dôsledkom neabsorbovaného liečiva alebo biliárnej exkrécie glukuronidovaného konjugátu, ktorý môže byť ďalej degradovaný na východiskovú zlúčeninu v lúмене čreva. Zistila sa prítomnosť kabotegraviru vo vzorkách dvanástnikovej žlče. Glukuronidovaný metabolit bol tiež prítomný v niektorých, ale nie vo všetkých, vzorkách dvanástnikovej žlče. Dvadsaťsedem percent celkovej perorálnej dávky sa vylúči močom, hlavne vo forme glukuronidového metabolitu (75 % izotopom značenej látky v moči, 20 % celkovej dávky).

Kabotegravir nie je klinicky významným inhibítorom nasledujúcich enzýmov a transportérov: CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4, UGT1A1, UGT1A3, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9, UGT2B4, UGT2B7, UGT2B15 a UGT2B17, P-gp, BCRP, exportnej pumpy žľových solí (*bile salt export pump*, BSEP), OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3, proteínu extrúzie viacerých liekov a toxínov (*multidrug and toxin extrusion protein*, MATE), MATE 2-K, proteínu súvisiaceho s mnohopočetnou liekovou rezistenciou (*multidrug resistance protein*, MRP) 2 alebo MRP4.

Eliminácia

Kabotegravir má priemerný koncový polčas 41 hodín a zdanlivý klírens (CL/F) 0,21 l za hodinu.

Polymorfizmus

Metaanalýza skúšaní na zdravých a HIV-infikovaných účastníkoch ukázala, že účastníci s genotypmi UGT1A1 spôsobujúcimi pomalý metabolizmus kabotegraviru v porovnaní s účastníkmi s genotypmi súvisiacimi s normálnym metabolizmom sprostredkovaným UGT1A1 došlo k 1,3- až 1,5-násobnému priemernému zvýšeniu hodnôt AUC, C_{max} a C_{tau} kabotegraviru v rovnovážnom stave. Tieto rozdiely sa nepovažujú za klinicky významné. U osôb s polymorfizmami UGT1A1 nie je potrebná žiadna úprava dávky.

Špeciálne skupiny populácie

Pohlavie

Populačné farmakokinetické analýzy neodhalili žiadny klinicky významný vplyv pohlavia na expozíciu kabotegraviru, preto nie je potrebná žiadna úprava dávky na základe pohlavia.

Rasa

Populačné farmakokinetické analýzy neodhalili žiadny klinicky významný vplyv rasy na expozíciu kabotegraviru, preto nie je potrebná žiadna úprava dávky na základe rasy.

Index telesnej hmotnosti (BMI)

Populačné farmakokinetické analýzy neodhalili žiadny klinicky významný vplyv BMI na expozíciu kabotegraviru, preto nie je potrebná žiadna úprava dávky na základe BMI.

Dospievajúci

Populačné farmakokinetické analýzy neodhalili žiadne klinicky významné rozdiely v expozícii medzi dospievajúcimi účastníkmi a HIV-1 infikovanými a neinfikovanými dospelými účastníkmi z programu vývoja kabotegraviru, preto nie je potrebná žiadna úprava dávky pre dospievajúcich vážiach ≥ 35 kg.

Tabuľka 9 Farmakokinetické parametre po perorálnom podaní kabotegraviru jedenkrát denne u dospievajúcich vo veku od 12 do menej ako 18 rokov (≥ 35 kg)

Fáza podávania	Dávkovacia schéma	Geometrický priemer (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} ($\mu\text{g}/\text{ml}$)
Úvodná perorálna liečba ^c	30 mg jedenkrát denne	203 (136; 320)	11 (7,4; 16,6)	6,4 (4,2; 10,5)

^a Hodnoty farmakokinetického (FK) parametra boli založené na individuálnych post-hoc odhadoch z populačných FK modelov pre populáciu HIV-1 infikovaných dospievajúcich (n = 147) vážiach 35,2 – 98,5 kg aj pre HIV neinfikovaných dospievajúcich (n = 62) vážiach 39,9 – 167 kg.

^b tau je dávkový interval: 24 hodín pre perorálne podanie.

^c Hodnoty farmakokinetického parametra úvodnej perorálnej liečby predstavujú rovnovážny stav.

Deti

Farmakokinetika a odporúčania pre dávkovanie kabotegraviru u pediatrických jedincov mladších ako 12 rokov alebo s hmotnosťou nižšou ako 35 kg neboli stanovené.

Staršie osoby

Populačná farmakokinetická analýza kabotegraviru neodhalila žiadny klinicky významný vplyv veku na expozíciu kabotegraviru. Farmakokinetické údaje o kabotegravire u osôb vo veku > 65 rokov sú obmedzené.

Porucha funkcie obličiek

Medzi osobami so závažnou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu ≥ 15 až < 30 ml/min a nedialyzované) a zodpovedajúcimi zdravými osobami sa nepozorovali žiadne klinicky významné rozdiely vo farmakokinetike. U osôb s miernou, stredne závažnou alebo závažnou poruchou funkcie obličiek (nedialyzovaných) nie je potrebná žiadna úprava dávky. Kabotegravir nebol skúmaný u osôb podstupujúcich dialýzu.

Porucha funkcie pečene

Medzi osobami so stredne závažnou poruchou funkcie pečene a zodpovedajúcimi zdravými osobami sa nepozorovali žiadne klinicky významné rozdiely vo farmakokinetike. U osôb s miernou až stredne závažnou poruchou funkcie pečene (stupeň A alebo B podľa Childovej-Pughovej klasifikácie) nie je potrebná žiadna úprava dávky. Vplyv závažnej poruchy funkcie pečene (stupeň C podľa Childovej-Pughovej klasifikácie) na farmakokinetiku kabotegraviru sa neskúmal.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Karcinogenéza a mutagenéza

Kabotegravir nebol mutagénny ani klastogénny v *in vitro* testoch na baktériách a kultivovaných cicavčích bunkách a v *in vivo* mikronukleovom teste na hlodavcoch. Kabotegravir nebol karcinogénny v dlhodobých štúdiách na myšiach a potkanoch.

Štúdie reprodukčnej toxicity

U potkanov, ktoré boli liečené kabotegravirom v perorálnych dávkach do 1000 mg/kg/deň (> 20-násobok expozície u ľudí po podávaní maximálnej odporúčanej dávky (*Maximum Recommended Human Dose*, MRHD) 30 mg/deň perorálne), nebol pozorovaný žiadny vplyv na samčiu ani samičiu fertilitu.

V štúdiu embryu-fetálneho vývinu sa nezistil žiadny nežiaduci vplyv na vývin po perorálnom podávaní kabotegraviru gravidným králikom v dávkach do 2000 mg/kg/deň (0,66-násobok expozície u ľudí po perorálnej MRHD), čo je dávka toxická pre gravidné samice, alebo gravidným potkanom v dávkach do 1000 mg/kg/deň (> 30-násobok expozície u ľudí po perorálnej MRHD). U potkanov boli pozorované zmeny rastu plodu (znížená telesná hmotnosť) pri perorálnej dávke 1000 mg/kg/deň. Štúdie na gravidných potkanoch preukázali, že kabotegravir prechádza placentou a je ho možné zistiť v tkanive plodu.

V štúdiách prenatalného a postnatalného (PPN) vývinu na potkanoch kabotegravir reprodukovateľne spôsobil oneskorený pôrod a zvýšil počet mŕtvonarodených mláďat a úmrtnosť novorodených mláďat pri perorálnej dávke 1000 mg/kg/deň (> 30-násobok expozície u ľudí po perorálnej MRHD). Nižšia dávka kabotegraviru 5 mg/kg/deň (približne 10-násobok expozície u ľudí po perorálnej MRHD) sa nespájala s oneskoreným pôrodom ani úmrtnosťou novorodených mláďat. V štúdiách na králikoch a potkanoch sa nezistil žiadny vplyv na prežívanie, keď sa plody narodili cisárskym rezom. Vzhľadom na pomer expozícií význam tohto zistenia pre ľudí nie je známy.

Toxicita po opakovanom podávaní

Vplyv dlhotrvajúcej dennej liečby vysokými dávkami kabotegraviru sa hodnotil v štúdiách toxicity po opakovanom podávaní perorálnej dávky na potkanoch (26 týždňov) a na opiciach (39 týždňov). U potkanov alebo opíc, ktorým bol kabotegravir podávaný perorálne v dávkach až do 1000 mg/kg/deň alebo 500 mg/kg/deň, v rovnakom poradí, neboli pozorované žiadne nežiaduce účinky súvisiace s liekom.

V 14-dňovej a 28-dňovej štúdiu toxicity na opiciach boli pozorované gastrointestinálne (GI) nežiaduce účinky (úbytok telesnej hmotnosti, eméza, riedka/vodnatá stolica a stredne závažná až závažná dehydratácia), ktoré boli dôsledkom lokálneho podávania lieku (perorálne) a nie systémovej toxicity.

V 3-mesačnej štúdiu na potkanoch, v ktorej bol kabotegravir podávaný subkutánnou (s.c.) injekciou jedenkrát za mesiac (do 100 mg/kg/dávku); i.m. injekciou jedenkrát za mesiac (do 75 mg/kg/dávku) alebo s.c. injekciou jedenkrát za týždeň (100 mg/kg/dávku), neboli pozorované žiadne nežiaduce reakcie a žiadne nové prejavy toxicity pre cieľové orgány (pri expozíciách > 49-násobne vyšších ako expozícia u ľudí po MRHD 600 mg i.m. dávky).

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety

monohydrát laktózy
mikrokryštalická celulóza (E460)
hypromelóza (E464)
sodná soľ karboxymetylškrobu
stearát horečnatý

Obal tablety

hypromelóza (E464)
oxid titaničitý (E171)
makrogol (E1521)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

5 rokov

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Biele fľašky z HDPE (polyetylénu s vysokou hustotou) uzavreté polypropylénovým detským bezpečnostným uzáverom, s polyetylénovou krycou membránou zatavenou indukčným teplom. Každá fľaška obsahuje 30 filmom obalených tabliet.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7 DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8 REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/23/1760/001

9 DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 15. septembra 2023

10 DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <https://www.ema.europa.eu>.

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ
(ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA
VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA
BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ (ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu (výrobcov) zodpovedného (zodpovedných) za uvoľnenie šarže

Injekčná suspenzia s predĺženým uvoľňovaním

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

Filmom obalené tablety

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

Tlačená písomná informácia pre používateľa lieku musí obsahovať názov a adresu výrobcu zodpovedného za uvoľnenie príslušnej šarže.

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekárske predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

• Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii predloží prvú PSUR tohto lieku do 6 mesiacov od registrácie.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

• Plán riadenia rizík (RMP)

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

- **Nadstavbové opatrenia na minimalizáciu rizika**

Pred uvedením lieku APRETUDE na trh členského štátu si musí držiteľ rozhodnutia o registrácii (MAH) odsúhlasiť obsah a formát edukačných materiálov vrátane komunikačného média, spôsobu distribúcie a akýchkoľvek iných aspektov programu, s národnou kompetentnou autoritou.

Cieľom edukačných materiálov, dopĺňajúcich rutinné aktivity na minimalizáciu rizika, je znížiť riziká HIV sérokonverzie, vzniku rezistencie a chýb v liečbe vrátane nedodržiavania liečby osobami používajúcimi APRETUDE zvýšením povedomia o týchto rizikách a poskytnutím sprievodných informácií predpisujúcim lekárom a rizikovým osobám.

MAH zabezpečí, aby v každom členskom štáte, kde bude APRETUDE umiestnené na trh, všetci zdravotnícki pracovníci a rizikové osoby, u ktorých je predpoklad, že budú predpisovať a/alebo používať APRETUDE, mali prístup k/bol im poskytnutý nasledovný edukačný balík, ktorý obsahuje nasledujúce:

- Pokyny pre predpisujúcich lekárov
- Pokyny pre rizikové osoby
- Kontrolný zoznam pre predpisujúcich lekárov
- Pripomienková karta pre rizikové osoby

Nižšie sú uvedené kľúčové nadstavbové opatrenia na minimalizáciu rizika pre APRETUDE na predexpozíčnú profylaxiu (PrEP).

Pokyny pre predpisujúcich lekárov budú obsahovať nasledujúce body:

- Podrobnosti o používaní APRETUDE na predexpozíčnú profylaxiu ako súčasť celkovej stratégie prevencie proti infekcii HIV-1 vrátane používania ďalších preventívnych opatrení proti HIV-1 (napr. znalosť HIV-1 statusu, pravidelné testovanie na iné pohlavne prenosné infekcie, používanie kondómu).
- Pripomenutie, že APRETUDE sa má používať na zníženie rizika nakazenia sa HIV-1 len u osôb, u ktorých je potvrdené, že sú HIV negatívne.
- U osôb má byť potvrdená HIV negatívita pri každej návšteve na podanie injekcie počas používania APRETUDE na predexpozíčnú profylaxiu.
- Ak sú prítomné príznaky konzistentné s akútnou vírusovou infekciou a je podozrenie na nedávne (< 1 mesiac) expozície HIV-1, má sa vyšetriť HIV-1 status.
- Podrobnosti o potenciálnom riziku vzniku rezistencie na APRETUDE, ak sa osoba nakazila HIV-1 buď pred používaním APRETUDE, alebo počas jeho používania, alebo po vysadení APRETUDE.
- Dôležitosť začatia antiretrovírusovej terapie (ART) v prípadoch nakazenia sa HIV-1 u osôb s podozrením na diagnózu HIV-1 alebo s potvrdenou diagnózou.
- APRETUDE nepredstavuje úplný ART režim na liečbu HIV-1 a objavili sa mutácie súvisiace s rezistenciou HIV u osôb s nedetegovanou infekciou, ktoré používali len APRETUDE.
- Zváženie alternatívnych foriem PrEP bez dlhodobých účinkov po vysadení injekcie APRETUDE u osôb s pretrvávajúcim rizikom nakazenia sa HIV, ktoré sa majú začať podávať do 2 mesiacov po poslednej injekcii APRETUDE.
- Dôležitosť pravidelného poučania rizikových osôb, aby striktne dodržiavali odporúčanú dávkovaciu schému/návštevy pre APRETUDE na zníženie rizika nakazenia sa HIV-1 a potenciálneho vzniku rezistencie.

Kontrolný zoznam pre predpisujúceho lekára bude slúžiť na pripomenutie vyšetrení a poučení pri prvej a ďalšej návšteve, zahŕňa:

- Test na potvrdenie negatívneho HIV-1 statusu pri každej návšteve na podanie injekcie na minimalizáciu rizika vzniku rezistencie na APRETUDE.
- Zistiť HIV-1 status, ak sú prítomné klinické príznaky konzistentné s akútnou vírusovou infekciou a je podozrenie na nedávne (< 1 mesiac) expozície HIV-1.
- Z začať antiretrovírusovú terapiu (ART) v prípadoch nakazenia sa HIV-1 u osôb s podozrením na diagnózu HIV-1 alebo s potvrdenou diagnózou.
- Prediskutovať a zopakovať dôležitosť dodržiavania odporúčanej dávkovacej schémy/návštev pre APRETUDE na zníženie rizika nakazenia sa HIV-1 a potenciálneho vzniku rezistencie.
- Zhrnúť a opätovne uviesť, že APRETUDE na predexpozičnú profylaxiu je súčasťou celkovej stratégie prevencie infekcie HIV-1 vrátane použitia iných preventívnych opatrení proti HIV-1 (napr. znalosť HIV-1 statusu, pravidelné testovanie na iné pohlavne prenosné infekcie, používanie kondómu).
- Zvážiť alternatívne formy PrEP bez dlhodobých účinkov po vysadení injekcie APRETUDE u osôb s pretrvávajúcim rizikom nakazenia sa HIV, ktoré sa majú začať podávať do 2 mesiacov po poslednej injekcii APRETUDE.

Pokyny pre rizikové osoby budú obsahovať nasledujúce body:

Dôležité informácie, ktoré rizikové osoby potrebujú vedieť pred začatím používania APRETUDE, počas neho a po jeho skončení, zahŕňajú:

- Požiadavky v zmysle, že APRETUDE na predexpozičnú profylaxiu je súčasťou celkovej stratégie prevencie proti infekcii HIV-1 vrátane používania ďalších preventívnych opatrení proti HIV-1 (napr. znalosť HIV-1 statusu, pravidelné testovanie na iné pohlavne prenosné infekcie, používanie kondómu).
- Pripomenutie, že APRETUDE sa má používať na zníženie rizika nakazenia sa HIV-1 len u osôb, u ktorých je potvrdené, že sú HIV negatívne.
- U osôb má byť potvrdená HIV negatívita pri každej návšteve na podanie injekcie počas používania APRETUDE na predexpozičnú profylaxiu.
- Dôležitosť informovania lekára o podozrení na nedávne (< 1 mesiac) expozície HIV-1.
- APRETUDE samotné nepredstavuje kompletný režim liečby HIV-1.
- Zabezpečenie striktného dodržiavania dávkovacieho režimu/návštev na zníženie rizika nakazenia sa HIV-1 a potenciálneho vzniku rezistencie.
- Zváženie alternatívnych foriem PrEP bez dlhodobých účinkov po vysadení APRETUDE, ak u nich pretrváva riziko nakazenia sa HIV.

Pripomienková karta pre rizikové osoby bude obsahovať nasledujúce body:

- Dátum nasledujúcej návštevy osôb na podanie injekcie APRETUDE.
- Pripomenutie dôležitosti striktného dodržiavania dávkovacieho režimu/návštev na zníženie rizika nakazenia sa HIV-1 a potenciálneho vzniku rezistencie.
- Pripomenutie, že APRETUDE na predexpozičnú profylaxiu je súčasťou celkovej stratégie prevencie proti infekcii HIV-1 vrátane používania ďalších preventívnych opatrení proti HIV-1 (napr. znalosť HIV-1 statusu, pravidelné testovanie na iné pohlavne prenosné infekcie, používanie kondómu).

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**ŠKATUĽKA – 600 mg INJEKCIA****1. NÁZOV LIEKU**

Apretude 600 mg injekčná suspenzia s predĺženým uvoľňovaním
kabotegravir

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá injekčná liekovka obsahuje 600 mg kabotegraviru.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje tiež: manitol, polysorbát 20, makrogol a vodu na injekcie.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Injekčná suspenzia s predĺženým uvoľňovaním

Obsah: 1 injekčná liekovka

Obsah: 25 injekčných liekoviek

3 ml

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Na intramuskulárne použitie

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Neuchovávajte v mrazničke.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

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

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot:

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje.

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATELNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE
OZNAČENIE INJEKČNEJ LIEKOVKY – 600 mg INJEKCIA

1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Apretude 600 mg injekčná suspenzia s predĺženým uvoľňovaním
kabotegravir
i.m.

2. SPÔSOB PODÁVANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

3 ml

6. INÉ

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**ŠKATUĽKA – TABLETY****1. NÁZOV LIEKU**

Apretude 30 mg filmom obalené tablety
kabotegravir

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá filmom obalená tableta obsahuje 30 mg kabotegraviru (vo forme sodnej soli).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTKO

Obsahuje monohydrát laktózy (pozri písomnú informáciu pre používateľa).

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

30 tabliet

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Na perorálne použitie

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/23/1760/001

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

apretude

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VNÚTORNOM OBALE**OZNAČENIE FIAŠKY – TABLETY****1. NÁZOV LIEKU**

Apretude 30 mg filmom obalené tablety
kabotegravir

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá filmom obalená tableta obsahuje 30 mg kabotegraviru (vo forme sodnej soli).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTKOK

Obsahuje monohydrát laktózy.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

30 tabliet

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Na perorálne použitie

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII
--

ViiV Healthcare BV

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/23/1760/001

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME
--

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD
--

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM
--

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

Apretude 600 mg injekčná suspenzia s predĺženým uvoľňovaním kabotegravir

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Môžete prispieť tým, že nahlásite akékoľvek vedľajšie účinky, ak sa u vás vyskytnú. Informácie o tom, ako hlásiť vedľajšie účinky, nájdete na konci časti 4.

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete používať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo zdravotnú sestru.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Apretude a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako vám podajú Apretude
3. Ako sa Apretude podáva
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Apretude
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Apretude a na čo sa používa

Apretude obsahuje liečivo kabotegravir. Kabotegravir patrí do skupiny antiretrovírusových liekov nazývaných inhibítory integrázy (INI).

Apretude sa používa na pomoc pri prevencii infekcie HIV-1 u dospelých a dospelievajúcich vážiacich najmenej 35 kg, u ktorých je zvýšené riziko infekcie. To sa nazýva **predexpozíčná profylaxia: PrEP** (pozri časť 2). Má sa používať v kombinácii s bezpečnejšími sexuálnymi praktikami, ako je používanie kondómov.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako vám podajú Apretude

Nepoužívajte Apretude:

- ak sa u vás niekedy objavila závažná kožná vyrážka, odlupovanie kože, pľuzgiere a/alebo vredy (bolestivé miesta) v ústach.
- ak ste **alergický (precitlivý)** na kabotegravir alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).
- ak ste **HIV pozitívny** alebo neviete, či ste HIV pozitívny. Apretude môže len pomôcť znížiť riziko infekcie HIV predtým, ako ju dostanete. Pred použitím Apretude **sa musíte dať vyšetriť**, aby ste sa uistili, že ste HIV negatívny.
- ak **užívate ktorýkoľvek z týchto liekov**:
 - *karbamazepín, oxkarbazepín, fenytoín, fenobarbital* (lieky na liečbu epilepsie a na prevenciu záchvatov).
 - *rifampicín alebo rifapentín* (lieky na liečbu niektorých bakteriálnych infekcií, napríklad tuberkulózy).

Tieto lieky znižujú účinnosť Apretude tým, že znižujú množstvo Apretude v krvi.

➔ Ak si myslíte, že sa vás to týka, alebo nie ste si istý, **povedzte to svojmu lekárovi.**

Upozornenia a opatrenia

Samotné užívanie Apretude nemusí zabrániť infekcii HIV.

Infekcia HIV sa šíri pohlavným stykom s niekým, kto je HIV pozitívny, alebo prenosom infikovanej krvi. Aj keď Apretude znižuje riziko infekcie, môžete dostať HIV aj počas užívania tohto lieku.

Na ďalšie zníženie rizika infekcie HIV je potrebné urobiť ďalšie opatrenia:

- **Nechajte sa vyšetriť** na ďalšie pohlavne prenosné infekcie, keď vám to povie lekár. Tieto infekcie uľahčujú infekciu HIV.
- **Používajte kondóm** pri orálnom alebo penetračnom (vniknutím do tela) pohlavnom styku.
- Nezdierať alebo opätovne nepoužívajte ihly alebo iné injekčné pomôcky alebo pomôcky na používanie drog.
- Nezdierať osobné predmety, na ktorých môže byť krv alebo telesné tekutiny (ako sú žiletky alebo zubné kefky).

Porozprávajte sa so svojím lekárom o dodatočných opatreniach potrebných na ďalšie zníženie rizika infekcie HIV.

Znížte riziko infekcie HIV:

Existuje riziko rezistencie na tento liek, ak sa infikujete HIV. To znamená, že liek nebude preventívne účinkovať proti infekcii HIV. Na zníženie rizika a na zabránenie infekcie HIV je dôležité, aby ste:

- **sa dostavili na plánované návštevy**, na ktorých vám má byť podaná injekcia Apretude. Ak uvažujete o ukončení injekčnej liečby, porozprávajte sa o tom so svojím lekárom, keďže to môže viesť k zvýšeniu rizika infekcie HIV. Ak ukončíte liečbu alebo ak zmeškáte termín podania injekcie Apretude, bude potrebné, aby ste užívali iné lieky alebo urobili ďalšie opatrenia na zníženie rizika infekcie HIV a možného vzniku rezistencie vírusu.
- **sa nechali vyšetriť na HIV**, keď vám to povie váš lekár. Musíte byť pravidelne vyšetrený, aby sa zabezpečilo, že počas liečby Apretude ostanete HIV-1 negatívny.
- **okamžite povedali svojmu lekárovi**, ak si myslíte, že ste boli infikovaný HIV (môžete mať príznaky podobné chrípke). Môže byť potrebné spraviť viac vyšetrení, aby sa potvrdilo, že ste stále HIV negatívny.

Injekcia Apretude je liek s dlhodobými účinkami

Ak ukončíte injekčnú liečbu Apretude, kabotegravir ostane vo vašom tele až 1 rok alebo dlhšie po vašej poslednej injekcii, **to ale nebude postačujúce na ochranu pred infekciou.**

Je dôležité, aby ste sa dostavili na plánované návštevy, na ktorých vám má byť podaná injekcia Apretude. Ak uvažujete o ukončení PrEP, porozprávajte sa o tom so svojím lekárom.

Keď ukončíte injekčnú liečbu Apretude, môže byť potrebné, aby ste užívali iné lieky na zníženie rizika infekcie HIV alebo používali iné bezpečné sexuálne opatrenia.

Problémy s pečeňou

Ak máte problémy s pečeňou, povedzte to svojmu lekárovi. Môže byť potrebné vás podrobnejšie sledovať. (Pozri tiež „Menej časté vedľajšie účinky“ v časti 4.)

Dospievajúci

Lekár sa s vami bude rozprávať o psychickom zdraví predtým, ako začnete dostávať Apretude, a počas liečby. Povedzte svojmu lekárovi, ak máte psychické zdravotné problémy. Môže byť potrebné vás podrobnejšie sledovať. (Pozri tiež časť 4.)

Závažná kožná reakcia:

V súvislosti s Apretude boli veľmi zriedkavo hlásené závažné kožné reakcie Stevensov-Johnsonov syndróm a toxická epidermálna nekrolýza. Ak spozorujete akýkoľvek z príznakov súvisiacich s týmito závažnými kožnými reakciami, prestaňte Apretude používať a okamžite vyhľadajte lekársku pomoc.

➔ **Prečítajte si informácie** v časti 4 tejto písomnej informácie („Možné vedľajšie účinky“).

Alergická reakcia

Apretude obsahuje kabotegravir, čo je inhibítor integrázy. Inhibítory integrázy vrátane kabotegraviru môžu spôsobiť závažnú alergickú reakciu známu ako *reakcia z precitlivenosti*. Je potrebné, aby ste poznali dôležité prejavy a príznaky, ktoré treba počas liečby Apretude sledovať.

➔ **Prečítajte si informácie** v „Možné vedľajšie účinky“ v časti 4 tejto písomnej informácie.

Deti a dospievajúci

Tento liek sa nemá používať u detí alebo dospievajúcich vážiacich menej ako 35 kg, pretože u týchto osôb nebol skúmaný.

Iné lieky a Apretude

Ak teraz užívate alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky vrátane liekov, ktoré ste si kúpili bez lekárskeho predpisu, povedzte to svojmu lekárovi.

Niektoré lieky môžu ovplyvniť spôsob, akým Apretude účinkuje, alebo môžu zvýšiť pravdepodobnosť vzniku vedľajších účinkov. Apretude môže taktiež ovplyvniť spôsob, akým účinkujú niektoré ďalšie lieky.

Apretude sa nesmie podávať s niektorými ďalšími liekmi, ktoré môžu ovplyvniť správny účinok tohto lieku (pozri „Nepoužívajte Apretude“ v časti 2). Zahŕňajú:

- *karbamazepín, oxkarbazepín, fenytoín, fenobarbital* (lieky na liečbu epilepsie a na prevenciu záchvatov).
- *rifampicín* alebo *rifapentín* (lieky na liečbu niektorých bakteriálnych infekcií, napríklad tuberkulózy).

Povedzte svojmu lekárovi, ak užívate:

- **rifabutín** (na liečbu niektorých bakteriálnych infekcií, napríklad tuberkulózy). Môže byť potrebné podať vám injekcie Apretude častejšie.

➔ Ak užívate tento liek, **povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi**. Lekár môže rozhodnúť, že potrebujete dodatočné vyšetrenia.

Tehotenstvo a dojčenie

Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná, alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojím lekárom predtým, ako začnete užívať tento liek.

Tehotenstvo

Apretude sa neodporúča počas tehotenstva. Vplyv Apretude na tehotenstvo nie je známy.

Porozprávajte sa so svojím lekárom: ak môžete otehotnieť, ak plánujete otehotnieť alebo ak otehotníte. Neprestaňte chodiť na návštevy, na ktorých máte dostať Apretude, bez toho, že by ste sa o tom poradili so svojím lekárom. Pri začatí/pokračovaní liečby Apretude lekár zváži prínos liečby pre vás a riziko pre vaše dieťa.

Dojčenie

Nie je známe, či zložky Apretude môžu prejsť do materského mlieka. Kabotegravir môže však prechádzať do materského mlieka až do 12 mesiacov po poslednej injekcii Apretude. Ak dojčíte alebo uvažujete o dojčení, porozprávajte sa o tom so svojím lekárom. Lekár zváži prínos a riziko dojčenia pre vás a vaše dieťa.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Apretude u vás môže vyvolať závraty a môže mať ďalšie vedľajšie účinky, ktoré znižujú pozornosť.

➔ **Neved'te vozidlá ani neobsluhujte stroje, pokiaľ si nie ste istý, že na vás takto nepôsobí.**

3. Ako sa Apretude podáva

Tento liek sa podáva ako 600 mg injekcia. Zdravotná sestra alebo lekár vám podajú Apretude do sedacieho svalu.

Pred podaním Apretude **musíte mať negatívny HIV test.**

Medzi podaním prvej a druhej dávky Apretude bude odstup jeden mesiac. Po druhej dávke budete dostávať Apretude ako jednotlivú injekciu jedenkrát za 2 mesiace.

Pred začatím liečby injekciami Apretude sa vy a váš lekár môžete rozhodnúť, že začnete liečbu tabletami kabotegraviru (nazývanú *úvodná perorálna liečba*). Toto úvodné obdobie umožňuje vám a lekárovi posúdiť, či je vhodné pristúpiť k podávaniu injekcií.

Ak sa rozhodnete začať liečbu tabletami:

- máte užívať jednu 30 mg tabletu Apretude jedenkrát denne približne jeden mesiac.
- prvú injekciu máte dostať v rovnaký deň, ako užijete poslednú tabletu, alebo najneskôr do 3 dní.
- potom budete dostávať injekciu jedenkrát za 2 mesiace.

Schéma s injekciami podávanými jedenkrát za dva mesiace

Kedy	Aký liek
Prvá a druhá injekcia s mesačným odstupom	Apretude 600 mg
Tretia injekcia a ďalšie, každé dva mesiace	Apretude 600 mg

Ak vám podajú príveľké množstvo Apretude injekcií

Tento liek vám bude podávať lekár alebo zdravotná sestra, a tak je nepravdepodobné, že vám bude podané príveľké množstvo. Ak máte obavy, povedzte to lekárovi alebo zdravotnej sestre a budete liečený podľa potreby.

Ak vynecháte injekciu Apretude

Ihneď kontaktujte svojho lekára, aby ste si dohodli nový termín návštevy.

Je dôležité, aby ste chodievali na pravidelné plánované návštevy, na ktorých vám má byť podaná injekcia, a zníži sa tým pravdepodobnosť infekcie HIV (pozri časť 2). Ak uvažujete o ukončení liečby, porozprávajte sa o tom so svojim lekárom.

Ak si myslíte, že nebudete môcť dostať injekciu Apretude vo zvyčajnom čase, obráťte sa na svojho lekára. Lekár vám môže odporučiť, aby ste namiesto toho užívali tablety kabotegraviru, až pokiaľ vám znovu bude môcť byť podaná injekcia Apretude.

Neukončíte liečbu injekciami Apretude bez odporúčania svojho lekára.

Pokračujte v liečbe injekciami Apretude tak dlho, ako vám to odporúča lekár. Neukončíte liečbu, pokiaľ vám to lekár neodporučí. Ak ju ukončíte a stále vám hrozí riziko infekcie HIV, lekár u vás musí začať liečbu iným liekom na PrEP do 2 mesiacov od poslednej injekcie Apretude.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Ak spozorujete akýkoľvek z nasledujúcich príznakov, **prestaňte Apretude používať a okamžite vyhľadajte lekársku pomoc**:

- červenkasté nevystupujúce terčovité alebo okrúhle fľaky na trupe, často s pľuzgiermi v strede, odlupujúca sa koža, vredy v ústach, hrdle, nose, na pohlavných orgánoch a očiach. Týmto závažným kožným vyrážkam môže prechádzať horúčka a príznaky podobné chrípke (Stevensov-Johnsonov syndróm, toxická epidermálna nekrolýza). Tieto závažné kožné reakcie sú veľmi zriedkavé (môžu postihovať **menej ako 1 z 10 000** osôb).

Alergické reakcie

Apretude obsahuje kabotegravir, čo je inhibítor integrázy. Inhibítory integrázy vrátane kabotegraviru môžu spôsobiť závažnú alergickú reakciu známou ako reakcia z precitlivenosti.

Ak sa u vás vyskytne ktorýkoľvek z nasledujúcich príznakov:

- kožná vyrážka
- vysoká teplota (*horúčka*)
- nedostatok energie (*únava*)
- opuch, ktorý niekedy postihuje tvár alebo ústa (*angioedém*), čo spôsobuje ťažkosti s dýchaním
- bolesť svalov alebo kĺbov

➔ **okamžite vyhľadajte lekára.** Lekár môže rozhodnúť, že vám urobí vyšetrenia pečene, obličiek alebo krvi, a môže vám povedať, aby ste ukončili liečbu Apretude.

Veľmi časté vedľajšie účinky (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb)

- bolesť hlavy
- hnačka
- reakcie v mieste podania injekcie:
 - veľmi časté: bolesť (ktorá môže zriedkavo zahŕňať dočasné ťažkosti pri chôdzi) a nepríjemný pocit, stvrdnutie (indurácia) alebo zdurenina (uzlina)
 - časté: začervenanie (erytém), svrbenie (pruritus), opuch, teplo, necitlivosť (anestézia) alebo modrina (ktorá môže zahŕňať zmenu sfarbenia alebo nahromadenie krvi pod kožou)
 - menej časté: nahromadenie hnisu (absces)
- pocit horúčavy (pyrexia)
- zmeny vo funkcii pečene (zvýšenie transamináz) namerané krvnými testami

Časté vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb)

- depresia
- úzkosť
- nezvyčajné sny
- ťažkosti so spánkom (insomnia)
- závraty
- pocit na vracanie (nauzea)
- vracanie
- bolesť brucha (abdominálna bolesť)
- plynatosť (flatulencia)
- vyrážka

- bolesť svalov (myalgia)
- nedostatok energie (únava)
- celkový pocit choroby (malátnosť)

Menej časté vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb)

- pokus o samovraždu
- samovražedné myšlienky (najmä u pacientov, ktorí už v minulosti mali depresiu alebo psychické zdravotné problémy)
- alergická reakcia (precitlivenosť)
- žihľavka (urtikária)
- opuch (angioedém), ktorý niekedy postihuje tvár alebo ústa, čo môže spôsobiť ťažkosti s dýchaním
- pocit ospalosti (somnolencia)
- nárast telesnej hmotnosti
- pocit točenia hlavy počas podávania injekcie alebo po jej podaní (vazovagálne reakcie). To môže viesť k mdlobám.
- poškodenie pečene (hepatotoxicita). Prejavy môžu zahŕňať zožltnutie kože a očných bielok, stratu chuti do jedla, svrbenie, citlivosť brucha, svetlo sfarbenú stolicu alebo nezvyčajne tmavý moč.
- zvýšený bilirubín v krvi, produkt rozkladu červených krviniek, nameraný v krvných testoch

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, **obráťte sa na svojho lekára alebo zdravotnú sestru**. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Apretude

Tento liek uchováajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na označení obalu a škatuľke po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Lekár alebo zdravotná sestra sú zodpovední za správne uchovávanie tohto lieku.

Neuchováajte v mrazničke.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Apretude obsahuje

Liečivo je kabotegravir.

Každá 3 ml injekčná liekovka obsahuje 600 mg kabotegraviru.

Ďalšie zložky sú:

manitol (E421)
polysorbát 20 (E432)
makrogol (E1521)
voda na injekcie

Ako vyzerá Apretude a obsah balenia

Kabotegravir je biela až bledoružová suspenzia dostupná v hnedej sklenenej injekčnej liekovke s gumovou zátkou a hliníkovým uzáverom s plastovým vyklápacím viečkom.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

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

Výrobca

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

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

ViiV Healthcare BV
Tel: + 370 80000334

България

ViiV Healthcare BV
Тел.: + 359 80018205

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

ViiV Healthcare BV
Tel.: + 36 80088309

Danmark

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

Malta

ViiV Healthcare BV
Tel: + 356 80065004

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

ViiV Healthcare BV
Tel: + 372 8002640

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

France

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

Hrvatska

ViiV Healthcare BV
Tel: + 385 800787089

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

ViiV Healthcare BV Τηλ: + 357 80070017

Latvija

ViiV Healthcare BV
Tel: + 371 80205045

Polska

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

Portugal

VIIIVHIV 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
Puh/Tel: + 358 (0)10 30 30 30

Sverige

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

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v {MM/RRRR}

Ďalšie zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<https://www.ema.europa.eu/>.

Nasledujúca informácia je určená len pre zdravotníckych pracovníkov:

Apretude

600 mg

injekčná suspenzia
s predĺženým uvoľňovaním

kabotegravir

Na intramuskulárne použitie

Návod na použitie

3 ml

Prehľad

Počas každej návštevy je potrebná jedna injekcia; kabotegravir 3 ml (600 mg).

Kabotegravir je suspenzia, ktorá nevyžaduje ďalšie riedenie alebo rekonštitúciu.

Kabotegravir je iba na intramuskulárne použitie. Musí sa podať do gluteálnej oblasti.

Poznámka: Odporúča sa ventrogluteálna oblasť.



Informácie týkajúce sa uchovávania

• Podmienky na uchovávanie sú uvedené na obale.



Neuchovávajte v mrazničke.

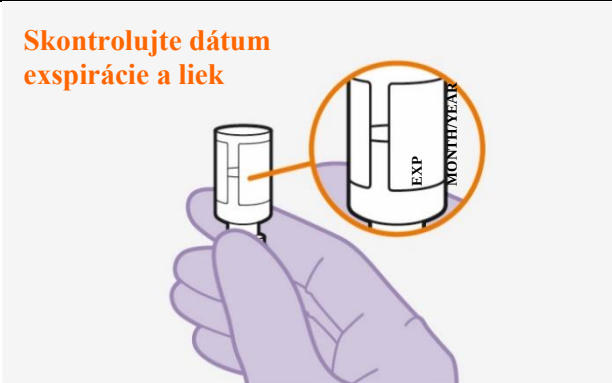
Príprava injekcie

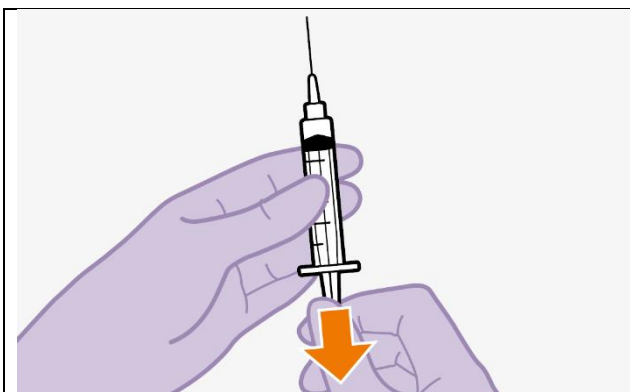
- 1 Luer-Lock injekčná striekačka (5 ml)
- 1 Luer-Lock aspiračná ihla alebo aspiračná pomôcka (na natiahnutie suspenzie)

Podanie injekcie

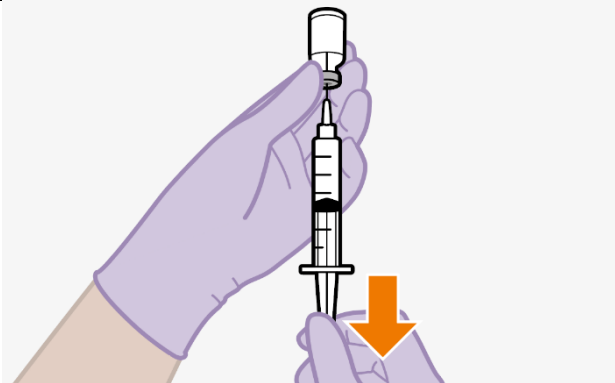
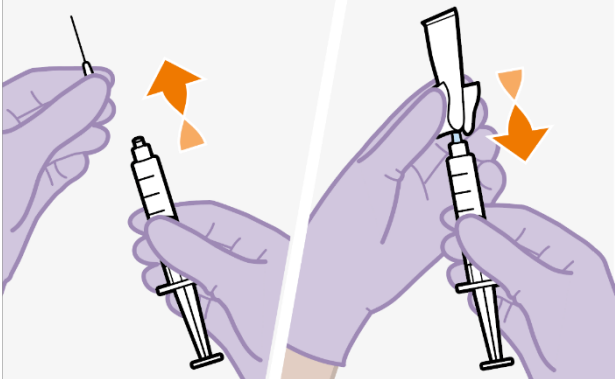
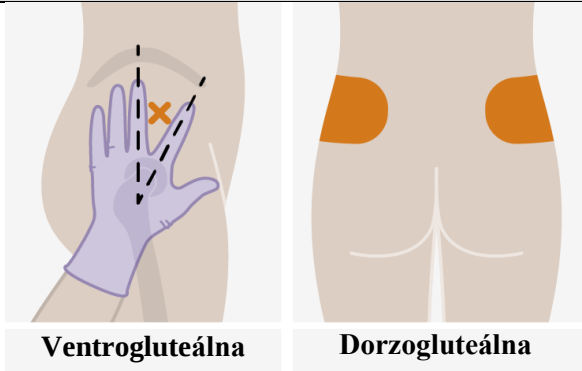
- 1 dodatočná Luer-Lock ihla (použite bezpečnostnú ihlu, ak je dostupná) 23G, 1,5 palca

Zohľadnite telesnú konštitúciu pacienta a vyberte dĺžku injekčnej ihly, ktorá je z medicínskeho hľadiska vhodná.

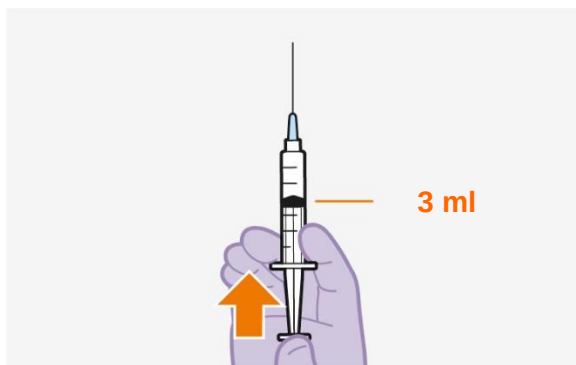
Budete tiež potrebovať	
• nesterilné rukavice • 2 tampóny napustené alkoholom • 1 gázový štvorec • vhodnú nádobu na ostré predmety	
Príprava	
1. Skontrolujte injekčnú liekovku	
Skontrolujte dátum expirácie a liek 	• Skontrolujte, či neuplynul dátum expirácie. Ak uplynul dátum expirácie, liek nepoužite. • Skontrolujte injekčnú liekovku. Ak vidíte cudzorodé častice, liek nepoužite. Poznámka: Injekčná liekovka s kabotegravirom je zo skla s hnedým odtieňom.
2. Dôkladne pretrepte	
10 sek. 	• Injekčnú liekovku pevne uchopíte a silno ňou traste celých 10 sekúnd, ako je zobrazené. • Prevráťte injekčnú liekovku hore dnom a skontrolujte resuspendovaný liek. Má vyzeráť homogénne. Ak suspenzia nie je homogénna, injekčnou liekovkou znovu traste. • Prítomnosť malých vzduchových bubliniek je normálna. • Odstráňte viečko z injekčnej liekovky. • Očistite gumovú zátku tampónom napusteným alkoholom. Nedovoľte, aby sa čokoľvek dotklo gumovej zátky po jej očistení.
3. Pripravte injekčnú striekačku a ihlu	



- Pokračujte v príprave injekcie podľa miestnych usmernení.
- Príklad: pripevnite aspiračnú ihlu k injekčnej striekačke.
- Odporúča sa, aby ste natiahli 1 ml vzduchu do injekčnej striekačky na uľahčenie natiahnutia požadovaného objemu.

4. Pomaly natiahnite dávku	
	• Prevráťte injekčnú striekačku a injekčnú liekovku a do injekčnej striekačky pomaly natiahnite toľko tekutiny, koľko je možné. Tekutiny môže byť viac, ako je objem dávky. Note: Skontrolujte, či je suspenzia homogénna a biela až bledoružová.
5. Pripojte injekčnú ihlu	
	• Čiastočne roztvorte obal ihly tak, aby ste odkryli spodnú časť ihly. • Držte injekčnú striekačku vo zvislej polohe, pootočením pevne nasadíte injekčnú striekačku na injekčnú ihlu. • Pripojte injekčnú ihlu. • Odstráňte obal z ihly.
Injekcia	
6. Pripravte miesto podania injekcie	
 Ventrogluteálna Dorzogluteálna	Injekcie sa musia podať do gluteálneho svalu. Na podanie injekcie si vyberte jednu z týchto oblastí: • ventrogluteálnu (odporúčaná) • dorzogluteálnu (horný vonkajší kvadrant) Poznámka: Len na intramuskulárne podanie do gluteálneho svalu. Nepodávajte injekciu intravenózne.

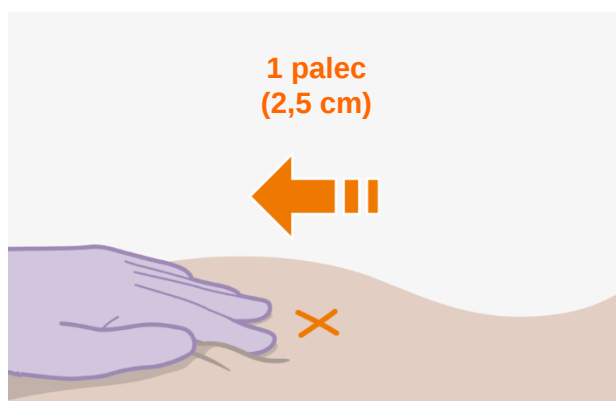
7. Odstráňte nadbytočnú tekutinu



- Potiahnutím odstráňte vrchnák injekčnej ihly.
- Držte injekčnú striekačku s ihlou smerujúcou nahor. Zatlačte piest po označenie 3 ml dávky, aby ste odstránili nadbytočnú tekutinu a akékoľvek vzduchové bubliny.

Poznámka: Očistite miesto podania injekcie tampónom napusteným alkoholom. Nechajte kožu uschnúť na vzduchu predtým, ako budete pokračovať.

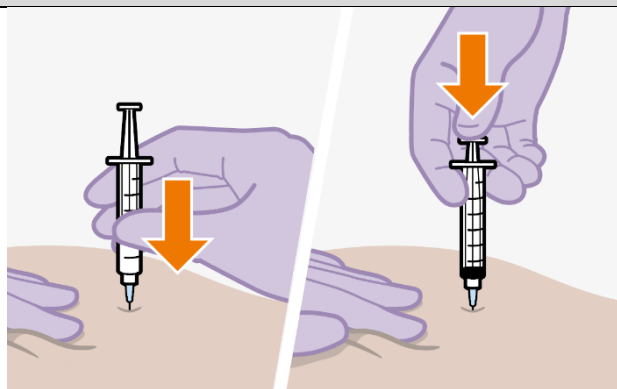
8. Natiahnite kožu



Podajte injekciu metódou Z - traktu, aby sa minimalizovalo vytečenie lieku z miesta vpichu.

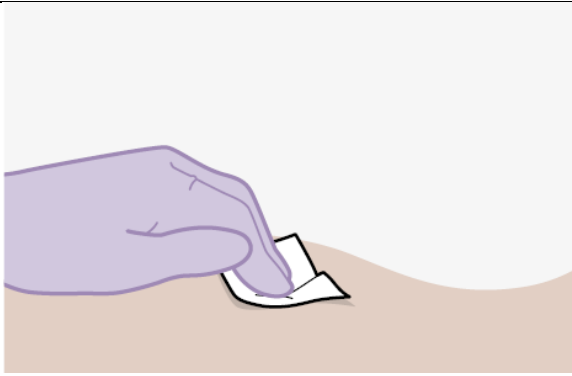
- Pevne potiahnite kožu pokrývajúcu miesto podania injekcie tak, aby ste ju posunuli asi o jeden palec (2,5 cm).
- Držte ju v tejto polohe na podanie injekcie.

9. Vpichnete dávku



- Zaved'te ihlu v celej dĺžke alebo dostatočne hlboko, aby dosiahla sval.
- Stále držte kožu natiahnutú – pomaly zatlačte piest až úplne nadol.
- Uistite sa, že injekčná striekačka je prázdna.
- Vytiahnite ihlu a ihneď puste natiahnutú kožu.

10. Skontrolujte miesto podania injekcie



- Na miesto podania injekcie pritlačte gázový štvorec.
 - Ak sa vyskytne krvácanie, môže sa použiť malá náplast’.
 - Zlikvidujte použité ihly, injekčnú striekačku a injekčnú liekovku v súlade s miestnymi zdravotnými a bezpečnostnými predpismi.
- !** Miesto podania injekcie **nemasírujte**.

Otázky a odpovede

1. Ak je balenie uchovávané v chladničke, je bezpečné zohriať injekčnú liekovku na izbovú teplotu rýchlejším spôsobom?

Počkajte najmenej 15 minút pred podaním injekcie, aby liek dosiahol izbovú teplotu.

Najlepšie je nechať injekčnú liekovku dosiahnuť izbovú teplotu prirodzeným spôsobom. Môžete však použiť teplo svojich rúk na urýchlenie zohriatia, ale dbajte na to, aby injekčná liekovka nedosiahla teplotu nad 30 °C.

Nepoužívajte žiadne ďalšie spôsoby zohrievania.

2. Ako dlho môže liek zostať v injekčnej striekačke?

Najlepšie je podať liek (izbovej teploty) ihneď po natiahnutí dávky. Liek však môže ostať v injekčnej striekačke najdlhšie 2 hodiny pred podaním injekcie.

Ak liek ostane v injekčnej striekačke dlhšie ako 2 hodiny, naplnená injekčná striekačka a ihla sa musia zlikvidovať.

3. Prečo je potrebné vstreknúť vzduch do injekčnej liekovky?

Vstreknutie 1 ml vzduchu do injekčnej liekovky uľahčí natiahnutie dávky do injekčnej striekačky.

Bez vzduchu môže trochu tekutiny mimovoľne vtiect' späť do injekčnej liekovky, v dôsledku čoho bude v injekčnej striekačke menej lieku, ako má byť.

4. Prečo sa odporúča podanie do ventrogluteálnej oblasti?

Podanie do ventrogluteálnej oblasti, do stredného sedacieho svalu, sa odporúča, pretože sa nachádza mimo hlavných nervov a krvných ciev. Podanie do dorzogluteálnej oblasti, do veľkého sedacieho svalu, je prijateľné, ak ho zdravotnícky pracovník uprednostňuje. Injekcia sa nemá podávať do žiadnej inej oblasti.

Písomná informácia pre používateľa

Apretude 30 mg filmom obalené tablety kabotegravir

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Môžete prispieť tým, že nahlásite akékoľvek vedľajšie účinky, ak sa u vás vyskytnú. Informácie o tom, ako hlásiť vedľajšie účinky, nájdete na konci časti 4.

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Apretude a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Apretude
3. Ako užívať Apretude
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Apretude
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Apretude a na čo sa používa

Apretude obsahuje liečivo kabotegravir. Kabotegravir patrí do skupiny antiretrovírusových liekov nazývaných inhibítory integrázy (INI).

Apretude sa používa na pomoc pri prevencii infekcie HIV-1 u dospelých a dospelievajúcich vážiacich najmenej 35 kg, u ktorých je zvýšené riziko infekcie. To sa nazýva **predexpozičná profylaxia: PrEP** (pozri časť 2). Má sa používať v kombinácii s bezpečnejšími sexuálnymi praktikami, ako je používanie kondómov.

Lekár vám môže odporučiť, aby ste užívali Apretude tablety predtým, ako vám bude po prvýkrát podaná injekcia Apretude (nazývané *úvodná perorálna liečba*, pozri časť 3).

Keď vám budú podávané injekcie Apretude, ale nebudete sa môcť dostať na podanie injekcie, lekár vám tiež môže odporučiť, aby ste užívali Apretude tablety, až pokým vám znovu nebude môcť byť podaná injekcia (pozri časť 3).

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Apretude

Neužívajte Apretude:

- ak sa u vás niekedy objavila závažná kožná vyrážka, odlupovanie kože, pľuzgiere a/alebo vredy (bolestivé miesta) v ústach.
- ak ste **alergický (precitlivý)** na kabotegravir alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).
- ak ste **HIV pozitívny** alebo nevíete, či ste HIV pozitívny. Apretude môže len pomôcť znížiť riziko infekcie HIV predtým, ako ju dostanete. Pred použitím Apretude **sa musíte dať vyšetriť**, aby ste sa uistili, že ste HIV negatívny.

- ak **užívate ktorýkoľvek z týchto liekov**:
 - *karbamazepín, oxkarbazepín, fenytoín, fenobarbital* (lieky na liečbu epilepsie a na prevenciu záchvatov).
 - *rifampicín alebo rifapentín* (lieky na liečbu niektorých bakteriálnych infekcií, napríklad tuberkulózy).

Tieto lieky znižujú účinnosť Apretude tým, že znižujú množstvo Apretude v krvi.

➔ Ak si myslíte, že sa vás to týka, alebo nie ste si istý, **povedzte to svojmu lekárovi.**

Upozornenia a opatrenia

Samotné užívanie Apretude nemusí zabrániť infekcii HIV.

Infekcia HIV sa šíri pohlavným stykom s niekým, kto je HIV pozitívny, alebo prenosom infikovanej krvi. Aj keď Apretude znižuje riziko infekcie, môžete dostať HIV aj počas užívania tohto lieku.

Na ďalšie zníženie rizika infekcie HIV je potrebné urobiť ďalšie opatrenia:

- **Nechajte sa vyšetriť** na ďalšie pohlavne prenosné infekcie, keď vám to povie váš lekár. Tieto infekcie uľahčujú infekciu HIV.
- **Používajte kondóm** pri orálnom alebo penetračnom (vniknutím do tela) pohlavnom styku.
- Nezdierajte alebo opätovne nepoužívajte ihly alebo iné injekčné pomôcky alebo pomôcky na používanie drog.
- Nezdierajte osobné predmety, na ktorých môže byť krv alebo telesné tekutiny (ako sú žiletky alebo zubné kefky).

Porozprávajte sa so svojim lekárom o dodatočných opatreniach potrebných na ďalšie zníženie rizika infekcie HIV.

Znížte riziko infekcie HIV:

Existuje riziko rezistencie na tento liek, ak sa infikujete HIV. To znamená, že liek nebude preventívne účinkovať proti infekcii HIV. Na zníženie rizika a na zabránenie infekcie HIV je dôležité, aby ste:

- **užívali tablety Apretude každý deň** na zníženie rizika, nielen vtedy, keď si myslíte, že ste boli vystavený riziku infekcie HIV. Nevynechajte žiadne dávky Apretude, alebo neukončujte liečbu. Vynechanie dávok môže zvýšiť riziko infekcie HIV.
- **sa nechali vyšetriť na HIV**, keď vám to povie váš lekár. Musíte byť pravidelne vyšetrený, aby sa zabezpečilo, že počas liečby Apretude ostanete HIV-1 negatívny.
- **okamžite povedali svojmu lekárovi**, ak si myslíte, že ste boli infikovaný HIV (môžete mať príznaky podobné chrípke). Môže byť potrebné spraviť viac vyšetrení, aby sa potvrdilo, že ste stále HIV negatívny.

Problémy s pečeňou

Ak máte problémy s pečeňou, povedzte to svojmu lekárovi. Môže byť potrebné vás podrobnejšie sledovať. (Pozri tiež „Menej časté vedľajšie účinky“ v časti 4.)

Dospievajúci

Váš lekár sa s vami bude rozprávať o vašom psychickom zdraví predtým, ako začnete dostávať Apretude, a počas liečby. Povedzte vášmu lekárovi, ak máte psychické zdravotné problémy. Môže byť potrebné vás podrobnejšie sledovať. (Pozri tiež časť 4.)

Závažná kožná reakcia:

V súvislosti s Apretude boli veľmi zriedkavo hlásené závažné kožné reakcie Stevensov-Johnsonov syndróm a toxická epidermálna nekrolýza. Ak spozorujete akýkoľvek z príznakov súvisiacich s týmito závažnými kožnými reakciami, prestaňte Apretude používať a okamžite vyhľadajte lekársku pomoc.

➔ **Prečítajte si informácie** v časti 4 tejto písomnej informácie („Možné vedľajšie účinky“).

Alergická reakcia

Apretude obsahuje kabotegravir, čo je inhibítor integrázy. Inhibítory integrázy vrátane kabotegraviru môžu spôsobiť závažnú alergickú reakciu známu ako *reakcia z precitlivenosti*. Je potrebné, aby ste poznali dôležité prejavy a príznaky, ktoré treba počas liečby Apretude sledovať.

➔ **Prečítajte si informácie** v „Možné vedľajšie účinky“ v časti 4 tejto písomnej informácie.

Deti a dospievajúci

Tento liek sa nemá používať u detí alebo dospievajúcich mladších ako 12 rokov alebo vážiacich menej ako 35 kg, pretože u týchto osôb nebol skúmaný.

Iné lieky a Apretude

Ak teraz užívate alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky vrátane liekov, ktoré ste si kúpili bez lekárskeho predpisu, povedzte to svojmu lekárovi.

Niektoré lieky môžu ovplyvniť spôsob, akým Apretude účinkuje, alebo môžu zvýšiť pravdepodobnosť vzniku vedľajších účinkov. Apretude môže taktiež ovplyvniť spôsob, akým účinkujú niektoré ďalšie lieky.

Apretude sa nesmie podávať s niektorými ďalšími liekmi, ktoré môžu ovplyvniť správny účinok tohto lieku (pozri „Nepoužívajte Apretude“ v časti 2). Zahŕňajú:

- *karbamazepín, oxkarbazepín, fenobarbital alebo fenytoín* (lieky na liečbu epilepsie a na prevenciu záchvatov).
- *rifampicín alebo rifapentín* (lieky na liečbu niektorých bakteriálnych infekcií, napríklad tuberkulózy).

Povedzte svojmu lekárovi, ak užívate:

- **antacidá** (lieky na liečbu poruchy trávenia a pálenia záhy). Antacidá môžu brániť tomu, aby sa liečivo obsiahnuté v tabletách Apretude vstrebávalo v tele. **Neužívajte tieto lieky** v priebehu 2 hodín pred užitím Apretude alebo aspoň 4 hodiny po jeho užití.

➔ Ak užívate tento liek, **povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi**. Váš lekár môže rozhodnúť, že potrebujete dodatočné vyšetrenia.

Tehotenstvo a dojčenie

Ak ste tehotná alebo dojdíte, ak si myslíte, že ste tehotná, alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojím lekárom predtým, ako začnete užívať tento liek.

Tehotenstvo

Apretude sa neodporúča počas tehotenstva. Vplyv Apretude na tehotenstvo nie je známy. Porozprávajte sa so svojím lekárom: ak môžete otehotnieť, ak plánujete otehotnieť alebo ak otehotníte. Pri začatí/pokračovaní liečby Apretude váš lekár zváži prínos liečby pre vás a riziko pre vaše dieťa.

Dojčenie

Nie je známe, či zložky Apretude môžu prejsť do materského mlieka.

Ak dojdíte alebo uvažujete o dojčení, porozprávajte sa o tom so svojím lekárom. Váš lekár zváži prínos a riziko dojčenia pre vás a vaše dieťa.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Apretude u vás môže vyvolať závraty a môže mať ďalšie vedľajšie účinky, ktoré znižujú pozornosť.

➔ **Neved'te vozidlá ani neobsluhujte stroje**, pokiaľ si nie ste istý, že na vás takto nepôsobí.

Apretude obsahuje laktózu

Ak vám váš lekár povedal, že neznášate niektoré cukry, kontaktujte svojho lekára pred užitím tohto lieku.

Apretude obsahuje sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej tablete, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

3. Ako užívať Apretude

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár. Ak si nie ste niečím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Pred užitím Apretude **musíte mať negatívny HIV test**.

Pred začatím liečby injekciami Apretude sa vy a váš lekár môžete rozhodnúť, či začnete úvodnou perorálnou liečbou tabletami kabotegravíru. Umožní to vášmu lekárovi posúdiť, či je vhodné pristúpiť k podávaniu injekcií.

Ak sa rozhodnete začať úvodnou perorálnou liečbou tabletami:

- máte užívať jednu 30 mg tabletu Apretude jedenkrát denne približne jeden mesiac.
- **po jednom mesiaci užívania tablet** máte dostať prvú injekciu v rovnaký deň, ako užijete poslednú tabletu alebo najneskôr do 3 dní.
- potom budete dostávať injekciu jedenkrát za 2 mesiace.

Schéma úvodnej perorálnej liečby

Kedy	Aký liek
1. mesiac	30 mg tableta Apretude jedenkrát denne
V 2. a 3. mesiaci	600 mg injekcia Apretude každý mesiac
Od 5. mesiaca	600 mg injekcia Apretude jedenkrát za dva mesiace

Ak sa nemôžete dostať na podanie injekcie Apretude, váš lekár vám môže odporučiť, aby ste namiesto toho užívali tablety Apretude, až pokiaľ vám znovu bude môcť byť podaná injekcia.

Ako užívať tablety

Tablety Apretude sa majú prehltnúť a zapíť malým množstvom vody. Môžu sa užívať s jedlom alebo bez jedla.

Neužívajte antacidá (lieky na liečbu poruchy trávenia a pálenia záhy) v priebehu 2 hodín pred užitím tablet Apretude alebo aspoň 4 hodiny po jej užití, keďže to môže zabrániť vstrebávaniu Apretude tablet v tele a znížiť ich účinnosť.

Ak užijete viac Apretude, ako máte

Ak užijete priveľa tablet Apretude, **požiadajte o radu svojho lekára alebo lekárnika** a budete liečený podľa potreby. Ak je to možné, ukážte im fľašku s tabletami Apretude.

Ak zabunete užiť Apretude

Ak si na užitie tablety Apretude spomeniete do 12 hodín od zvyčajného času jej užívania, zabudnutú tabletu užite čo najskôr, ako je to možné. Ak si na užitie tablety Apretude spomeniete po 12 hodinách, zabudnutú dávku vynechajte a užite až ďalšiu dávku vo zvyčajnom čase.

Neužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú tabletu.

Ak budete vracať po menej ako 4 hodinách od užitia Apretude, užite ďalšiu tabletu. Ak budete vracať po viac ako 4 hodinách od užitia Apretude, neužívajte ďalšiu tabletu až do zvyčajného času ďalšej dávky.

Neprestaňte užívať Apretude bez odporúčania vášho lekára

Apretude užívajte tak dlho, ako vám to odporučil váš lekár. Neprestaňte ho užívať, pokiaľ vám to váš lekár neodporučí.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Ak spozorujete akýkoľvek z nasledujúcich príznakov, **prestaňte užívať Apretude a okamžite vyhľadajte lekársku pomoc**:

- červenkasté nevystupujúce terčovité alebo okrúhle fľaky na trupe, často s pľuzgiermi v strede, odlupujúca sa koža, vredy v ústach, hrdle, nose, na pohlavných orgánoch a očiach. Týmto závažným kožným vyrážkam môže prechádzať horúčka a príznaky podobné chrípke (Stevensov-Johnsonov syndróm, toxická epidermálna nekrolýza). Tieto závažné kožné reakcie sú veľmi zriedkavé (môžu postihovať **menej ako 1 z 10 000** osôb).

Alergické reakcie

Apretude obsahuje kabotegravir, čo je inhibítor integrázy. Inhibítory integrázy vrátane kabotegraviru môžu spôsobiť závažnú alergickú reakciu známu ako reakcia z precitlivenosti.

Ak sa u vás vyskytne ktorýkoľvek z nasledujúcich príznakov:

- kožná vyrážka
- vysoká teplota (*horúčka*)
- nedostatok energie (*únava*)
- opuch, ktorý niekedy postihuje tvár alebo ústa (*angioedém*), čo spôsobuje ťažkosti s dýchaním
- bolesť svalov alebo kĺbov

➔ **okamžite vyhľadajte lekára.** Váš lekár môže rozhodnúť, že vám urobí vyšetrenia pečene, obličiek alebo krvi a môže vám povedať, aby ste prestali užívať Apretude.

Veľmi časté vedľajšie účinky (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb)

- bolesť hlavy
- hnačka
- pocit horúčavy (*pyrexia*)
- zmeny vo funkcii pečene (zvýšené transaminázy) namerané krvnými testami

Časté vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb)

- depresia
- úzkosť
- nezvyčajné sny

- ťažkosti so spánkom (insomnia)
- závraty
- pocit na vracanie (nauzea)
- vracanie
- bolesť brucha (abdominálna bolesť)
- plynatosť (flatulencia)
- vyrážka
- bolesť svalov (myalgia)
- nedostatok energie (únava)
- celkový pocit choroby (malátnosť)

Menej časté vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb)

- pokus o samovraždu a samovražedné myšlienky (najmä u pacientov, ktorí už v minulosti mali depresiu alebo psychické zdravotné problémy)
- alergická reakcia (precitlivenosť)
- žihľavka (urtikária)
- opuch (angioedém), ktorý niekedy postihuje tvár alebo ústa, čo môže spôsobiť ťažkosti s dýchaním
- pocit ospalosti (somnolencia)
- nárast telesnej hmotnosti
- poškodenie pečene (hepatotoxicita). Prejavy môžu zahŕňať zožltnutie kože a očných bielok, stratu chuti do jedla, svrbenie, citlivosť brucha, svetlo sfarbenú stolicu alebo nezvyčajne tmavý moč.
- zvýšený bilirubín v krvi, produkt rozkladu červených krviniek, nameraný v krvných testoch

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, **obráťte sa na svojho lekára alebo zdravotnú sestru**. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Apretude

Tento liek uchovávať mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na označení obalu a škatuľke po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne teplotné podmienky na uchovávanie.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Apretude obsahuje

Liečivo je kabotegravir. Každá tableta obsahuje 30 mg kabotegraviru.

Ďalšie zložky sú:

Jadro tablety

monohydrát laktózy
mikrokryštalická celulóza (E460)
hypromelóza (E464)
sodná soľ karboxymetylškrobu
stearát horečnatý

Obal tablety

hypromelóza (E464)
oxid titaničitý (E171)
makrogol (E1521)

Ako vyzerá Apretude a obsah balenia

Filmom obalené tablety Apretude sú biele, oválne filmom obalené tablety s označením „SV CTV“ na jednej strane.

Filmom obalené tablety sa dodávajú vo fľaškách uzavretých detským bezpečnostným uzáverom.

Každá fľaška obsahuje 30 filmom obalených tabliet.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

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

Výrobca

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

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

ViiV Healthcare BV
Tel: + 370 80000334

България

ViiV Healthcare BV
Тел.: + 359 80018205

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

ViiV Healthcare BV
Tel.: + 36 80088309

Danmark

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

Malta

ViiV Healthcare BV
Tel: + 356 80065004

Deutschland

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

Eesti

ViiV Healthcare BV
Tel: + 372 8002640

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

ViiV Healthcare BV
Tel: + 385 800787089

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

ViiV Healthcare BV Τηλ: + 357 80070017

Latvija

ViiV Healthcare BV
Tel: + 371 80205045

Nederland

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

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00

Österreich

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

Polska

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

Portugal

VIIHVIV HEALTHCARE, UNIPessoal, LDA
Tel: + 351 21 094 08 01
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
Puh/Tel: + 358 (0)10 30 30 30

Sverige

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

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v {MM/RRRR}

Ďalšie zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<https://www.ema.europa.eu/>.