

**PŘÍLOHA I**  
**SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU**

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

## 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

REKAMBYS 600 mg injekční suspenze s prodlouženým uvolňováním  
REKAMBYS 900 mg injekční suspenze s prodlouženým uvolňováním

## 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

### 2ml injekční lahvička

Jedna injekční lahvička obsahuje rilpivirinum 600 mg.

### 3ml injekční lahvička

Jedna injekční lahvička obsahuje rilpivirinum 900 mg.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

## 3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční suspenze s prodlouženým uvolňováním  
Bílá až krémově bílá suspenze.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikace

Přípravek REKAMBYS je indikován, v kombinaci s injekcemi kabotegraviru k léčbě infekce virem lidské imunodeficiency typu 1 (HIV-1) u dospělých, kteří jsou virologicky suprimováni (RNA HIV-1 < 50 kopií/ml) na stabilním antiretrovirovém režimu bez současných nebo minulých důkazů virové rezistence na látky ze třídy NNRTI a INI a bez virologického selhání při léčbě těmito látkami (viz body 4.2, 4.4 a 5.1).

### 4.2 Dávkování a způsob podání

Léčba má být předepisována lékařem se zkušenostmi s léčbou infekce HIV. Každou injekci má podat zdravotnický pracovník.

**Před zahájením léčby přípravkem REKAMBYS má zdravotnický pracovník pečlivě vybrat pacienty, kteří souhlasí s požadovaným schématem podávání injekce a má pacienty poučit o důležitosti dodržování návštěv naplánovaných k podání dávky, aby byla zachována virová suprese a snížilo se riziko virologického reboundu a potenciálního rozvoje rezistence spojené s vynechanými dávkami.**

**Po ukončení léčby přípravkem REKAMBYS v kombinaci s injekcí kabotegraviru je nezbytné přijmout alternativní, plně supresivní antiretrovirový režim nejpozději jeden měsíc po poslední injekci přípravku REKAMBYS při dávkování jednou za měsíc nebo dva měsíce po poslední injekci přípravku REKAMBYS při dávkování každé 2 měsíce (viz bod 4.4).**

Ohledně doporučeného dávkování je třeba si přečíst souhrn informací k předepisování přípravku s obsahem kabotegraviru v injekci.

## Dávkování

Léčbu přípravkem REKAMBYS lze zahájit perorální úvodní léčbou nebo bez ní (zahájení injekční léčby přímo).

Zdravotnický pracovník a pacient se mohou rozhodnout užívat tablety s rilpivirinem jako perorální úvodní léčbu před zahájením léčby injekcemi přípravku REKAMBYS k posouzení snášenlivosti rilpivirinu (viz tabulka 1) nebo přistoupí přímo k léčbě přípravkem REKAMBYS (viz tabulky 2 a 3, doporučené dávkování jednou za měsíc, resp. každé 2 měsíce).

### Perorální úvodní léčba

Pokud se používá jako perorální úvodní léčba před zahájením léčby přípravkem REKAMBYS, má se přibližně 1 měsíc (nejméně 28 dní) užívat rilpivirin v perorálních tabletách spolu s kabotegravirem v perorálních tabletách k posouzení snášenlivosti rilpivirinu a kabotegraviru. Jedna 25mg tableta rilpivirinu se má užívat jednou denně s jídlem a spolu s jednou 30mg tabletou kabotegraviru (viz tabulka 1).

**Tabulka 1 Dávkovací schéma perorální úvodní léčby u dospělých**

	<b>Perorální úvodní léčba</b>
<b>Léčivý přípravek</b>	<b>Po dobu jednoho měsíce (nejméně 28 dní), následovaná zahajovací injekcí<sup>a</sup></b>
Rilpivirin	25 mg jednou denně s jídlem
Kabotegravir	30 mg jednou denně

<sup>a</sup> viz tabulka 2 s dávkovacím schématem injekce jednou za měsíc, a tabulka 3 s dávkovacím schématem injekce každé 2 měsíce.

### Dávkování každý měsíc

#### *Zahajovací injekce (900 mg, což odpovídá 3 ml)*

Poslední den stávající antiretrovirové léčby nebo perorální úvodní léčby je u dospělých doporučena zahajovací jedna dávka 900 mg rilpivirinu ve formě intramuskulární injekce.

#### *Pokračovací injekce (600 mg, což odpovídá 2 ml)*

Po zahajovací injekci je u dospělých doporučena pokračovací dávka rilpivirinu 600 mg ve formě intramuskulární injekce jedenkrát měsíčně. Pacientům lze injekce podávat až 7 dní před datem podání podle měsíčního schématu podávání injekcí nebo až 7 dní po něm.

**Tabulka 2 Doporučené měsíční dávkovací schéma intramuskulárních injekcí u dospělých pacientů**

<b>Léčivý přípravek</b>	<b>Zahajovací injekce</b>	<b>Pokračovací injekce</b>
	<b>Zahajovací injekce buď poslední den současné antiretrovirové terapie (ART) nebo po perorální úvodní léčbě (pokud je použita)</b>	<b>Jeden měsíc po zahajovací injekci a poté jednou za měsíc</b>
Rilpivirin	900 mg	600 mg
Kabotegravir	600 mg	400 mg

### Dávkování každé 2 měsíce

#### *Zahajovací injekce – s odstupem 1 měsíce (900 mg, což odpovídá 3 ml)*

Poslední den stávající antiretrovirové léčby nebo perorální úvodní léčby je u dospělých doporučenou zahajovací injekční dávkou rilpivirinu jedna 900mg intramuskulární injekce.

O měsíc později se má podat druhá 900mg intramuskulární injekce. Pacientům lze druhou 900mg injekci podat až 7 dní před plánovaným datem podání dávky nebo až 7 dní po něm.

*Pokračovací injekce – s odstupem 2 měsíců (900 mg, což odpovídá 3 ml)*

Po zahajovací injekci je u dospělých doporučenou pokračovací injekční dávkou rilpivirinu jedna 900mg intramuskulární injekce podávaná každé 2 měsíce. Pacientům lze injekce podávat až 7 dní před datem podání injekce podle dvouměsíčního injekčního schématu nebo až 7 dní po něm.

**Tabulka 3 Doporučené dávkovací schéma intramuskulárních injekcí každé 2 měsíce u dospělých pacientů**

Léčivý přípravek	Zahajovací injekce	Pokračovací injekce
	Zahajovací injekce buď poslední den současné antiretrovirové terapie (ART) nebo po perorální úvodní léčbě (pokud je použita). O jeden měsíc později má být podána druhá zahajovací injekce.	Dva měsíce po poslední zahajovací injekci a poté jednou za 2 měsíce
Rilpivirin	900 mg	900 mg
Kabotegravir	600 mg	600 mg

Doporučené dávkování při přechodu z podávání injekcí každý měsíc na podávání každé 2 měsíce

Pacienti přecházející z pokračovacího schématu podávání injekcí každý měsíc na pokračovací injekční schéma podávání každé 2 měsíce mají dostat jednu intramuskulární injekci s 900 mg přípravku REKAMBYS jeden měsíc po poslední pokračovací injekční dávce 600 mg přípravku REKAMBYS a poté 900 mg každé 2 měsíce.

Doporučené dávkování při přechodu z podávání injekcí každé 2 měsíce na podávání každý měsíc

Pacienti přecházející z pokračovacího schématu podávání injekcí každé 2 měsíce na pokračovací injekční schéma podávání každý měsíc mají dostat jednu intramuskulární injekci s 600 mg přípravku REKAMBYS dva měsíce po poslední pokračovací injekční dávce 900 mg přípravku REKAMBYS a poté 600 mg každý měsíc.

*Vynechané dávky*

Pacienti, kteří vynechají návštěvu určenou k podání injekce, mají být znovu klinicky vyšetřeni, aby se zajistilo, že obnovení léčby je vhodné. Doporučené dávkování po vynechaných injekcích viz tabulky 4 a 5.

Vynechání injekce podávané jednou měsíčně (perorální podávání k náhradě až 2 po sobě jdoucích měsíčních injekcí)

Pokud pacient plánuje vynechání plánované injekce o více než 7 dní, lze k náhradě až 2 po sobě jdoucích měsíčních návštěv k podání injekce použít každodenní perorální léčbu (jedna tableta rilpivirinu [25 mg] a jedna tableta kabotegraviru [30 mg]). O perorálním přemostění jinou plně supresivní antiretrovirovou terapií (ART) (především založenou na INI) jsou k dispozici omezené údaje, viz bod 5.1.

První dávka perorální léčby se má užívat 1 měsíc ( $\pm$  7 dní) po poslední injekční dávce přípravku REKAMBYS a kabotegraviru. Injekční podávání se má obnovit v den dokončení perorálního podávání, jak je doporučeno v tabulce 4.

Pokud je třeba pokrýt potřebu na více než dva měsíce, například kvůli vynechání více než dvou měsíčních injekcí, má se měsíc ( $\pm$  7 dní) po poslední injekci přípravku REKAMBYS zahájit alternativní perorální režim.

**Tabulka 4: Doporučené dávkování přípravku REKAMBYS po vynechání injekcí nebo perorální terapie u pacientů, jimž jsou injekce podávány jednou měsíčně**

Doba od poslední injekce	Doporučení
$\leq$ 2 měsíce:	Co nejdříve pokračujte ve schématu podávání injekcí jednou měsíčně 600 mg.

<b>&gt; 2 měsíce:</b>	Léčbu u pacienta obnovte dávkou 900 mg a poté pokračujte ve schématu podávání injekcí jednou měsíčně 600 mg.
-----------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Vynechání injekce podávané každé 2 měsíce (perorální podávání nahrazující 1 injekci podávanou každé 2 měsíce)

Pokud pacient plánuje vynechání plánované návštěvy k podání injekce o více než 7 dní, lze k náhradě jedné návštěvy k podání injekce „jednou za dva měsíce“ použít každodenní perorální léčbu (jedna tableta rilpivirinu [25 mg] a jedna tableta kabotegraviru [30 mg]). O perorálním přemostění jinou plně supresivní antiretrovirovou terapií (ART) (především založenou na INI) jsou k dispozici omezené údaje, viz bod 5.1.

První dávku perorální léčby je nutno užívat 2 měsíce ( $\pm$  7 dní) po poslední injekční dávce přípravku REKAMBYS a kabotegraviru. Injekční podávání je nutno obnovit v den dokončení perorálního podávání, jak je doporučeno v tabulce 5.

Pokud je třeba pokrýt potřebu na více než dva měsíce, například kvůli vynechání více než jedné injekce „jednou za 2 měsíce“, musí se dva měsíce ( $\pm$  7 dní) po poslední injekci přípravku REKAMBYS zahájit alternativní perorální režim.

**Tabulka 5 Doporučené dávkování přípravku REKAMBYS po vynechání injekcí nebo perorální terapie u pacientů, jimž jsou injekce podávány jednou za 2 měsíce**

Vynechaná návštěva k podání injekce	Doba od poslední injekce	Doporučení (všechny injekce jsou 3ml)
<b>2. injekce</b>	$\leq$ 2 měsíce	Co nejdříve pokračujte 900mg injekcí a pokračujte ve schématu podávání injekcí jednou za 2 měsíce.
	> 2 měsíce	Léčbu u pacienta obnovte dávkou 900 mg, o měsíc později následuje druhá 900mg zahajovací injekce. Poté dodržujte schéma podávání injekcí jednou za 2 měsíce.
<b>3. nebo pozdější injekce</b>	$\leq$ 3 měsíce	Co nejdříve pokračujte 900mg injekcí a pokračujte ve schématu podávání injekcí jednou za 2 měsíce.
	> 3 měsíce	Léčbu u pacienta obnovte dávkou 900 mg, o měsíc později následuje druhá 900mg zahajovací injekce. Poté dodržujte schéma podávání injekcí jednou za 2 měsíce.

Zvláštní populace

*Starší pacienti*

O použití přípravku REKAMBYS u pacientů ve věku > 65 let jsou jen omezené informace. U starších pacientů není úprava dávkování přípravku REKAMBYS potřebná (viz body 5.1 a 5.2).

*Porucha funkce ledvin*

U pacientů s lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce ledvin není úprava dávkování potřebná. U pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin nebo s onemocněním ledvin v terminálním stádiu se kombinace přípravku REKAMBYS se silným inhibítoem CYP3A se má používat pouze, pokud přínosy převáží nad riziky. Subjekty s odhadovanou clearance kreatininu < 50 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> nebyly do studií fáze 3 zařazeny. O subjektech na dialýze nejsou k dispozici žádné údaje, i když rozdíly ve farmakokinetice se u této populace nepředpokládají (viz bod 5.2).

*Porucha funkce jater*

U pacientů s lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce jater (Child-Pughovo skóre A nebo B) není úprava dávkování potřebná, nicméně u pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater se doporučuje opatrnost. Ohledně pacientů s těžkou poruchou funkce jater (Child-Pughovo skóre C) nejsou k dispozici žádné údaje; proto se přípravek REKAMBYS u těchto pacientů nedoporučuje (viz bod 5.2).

### *Pediatrická populace*

Bezpečnost a účinnost přípravku REKAMBYS u dětí a dospívajících ve věku < 18 let nebyly stanoveny. K dispozici nejsou žádné údaje.

### Způsob podání

Intramuskulární podání.

Je nutno dbát na to, aby se zamezilo neúmyslné intravaskulární aplikaci přípravku REKAMBYS. Suspenze má být injikována pomalu (viz bod 4.4).

Před podáním se má injekční lahvička přípravku REKAMBYS nechat ohřát na pokojovou teplotu.

Přípravek REKAMBYS má podávat zdravotnický pracovník. Ohledně návodu k podání viz „Návod k použití“ v příbalové informaci.

Přípravek REKAMBYS se vždy má podávat s injekcí kabotegraviru. Přípravek REKAMBYS a injekce kabotegraviru se při jedné návštěvě má podávat do různých míst gluteálního svalu. Na pořadí injekcí nezáleží.

Při podávání přípravku REKAMBYS má zdravotnický pracovník brát v úvahu pacientův index tělesné hmotnosti (BMI), aby se zajistilo, že délka jehly bude postačovat na dosažení gluteálního svalu. Balení obsahuje 1 injekční jehlu (viz bod 6.5).

Injekční lahvičku je třeba pevně držet a celých 10 sekund jí silně třepat. Injekční lahvičku je třeba obrátit dnem vzhůru a zkontrolovat, zda došlo k resuspendaci. Má mít homogenní vzhled. Pokud suspenze není homogenní, injekční lahvičku je třeba protřepat znovu. Viditelné malé vzduchové bubliny jsou normální.

Injekce se musí podávat do ventrogluteální (doporučeno) nebo dorzogluteální oblasti.

### **4.3 Kontraindikace**

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

Přípravek REKAMBYS se nesmí podávat současně s následujícími léčivými přípravky, protože by mohlo dojít k významným poklesům plazmatických koncentrací rilpivirinu (v důsledku indukce enzymů CYP3A), což by mohlo vést ke ztrátě terapeutického účinku přípravku REKAMBYS (viz bod 4.5):

- antikonvulziva karbamazepin, oxkarbazepin, fenobarbital, fenytoin
- antimykobakteriální látky rifabutin, rifampicin, rifapentin
- systémový glukokortikoid dexamethason, kromě léčby jedinou dávkou
- třezalka tečkovaná (*Hypericum perforatum*).

### **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

#### **Riziko rezistence po vysazení léčby**

**K minimalizaci rizika vzniku virové rezistence je nezbytné nejpozději měsíc po poslední měsíční injekci přípravku REKAMBYS nebo dva měsíce po poslední injekci přípravku REKAMBYS podávané každé 2 měsíce přijmout alternativní, plně supresivní antiretrovirový režim.**

Pokud se předpokládá virologické selhání, musí se alternativní režim přijmout co nejdříve.

## Dlouhodobé působení injekcí rilpivirinu

Reziduální koncentrace rilpivirinu mohou v systémovém oběhu pacientů zůstat dlouhou dobu (u některých pacientů až 4 roky) a při vysazování přípravku REKAMBYS je třeba je brát v úvahu (viz body 4.5, 4.6, 4.7, 4.9).

## Výchozí faktory spojené s virologickým selháním

Před zahájením léčebného režimu se má vzít v úvahu, že multivariační analýzy ukazují, že kombinace nejméně 2 následujících výchozích faktorů mohou být spojeny se zvýšeným rizikem virologického selhání: archivované mutace spojené s rezistencí na rilpivirin, podtyp HIV-1 A6/A1 nebo BMI  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>. Dostupné údaje naznačují, že k virologickému selhání dochází častěji, pokud jsou tito pacienti léčeni dle schématu dávkování každé 2 měsíce v porovnání s měsíčním dávkovacím režimem. U pacientů s neúplnou nebo nejistou terapeutickou anamnézou bez analýz rezistence před léčbou se vyžaduje opatrnost za přítomnosti buď BMI  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> nebo podtypu HIV-1 A6/A1 (viz bod 5.1).

## Postinjekční reakce

Náhodné intravenózní podání může vést k nežádoucím účinkům v důsledku dočasně vysokých plazmatických koncentrací. V klinických studiích byly během několika minut po injekci rilpivirinu hlášeny závažné postinjekční reakce. Tyto příhody zahrnovaly příznaky, jako je dušnost, bronchospasmus, agitovanost, křeče v břiše, vyrážku/kopřivku, závrať, zarudnutí, pocení, necitlivost v ústech, změny krevního tlaku a bolest (např. zad a na hrudi). Tyto příhody byly velmi vzácné a během několika minut po injekci začaly ustupovat. Někteří pacienti dostávali podle uvážení ošetřujícího lékaře symptomatickou léčbu.

Při přípravě na podání a při podávání přípravku REKAMBYS pečlivě dodržujte Návod k použití (viz bod 4.2). Po injekci je třeba pacienta krátce (asi 10 minut) sledovat. Pokud se u pacienta postinjekční reakce objeví, je třeba ho sledovat a poskytnout mu léčbu, jak je klinicky indikováno.

## Kardiovaskulární

Přípravek REKAMBYS se má používat opatrně, pokud se podává současně s léčivým přípravkem, o němž je známo, že vyvolává riziko torsade de pointes. Při supratherapeutických dávkách (75 a 300 mg jednou denně) byl perorálně podávaný rilpivirin spojen s prodloužením intervalu QTc na elektrokardiogramu (ECG) (viz body 4.5, 4.8 a 5.2). Perorálně podávaný rilpivirin v doporučené dávce 25 mg jednou denně není spojen s klinicky relevantními účinky na QTc. Plazmatické koncentrace rilpivirinu po injekcích přípravku REKAMBYS jsou srovnatelné s koncentracemi během takové perorální léčby rilpivirinem.

## Koinfekce HBV/HCV

Pacienti s koinfekcí virem hepatitidy B byli ze studií přípravku REKAMBYS vyloučeni. Nasazovat přípravek REKAMBYS u pacientů s koinfekcí virem hepatitidy B se nedoporučuje. U pacientů koinfikovaných virem hepatitidy B léčených perorálně rilpivirinem byla incidence zvýšení jaterních enzymů vyšší, než u pacientů léčených perorálně rilpivirinem, kteří virem hepatitidy B koinfikováni nebyli. Lékaři se mají řídit platnými stanovisky v pokynech k léčbě infekce HIV u pacientů koinfikovaných virem hepatitidy B.

U pacientů s koinfekcí virem hepatitidy C jsou k dispozici jen omezené údaje. U pacientů koinfikovaných virem hepatitidy C léčených perorálně rilpivirinem byla incidence zvýšení jaterních enzymů vyšší než u pacientů léčených perorálně rilpivirinem, kteří virem hepatitidy C koinfikováni nebyli. Farmakokinetická expozice rilpivirinu podávanému perorálně a injekčně u koinfikovaných pacientů byla srovnatelná s expozicí u pacientů bez koinfekce virem hepatitidy C. U pacientů s koinfekcí virem hepatitidy C se doporučuje sledování jaterních funkcí.

## Interakce s jinými léčivými přípravky

Přípravek REKAMBYS se k léčbě infekce HIV-1 nemá podávat s jinými antiretrovirými léčivými přípravky s výjimkou injekcí kabotegraviru (viz bod 4.5).

## Těhotenství

O přípravku REKAMBYS u těhotných žen jsou jen omezené údaje. Přípravek REKAMBYS se v těhotenství nedoporučuje, ledaže by očekávané přínosy převažovaly nad potenciálními riziky. Při užívání rilpivirinu 25 mg jednou denně během těhotenství byly pozorovány nižší expozice rilpivirinu podávanému perorálně. Ve studiích perorálně podávaného rilpivirinu fáze 3 byly nižší expozice rilpivirinu, podobné expozicím pozorovaným během těhotenství, spojeny se zvýšeným rizikem virologického selhání, proto je třeba pečlivě sledovat virovou nálož. Alternativně je možno zvážit přechod na jiný antiretrovirový režim (viz body 4.6, 5.1 a 5.2).

## Syndrom imunitní reaktivace

U pacientů infikovaných HIV s těžkou imunodeficiencí v době zahájení kombinované antiretrovirové terapie (CART) se může objevit zánětlivá reakce na asymptomatické nebo reziduální oportunní patogeny a vyvolat závažný klinický stav nebo zhoršení příznaků. Obvykle byly takové reakce pozorovány během několika prvních týdnů nebo měsíců zahájené terapie CART. Relevantními příklady jsou cytomegalovirová retinitida, generalizované a/nebo fokální mykobakteriální infekce a pneumonie vyvolaná patogenem *Pneumocystis jirovecii*. Jakékoli zánětlivé příznaky se mají vyšetřit a v případě potřeby se má zahájit léčba. Při imunitní rekonstituci byly rovněž hlášeny autoimunitní onemocnění (jako je Gravesova choroba a autoimunitní hepatitida), nicméně hlášená doba do nástupu je proměnlivější, přičemž tyto příhody se mohou objevit mnoho měsíců po zahájení léčby.

## Oportunní infekce

Pacienti mají být upozorněni, že přípravek REKAMBYS nebo jakákoli jiná antiretrovirová léčba neléčí infekci HIV a že se u nich přesto mohou vyvinout oportunní infekce a další komplikace infekce HIV. Proto mají pacienti zůstat pod pečlivým klinickým dohledem lékařů se zkušenostmi s léčbou těchto přidružených onemocnění HIV.

## Pomocné látky

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

## **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

Přípravek REKAMBYS, v kombinaci s injekcemi kabotegraviru, je určen k použití jako kompletní režim k léčbě infekce HIV-1 a k léčbě infekce HIV-1 se nesmí podávat s jinými antiretrovirovými. Proto se neuvádějí informace týkající se lékových interakcí s jinými antiretrovirovými. Z hlediska lékových interakcí nejsou po vysazení přípravku REKAMBYS žádná omezení použití jiných antiretrovirových.

Ohledně perorální zahajovací léčby rilpivirinem a pro případ, kdy se vynechané dávky nahrazují perorální léčbou rilpivirinem, naleznete informace o lékových interakcích v souhrnu údajů o perorálním přípravku s obsahem rilpivirinu v tabletách.

## Léčivé přípravky, které ovlivňují expozici rilpivirinu

Rilpivirin je primárně metabolizován cytochromem P450 (CYP)3A. Léčivé přípravky, které indukují nebo inhibují CYP3A mohou tedy mít na clearance rilpivirinu vliv (viz bod 5.2). Bylo pozorováno, že současné podávání rilpivirinu a léčivých přípravků, které indukují CYP3A, snižuje plazmatické koncentrace rilpivirinu, což by mohlo snižovat terapeutické účinky rilpivirinu.



Bylo pozorováno, že současné podávání rilpivirinu a léčivých přípravků, které inhibují CYP3A, plazmatické koncentrace rilpivirinu zvyšuje.

Při užívání rilpivirinu perorálně jsou kontraindikovány inhibitory protonové pumpy (viz souhrn údajů o přípravku s obsahem rilpivirinu v tabletách, bod 4.3).

#### Léčivé přípravky, které jsou ovlivněny podáváním rilpivirinu

Není pravděpodobné, že by rilpivirin měl klinicky významný vliv na expozici léčivým přípravkům metabolizovaným enzymy CYP.

Rilpivirin inhibuje P-glykoprotein *in vitro* ( $IC_{50}$  je 9,2  $\mu$ M). V klinické studii rilpivirin podávaný perorálně (25 mg jednou denně) farmakokinetiku digoxinu významně neovlivňoval.

Rilpivirin je *in vitro* inhibitorem transportéru MATE-2K s  $IC_{50} < 2,7$  nM. Klinické implikace tohoto zjištění nejsou v současnosti známy.

#### Tabulka interakcí

V tabulce 6 jsou uvedeny vybrané prokázané a teoretické interakce mezi rilpivirinem a současně podávanými léčivými přípravky, které jsou založeny na studiích provedených s perorálně podávaným rilpivirinem, nebo jde o potenciální lékové interakce, ke kterým může dojít (zvýšení je označeno jako „↑“, pokles jako „↓“, beze změny jako „↔“, neuplatňuje se jako „NA“, interval spolehlivosti jako „CI“).

**Tabulka 6: Interakce a doporučené dávkování při podávání s dalšími léčivými přípravky**

Léčivé přípravky podle terapeutické oblasti	Interakce Geometrický střední průměr hodnot změn (%) <sup>Q</sup>	Doporučení týkající se současného podávání
<b>ANTIVIROTIKA</b>		
Kabotegravir	kabotegravir AUC ↔ kabotegravir $C_{min}$ ↔ kabotegravir $C_{max}$ ↔ rilpivirin AUC ↔ rilpivirin $C_{min}$ ↓ 8 % rilpivirin $C_{max}$ ↔	Úprava dávkování není potřebná.
Ribavirin	Nebylo studováno. Klinicky relevantní lékové interakce se nepředpokládají.	Úprava dávkování není potřebná.
<b>ANTIKONVULZIVA</b>		
Karbamazepin Oxkarbazepin Fenobarbital Fenytoin	Nebylo studováno. Předpokládají se významné poklesy plazmatických koncentrací rilpivirinu.  (indukce enzymů CYP3A)	Rilpivirin se v kombinaci s těmito antikonvulzivy nesmí používat, protože současné podávání by mohlo vést ke ztrátě terapeutického účinku rilpivirinu (viz bod 4.3).
<b>AZOLOVÁ ANTIMYKOTIKA</b>		
Ketokonazol* <sup>#</sup> 400 mg jednou denně	ketokonazol AUC ↓ 24 % ketokonazol $C_{min}$ ↓ 66 % ketokonazol $C_{max}$ ↔  (indukce CYP3A v důsledku vysoké dávky rilpivirinu ve studii)  rilpivirin AUC ↑ 49 % rilpivirin $C_{min}$ ↑ 76 % rilpivirin $C_{max}$ ↑ 30 %  (inhibice enzymů CYP3A)	Úprava dávkování není potřebná.

Flukonazol Itrakonazol Posakonazol Vorikonazol	Nebylo studováno. Současné používání přípravku REKAMBYS s azolovými antimykotiky může vyvolat zvýšení plazmatické koncentrace rilpivirinu.  (inhibice enzymů CYP3A)	Úprava dávkování není potřebná.
<b>ANTIMYKOBAKTERIÁLNÍ LÁTKY</b>		
Rifabutin*# 300 mg jednou denně  300 mg jednou denně (+ 25 mg rilpivirinu jednou denně)  300 mg jednou denně (+ 50 mg rilpivirinu jednou denně)	rifabutin AUC ↔ rifabutin C <sub>min</sub> ↔ rifabutin C <sub>max</sub> ↔ 25- <i>O</i> -desacetyl-rifabutin AUC ↔ 25- <i>O</i> -desacetyl-rifabutin C <sub>min</sub> ↔ 25- <i>O</i> -desacetyl-rifabutin C <sub>max</sub> ↔  rilpivirin AUC ↓ 42 % rilpivirin C <sub>min</sub> ↓ 48 % rilpivirin C <sub>max</sub> ↓ 31 %  rilpivirin AUC ↑ 16 %* rilpivirin C <sub>min</sub> ↔* rilpivirin C <sub>max</sub> ↑ 43 %*  * v porovnání s 25 mg samotného rilpivirinu jednou denně  (indukce enzymů CYP3A)	Přípravek REKAMBYS se v kombinaci s rifabutinem nesmí používat, protože specifická dávkovací doporučení nebyla stanovena. Současné podávání pravděpodobně povede ke ztrátě terapeutického účinku rilpivirinu (viz bod 4.3).
Rifampicin*# 600 mg jednou denně	rifampicin AUC ↔ rifampicin C <sub>min</sub> NA rifampicin C <sub>max</sub> ↔ 25-desacetyl-rifampicin AUC ↓ 9 % 25-desacetyl-rifampicin C <sub>min</sub> NA 25-desacetyl-rifampicin C <sub>max</sub> ↔ rilpivirin AUC ↓ 80 % rilpivirin C <sub>min</sub> ↓ 89 % rilpivirin C <sub>max</sub> ↓ 69 %  (indukce enzymů CYP3A)	Rilpivirin se v kombinaci s rifampicinem nesmí používat, protože současné podávání pravděpodobně povede ke ztrátě terapeutického účinku rilpivirinu (viz bod 4.3).
Rifapentin	Nebylo studováno. Předpokládají se významné poklesy plazmatických koncentrací rilpivirinu.  (indukce enzymů CYP3A)	Rilpivirin se v kombinaci s rifapentinem nesmí používat, protože současné podávání pravděpodobně povede ke ztrátě terapeutického účinku rilpivirinu (viz bod 4.3).
<b>MAKROLIDOVÁ ANTIBIOTIKA</b>		
Klarithromycin Erythromycin	Nebylo studováno. Předpokládá se zvýšená expozice rilpivirinu.  (inhibice enzymů CYP3A)	Kde je to možné, musí se zvážit alternativy, jako je azithromycin.
<b>GLUKOKORTIKOIDY NEBO KORTIKOSTEROIDY</b>		
Dexamethason (systémový, kromě jednorázového podání)	Nebylo studováno. Předpokládají se na dávce závislé poklesy plazmatických koncentrací rilpivirinu.  (indukce enzymů CYP3A)	Rilpivirin se nemá používat v kombinaci se systémově podávaným dexamethasonem (kromě jednorázové dávky), protože současné podávání by mohlo vést ke ztrátě terapeutického účinku rilpivirinu (viz bod 4.3). Je nutno zvážit alternativy, zejména při dlouhodobém používání.

<b>NARKOTICKÁ ANALGETIKA</b>		
Methadon* 60-100 mg jednou denně, individualizovaná dávka	R(-) methadon AUC ↓ 16 % R(-) methadon C <sub>min</sub> ↓ 22 % R(-) methadon C <sub>max</sub> ↓ 14 % rilpivirin AUC ↔* rilpivirin C <sub>min</sub> ↔* rilpivirin C <sub>max</sub> ↔* * založeno na historických kontrolách	Při zahajování současného podávání methadonu s rilpivirem není úprava dávkování potřebná. Doporučuje se však klinické sledování, protože u některých pacientů může být potřeba upravit udržovací methadonovou léčbu.
<b>ANTIARYTMIKA</b>		
Digoxin*	digoxin AUC ↔ digoxin C <sub>min</sub> NA digoxin C <sub>max</sub> ↔	Úprava dávkování není potřebná.
<b>ANTIDIABETIKA</b>		
Metformin*	metformin AUC ↔ metformin C <sub>min</sub> NA metformin C <sub>max</sub> ↔	Úprava dávkování není potřebná.
<b>ROSTLINNÉ PŘÍPRAVKY</b>		
Třezalka tečkovaná ( <i>Hypericum perforatum</i> )	Nebylo studováno. Předpokládají se významné poklesy plazmatických koncentrací rilpivirinu.  (indukce enzymů CYP3A)	Rilpivirin se v kombinaci s přípravky obsahujícími třezalku tečkovanou nesmí používat, protože současné podávání by mohlo vést ke ztrátě terapeutického účinku rilpivirinu (viz bod 4.3).
<b>ANALGETIKA</b>		
Paracetamol*# 500 mg jednorázová dávka	paracetamol AUC ↔ paracetamol C <sub>min</sub> NA paracetamol C <sub>max</sub> ↔ rilpivirin AUC ↔ rilpivirin C <sub>min</sub> ↑ 26 % rilpivirin C <sub>max</sub> ↔	Úprava dávkování není potřebná.
<b>PERORÁLNÍ ANTIKONCEPCE</b>		
Ethinylestradiol* 0,035 mg jednou denně norethisteron* 1 mg jednou denně	ethinylestradiol AUC ↔ ethinylestradiol C <sub>min</sub> ↔ ethinylestradiol C <sub>max</sub> ↑ 17 % norethisteron AUC ↔ norethisteron C <sub>min</sub> ↔ norethisteron C <sub>max</sub> ↔ rilpivirin AUC ↔* rilpivirin C <sub>min</sub> ↔* rilpivirin C <sub>max</sub> ↔* * založeno na historických kontrolách	Úprava dávkování není potřebná.
<b>INHIBITORY HMG CO-A REDUKTÁZY</b>		
Atorvastatin*# 40 mg jednou denně	atorvastatin AUC ↔ atorvastatin C <sub>min</sub> ↓ 15 % atorvastatin C <sub>max</sub> ↑ 35 % rilpivirin AUC ↔ rilpivirin C <sub>min</sub> ↔ rilpivirin C <sub>max</sub> ↓ 9 %	Úprava dávkování není potřebná.
<b>INHIBITORY FOSFODIESTERÁZY TYPU 5 (PDE-5)</b>		
Sildenafil*# Jednorázová dávka 50 mg	sildenafil AUC ↔ sildenafil C <sub>min</sub> NA sildenafil C <sub>max</sub> ↔ rilpivirin AUC ↔ rilpivirin C <sub>min</sub> ↔ rilpivirin C <sub>max</sub> ↔	Úprava dávkování není potřebná.
Vardenafil Tadalafil	Nebylo studováno.	Úprava dávkování není potřebná.

- 
- $\Omega$  % zvýšení/snížení na základě studií lékových interakcí s perorálně podávaným rilpivirinem
- \* Interakce mezi rilpivirinem a léčivým přípravkem byla hodnocena v klinické studii. Všechny ostatní uvedené lékové interakce jsou predikovány.
- # Tato studie interakcí byla provedena s dávkou rilpivirinu vyšší než doporučenou, kdy se hodnotil maximální účinek současně podávaného léčivého přípravku. Toto dávkovací doporučení platí pro doporučenou dávku rilpivirinu 25 mg jednou denně.

#### Léčivé přípravky prodlužující interval QT

Perorální rilpivirin v doporučené dávce 25 mg jednou denně není spjat s klinicky relevantním účinkem na QTc. Plazmatické koncentrace rilpivirinu po injekcích přípravku REKAMBYS v doporučené dávce 600 mg každý měsíc nebo 900 mg každé 2 měsíce jsou srovnatelné s koncentracemi dosahovanými při podávání perorálního rilpivirinu v dávce 25 mg každý den. Ve studii na zdravých subjektech bylo prokázáno, že supratherapeutické dávky perorálního rilpivirinu (75 mg jednou denně a 300 mg jednou denně) na EKG prodlužují interval QTc (viz bod 5.1). Přípravek REKAMBYS je nutno používat opatrně, pokud se podává současně s léčivým přípravkem se známým rizikem Torsade de Pointes (viz bod 4.4).

### **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

#### Těhotenství

Vliv přípravku REKAMBYS na těhotenství není znám.

Údaje o perorálně podávaném rilpivirinu u středně velkého počtu těhotných žen (mezi 300 - 1 000 těhotenstvími) žádnou malformační ani fetální/neonatální toxicitu rilpivirinu neukazují.

Studie u 19 těhotných žen léčených perorálně podávaným rilpivirinem v kombinaci se základním režimem během druhého a třetího trimestru a období po porodu ukázala nižší expozice perorálně podávaného rilpivirinu během těhotenství, proto je nutno pečlivě sledovat virovou nálož, pokud se přípravek REKAMBYS používá během těhotenství.

Studie na zvířatech reprodukční toxicitu neukazují (viz bod 5.3).

Přípravek REKAMBYS se v těhotenství nedoporučuje, ledaže by očekávané přínosy převažovaly nad potenciálními riziky.

V souladu s platnými léčebnými pokyny je nutno zvážit alternativní perorální režim. Po vysazení přípravku REKAMBYS může rilpivirin u některých pacientů v systémovém oběhu přetrvávat po dobu až 4 let (viz bod 4.4).

#### Kojení

Na základě studií na zvířatech se předpokládá, že se rilpivirin bude vylučovat do lidského mléka, i když u lidí to potvrzeno nebylo. Rilpivirin může být u některých pacientek v mléce po vysazení přípravku REKAMBYS přítomen po dobu až 4 let.

Aby se zamezilo přenosu viru HIV na kojené dítě, doporučuje se ženám infikovaným virem HIV, aby nekojily.

#### Fertilita

Údaje o vlivu rilpivirinu na fertilitu u lidí nejsou k dispozici. Ve studiích na zvířatech nebyly žádné klinicky relevantní účinky pozorovány (viz bod 5.3).

### **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

Pacienty je nutno informovat, že při léčbě přípravkem REKAMBYS se může objevit únava, závratě a somnolence (viz bod 4.8).

## 4.8 Nežádoucí účinky

### Souhrn bezpečnostního profilu

Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky ve studiích s podáváním jednou měsíčně byly reakce v místě injekce (až 84 %), bolest hlavy (až 12 %) a pyrexie (10 %).

Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky při podávání každé 2 měsíce byly reakce v místě injekce (76 %), bolest hlavy (7 %) a pyrexie (7 %).

### Tabulkový souhrn nežádoucích účinků

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

**Tabulka 7: Tabulkový souhrn nežádoucích účinků<sup>1</sup>**

<b>Třída orgánových systémů dle MedDRA</b>	<b>Kategorie frekvencí</b>	<b>Nežádoucí účinky u režimu rilpivirin + kabotegravir</b>
Poruchy krve a lymfatického systému	Časté	pokles počtu leukocytů <sup>2</sup> , pokles koncentrace hemoglobinu <sup>2</sup> , pokles počtu trombocytů <sup>2</sup>
Poruchy imunitního systému	Méně časté	syndrom imunitní reaktivace <sup>2</sup>
Poruchy metabolismu a výživy	Velmi časté	zvýšení hladiny celkového cholesterolu (nalačno) <sup>2</sup> , zvýšení hladiny LDL cholesterolu (nalačno) <sup>2</sup>
	Časté	snížení chuti k jídlu <sup>2</sup> , zvýšení hladiny triacylglycerolů (nalačno) <sup>2</sup>
Psychiatrické poruchy	Časté	deprese, úzkost, abnormální sny, insomnie, poruchy spánku <sup>2</sup> , depresivní nálada <sup>2</sup>
Poruchy nervového systému	Velmi časté	bolest hlavy
	Časté	závratě
	Méně časté	somnolence, vazovagální reakce (v reakci na injekce)
Gastrointestinální poruchy	Velmi časté	zvýšení hladiny pankreatické amylázy <sup>2</sup>
	Časté	nauzea, zvracení, bolest břicha <sup>3</sup> , flatulence, průjem, abdominální diskomfort <sup>2</sup> , sucho v ústech <sup>2</sup> , zvýšení hladiny lipázy <sup>2</sup>
Poruchy jater a žlučových cest	Méně časté	hepatotoxicita
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Časté	vyrážka <sup>4</sup>
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň	Časté	myalgie
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Velmi časté	reakce v místě vpichu (bolest a diskomfort, vznik nodulů, indurace), pyrexie <sup>5</sup>
	Časté	reakce v místě vpichu (otok, erytém, svědění, tvorba modřin, teplo, hematoma), únava, astenie, malátnost
	Méně časté	reakce v místě vpichu (flegmóna, absces, znečistlivění, krvácení, změna barvy)
Vyšetření	Časté	zvýšení tělesné hmotnosti
	Méně časté	zvýšení hladiny aminotransferázy, zvýšení hladiny bilirubinu v krvi

- 
- <sup>1</sup> Frekvence identifikovaných nežádoucích účinků jsou založeny na všech hlášených výskytech příhod a nejsou omezeny na ty příhody, jež zkoušející považoval za pravděpodobně související.
  - <sup>2</sup> Další nežádoucí reakce pozorované u perorálně podávaného rilpivirinu v jiných studiích.
  - <sup>3</sup> Pojem bolest břicha zahrnuje následující skupinu preferovaných termínů MedDRA: bolest břicha, bolest v horní části břicha.
  - <sup>4</sup> Pojem vyrážka zahrnuje následující skupinu preferovaných termínů MedDRA: vyrážka, erytematózní vyrážka, generalizovaná vyrážka, makulární vyrážka, makulopapulární vyrážka, morbiliformní vyrážka, papulární vyrážka, svědivá vyrážka.
  - <sup>5</sup> Pojem pyrexie zahrnuje následující skupinu preferovaných termínů MedDRA: pyrexie, pocit horka, zvýšení tělesné teploty. Většina případů pyrexie byla hlášena během prvního týdne po podání injekce.

Celkový bezpečnostní profil v 96. a 124. týdnu ve studii FLAIR byl konzistentní s profilem pozorovaným ve 48. týdnu, přičemž nebyly identifikovány žádné nové bezpečnostní nálezy. V prodloužené fázi studie FLAIR nebylo zahájení injekčního režimu rilpivirin plus kabotegravir bez perorální úvodní léčby (zahájení injekční léčby přímo) spojeno s žádnými novými bezpečnostními riziky souvisejícími s vynecháním fáze perorální úvodní léčby.

### Popis vybraných nežádoucích účinků

#### *Lokální reakce v místě injekce*

Až 1 % subjektů léčbu rilpivirinem a injekcemi kabotegraviru vysadilo kvůli reakcím v místě injekce.

Reakce v místě vpichu byly obvykle mírné (stupně 1; 70 % – 75 % subjektů) nebo středně závažné (stupně 2; 27 % – 36 % subjektů). U 3 % – 4 % subjektů byly hlášeny závažné reakce v místě vpichu (stupně 3). Medián trvání reakcí v místě injekce byl 3 dny. Procento subjektů hlásících reakce v místě vpichu se v čase snižovalo.

#### *Přibývání na váze*

V časovém bodě 48. týden bylo u subjektů ve studiích fáze 3 FLAIR a ATLAS, které dostávaly rilpivirin plus kabotegravir, pozorováno zvýšení tělesné hmotnosti s mediánem 1,5 kg; subjekty ze skupiny pokračující se stávajícím antiretrovirovém režimu (CAR) bylo zvýšení tělesné hmotnosti s mediánem 1,0 kg (souhrnná analýza).

V jednotlivých studiích FLAIR a ATLAS byly mediány zvýšení tělesné hmotnosti ve větvích léčených rilpivirinem plus kabotegravirem 1,3 kg, respektive 1,8 kg, v porovnání s 1,5 kg a 0,3 kg ve větvích pokračujících s CAR.

V časovém bodě 48. týden ve studii ATLAS-2M byl medián zvýšení tělesné hmotnosti ve větvi s podáváním rilpivirinu+kabotegraviru jak každý měsíc, tak každé 2 měsíce 1,0 kg.

#### *Změny v laboratorních vyšetřeních*

V průběhu klinických studií byly u subjektů léčených rilpivirinem plus kabotegravirem pozorovány zvýšené hladiny aminotransferáz (ALT/AST). Tato zvýšení se primárně přičítala akutní virové hepatitidě. U několika subjektů léčených rilpivirinem perorálně plus kabotegravirem perorálně se zvýšení hladin aminotransferáz přičítalo suspektní hepatotoxicitě související s léčivem; tyto změny byly po vysazení léčby reverzibilní.

Při léčbě rilpivirinem plus kabotegravirem byla pozorována malá, neprogresivní zvýšení hladiny celkového bilirubinu (bez klinické žloutenky). Tyto změny se nepovažují za klinicky relevantní, protože pravděpodobně odrážejí kompetici mezi kabotegravirem a nekonjugovaným bilirubinem na společné eliminační cestě (UGT1A1).

Během klinických studií rilpivirinu plus kabotegraviru byly pozorovány zvýšené hladiny lipázy. Zvýšené hladiny lipázy stupně 3 a 4 se vyskytovaly s vyšší incidencí u rilpivirinu s kabotegravirem v porovnání s CAR. Tato zvýšení byla obvykle asymptomatická a nevedla k vysazení rilpivirinu plus kabotegraviru. Ve studii ATLAS-2M byl hlášen jeden případ fatální pankreatitidy s hladinou lipázy stupně 4 a souběžnými faktory (včetně pankreatitidy v anamnéze), u kterého příčinnou souvislost s injekčním režimem nebylo možné vyloučit.

#### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

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

#### **4.9 Předávkování**

V současnosti jsou zkušenosti s předávkováním přípravkem REKAMBYS omezené. Pokud k předávkování dojde, má být nasazena podpůrná léčba, je-li klinicky indikováno s monitorováním životních funkcí a EKG (interval QT). Jelikož se rilpivirin silně váže na plazmatické proteiny, není pravděpodobné, že by dialýza vedla k významnému odstraňování léčivé látky.

### **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

#### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: antivirotika pro systémovou aplikaci, nenukleosidové inhibitory reverzní transkriptázy, ATC kód: J05AG05

#### Mechanismus účinku

Rilpivirin je diarylpyrimidinový nenukleosidový inhibitor reverzní transkriptázy (NNRTI) viru HIV-1. Aktivita rilpivirinu je zprostředkována nekompetitivní inhibicí reverzní transkriptázy viru HIV-1. Rilpivirin neinhibuje lidské buněčné DNA polymerázy  $\alpha$ ,  $\beta$  a  $\gamma$ .

#### Antivirová aktivita *in vitro*

Rilpivirin vykazoval v akutně infikovaných T-buněčných liniích účinnost proti laboratorním kmenům viru HIV-1 divokého typu s mediánem hodnoty  $EC_{50}$  u HIV-1/IIIB 0,73 nM (0,27 ng/ml). Ačkoli se u rilpivirinu *in vitro* prokázala omezená účinnost proti HIV-2 s hodnotami  $EC_{50}$  v rozmezí 2 510 – 10 830 nM (920 – 3 970 ng/ml), léčba infekce HIV-2 rilpivirinem se nedoporučuje, protože neexistují klinické údaje.

U rilpivirinu se prokázala také antivirová účinnost proti širokému spektru primárních izolátů HIV-1 skupiny M (podtypy A, B, C, D, F, G, H) s hodnotami  $EC_{50}$  v rozmezí 0,07 – 1,01 nM (0,03 – 0,37 ng/ml) a primárních izolátů skupiny O s hodnotami  $EC_{50}$  v rozmezí 2,88 – 8,45 nM (1,06 – 3,10 ng/ml).

#### Rezistence

Při zvážení všech dostupných údajů získaných *in vitro* a údajů získaných *in vivo* s perorálně podávaným rilpivirinem u dosud neléčených pacientů mohou aktivitu rilpivirinu ovlivnit následující mutace související s rezistencí, pokud jsou přítomny při zahájení léčby: K101E, K101P, E138A, E138G, E138K, E138R, E138Q, V179L, Y181C, Y181I, Y181V, Y188L, H221Y, F227C, M230I, M230L a kombinace L100I a K103N.

#### V buněčné kultuře

V buněčné kultuře byly z HIV-1 divokého typu různého původu a podtypů vyselektovány kmeny rezistentní na rilpivirin stejně jako kmeny HIV-1 rezistentní na nenukleosidové inhibitory reverzní transkriptázy (NNRTI). Nejčastěji pozorovanými mutacemi souvisejícími s rezistencí, které se objevily, zahrnovaly L100I, K101E, V108I, E138K, V179F, Y181C, H221Y, F227C a M230I.

### *Virologicky suprimovaní pacienti*

Počet subjektů, které splnily kritéria potvrzeného virologického selhání (CVF), byl v souhrnných studiích fáze 3 ATLAS a FLAIR nízký. Do 48. týdne bylo 7 CVF u rilpivirinu plus kabotegraviru (7/591, 1,2 %) a 7 CVF u stávajícího antiretrovirového režimu (7/591, 1,2 %). Ve skupině léčené rilpivirinem plus kabotegravirem v souhrnné analýze došlo u 5/591 (0,8 %) subjektů k rozvoji rezistence: 5/591 (0,8 %) a 4/591 (0,7 %) s mutacemi souvisejícími s rezistencí na rilpivirin (K101E [n=1], E138A/E/K/T [n=1], E138A [n=1] nebo E138K [n=2]) a/nebo kabotegravir (G140R [n=1], Q148R [n=2], resp. N155H [n=1]). Čtyři CVF při léčbě kabotegravirem plus rilpivirinem ve studii FLAIR měla podtyp HIV-1 A1 (n=3) nebo AG (n=1). Jedno potvrzené virologické selhání ve studii FLAIR nikdy injekci nedostalo. 3 CVF při léčbě kabotegravirem plus rilpivirinem ve studii ATLAS měla podtyp HIV-1 A, A1 nebo AG. U 2 z těchto 3 CVF byly mutace související s rezistencí na rilpivirin pozorované v době selhání pozorovány rovněž v DNA HIV-1 periferních mononukleárních buněk (PBMC) při zahájení.

Ve studii ATLAS-2M splnilo do 48. týdne 10 subjektů kritéria CVF: 8/522 (1,5 %) ve větvi léčené každých 8 týdnů a 2/523 (0,4 %) ve větvi léčené každé 4 týdny. Ve skupině léčené každých 8 týdnů došlo k rozvoji rezistence u 5/522 (1,0 %): 4/522 (0,8 %) a 5/522 (1,0 %) s mutacemi souvisejícími s rezistencí na rilpivirin (E138A [n=1], E138K [n=1], K101E [n=2] nebo Y188L [n=1]) a/nekabotegravir (Q148R [n=3], resp. N155H [n=4]). Ve skupině léčené každé 4 týdny došlo k rozvoji rezistence u 2/523 (0,4 %): 1/523 (0,2 %) a 2/523 (0,4 %) mělo mutace související s rezistencí na rilpivirin (mutace K101E [n=1], M230L [n=1]) a/nebo kabotegravir (E138K [n=1], Q148R [n=1], resp. N155H [n=1]) související s rezistencí. Při zahájení mělo ve větvi léčené každých 8 týdnů 5 subjektů mutace související s rezistencí na rilpivirin, přičemž jeden z nich nesl mutaci související s rezistencí na kabotegravir. Ve větvi léčené každé 4 týdny neměl při zahájení mutaci související s rezistencí na rilpivirin nebo kabotegravir žádný subjekt. Deset potvrzených virologických selhání při léčbě kabotegravirem plus rilpivirinem ve studii ATLAS-2M mělo podtyp HIV-1 A (n=1), A1 (n=2), B (n=4), C (n=2) nebo komplexní (n=1).

### Zkřížená rezistence

#### *Mutovaný virus s lokálními mutacemi vedoucími k rezistenci na NNRTI*

V souboru 67 rekombinantních laboratorních kmenů HIV-1 s jednou mutací v polohách reverzní transkriptázy spojených s rezistencí na NNRTI, včetně nejčastěji zjišťovaných mutací K103N a Y181C, vykazoval rilpivirin antivirovou aktivitu proti 64 (96 %) z těchto kmenů. Jedinými mutacemi souvisejícími s rezistencí spojenými se ztrátou citlivosti na rilpivirin byly: K101P, Y181I a Y181V. Mutace K103N sama o sobě ke snížené citlivosti na rilpivirin nevedla, nicméně mutace K103N a L100I vedly k sedminásobnému poklesu citlivosti na rilpivirin.

#### *Rekombinantní klinické izoláty*

Citlivost na rilpivirin byla uchována (násobná změna hodnoty  $\leq$  biologická limitní hodnota stanovení) u 62 % ze 4 786 rekombinantních klinických izolátů HIV-1 rezistentních na efavirenz a/nebo nevirapin.

### *Virologicky suprimovaní pacienti*

V analýze studií fáze 3 ATLAS a FLAIR provedené ve 48. týdně 5/7 CVF mělo v okamžiku selhání fenotypovou rezistenci na rilpivirin. U těchto 5 pacientů byla pozorována fenotypová rezistence na efavirenz (n=4), etravirin (n=3) a nevirapin (n=4).

### Vliv na elektrokardiogram

V randomizované, placebem a aktivním komparátorem (moxifloxacin 400 mg jednou denně) kontrolované zkřížené studii u 60 zdravých subjektů s 13 měřeními během 24 hodin v rovnovážném stavu nebyl u perorálně podávaného rilpivirinu v doporučené dávce 25 mg jednou denně prokázán žádný vliv na interval QTcF. Plazmatické koncentrace rilpivirinu po injekcích přípravku REKAMBYS jsou srovnatelné s plazmatickými koncentracemi dosahovanými perorálním podáním rilpivirinu v dávce 25 mg daily. Přípravek REKAMBYS v doporučené dávce 600 mg měsíčně nebo 900 mg každé 2 měsíce není spojen s klinicky relevantním vlivem na QTc.



Při studiu supratherapeutických dávek 75 mg perorálně podávaného rilpivirinu jednou denně a 300 mg jednou denně u zdravých dospělých byly maximální průměrné hodnoty upravené podle času (horní hranice 95% intervalu spolehlivosti) rozdílů intervalu QTcF od placeba po úpravě podle výchozích hodnot 10,7 (15,3), resp. 23,3 (28,4) ms. Perorální podávání rilpivirinu v dávce 75 mg jednou denně a 300 mg jednou denně v rovnovážném stavu vedlo k průměrným hodnotám  $C_{max}$  přibližně 4,4krát, respektive 11,6krát vyšším, než jsou průměrné hodnoty  $C_{max}$  v rovnovážném stavu pozorované při doporučené dávce 600 mg přípravku REKAMBYS jednou měsíčně. Perorální podávání 75 mg jednou denně a 300 mg jednou denně v rovnovážném stavu vedlo k průměrným hodnotám  $C_{max}$  přibližně 4,1krát, resp. 10,7krát vyšším, než jsou průměrné hodnoty  $C_{max}$  v rovnovážném stavu pozorované při doporučené dávce 900 mg přípravku REKAMBYS každé 2 měsíce.

### Klinická účinnost a bezpečnost

#### Podávání každý měsíc

Účinnost přípravku REKAMBYS plus injekce kabotegraviru byla hodnocena ve dvou randomizovaných, multicentrických, aktivním komparátorem kontrolovaných, otevřených studiích noninferiority s paralelní skupinou fáze 3, FLAIR (201584) a ATLAS (201585). Primární analýza byla provedena poté, co všechny subjekty uskutečnily návštěvu ve 48. týdnu nebo poté, co účast ve studii předčasně ukončily.

#### Virologicky suprimovaní pacienti (předtím 20 týdnů léčeni režimem založeným na dolutegraviru)

Ve studii FLAIR dostávalo 629 antiretrovirových dosud neléčených subjektů infikovaných HIV-1 20 týdnů režim obsahující inhibitor přenosu řetězce integrázou (INSTI) dolutegravir (buď dolutegravir/abakavir/lamivudin nebo dolutegravir + 2 další NNRTI, pokud byly subjekty pozitivní na HLA-B\*5701). Subjekty, které byly virologicky suprimované (RNA HIV-1 < 50 kopií/ml, n=566) pak byly randomizovány (1:1) buď do skupiny léčené režimem rilpivirin plus kabotegravir nebo zůstaly na stávajícím antiretrovirovém režimu. Subjekty randomizované do skupiny léčené režimem rilpivirin plus kabotegravir léčbu zahájily perorálním zaváděcím podáváním kabotegraviru (30 mg) v tabletách plus rilpivirinu (25 mg) v tabletách jednou denně po dobu nejméně 4 týdnů, následovala léčba injekcemi kabotegraviru (1. měsíc: 600 mg, od 2. měsíce: 400mg injekce) plus injekcemi rilpivirinu (1. měsíc: 900mg injekce, od 2. měsíce: 600mg injekce), každý měsíc a to po dobu až 96 týdnů.

#### Virologicky suprimovaní pacienti (stabilizovaní na předchozí antiretrovirové terapii po dobu nejméně 6 měsíců)

Ve studii ATLAS bylo randomizováno (1:1) 616 HIV-1 infikovaných, antiretrovirovou terapií již léčených, virologicky suprimovaných (nejméně 6 měsíců) subjektů (RNA HIV-1 < 50 kopií/ml), které dostávaly buď režim rilpivirin plus kabotegravir nebo zůstaly na stávajícím antiretrovirovém režimu. Subjekty randomizované do skupiny léčené režimem rilpivirin plus kabotegravir léčbu zahájily perorálním zaváděcím podáváním tablety kabotegraviru (30 mg) plus tableta rilpivirinu (25 mg) jednou denně po dobu nejméně 4 týdnů, následovala léčba injekcemi kabotegraviru (1. měsíc: 600 mg, od 2. měsíce: 400mg injekce) plus injekce rilpivirinu (1. měsíc: 900mg injekce, od 2. měsíce: 600mg injekce), měsíčně, a to po dobu dalších 44 týdnů. Ve studii ATLAS dostávalo před randomizací jako základní třetí třídu léčiv 50 % subjektů NNRTI, 17 % inhibitor proteázy a 33 % inhibitor integrázy, přičemž toto rozložení bylo mezi léčebnými skupinami podobné.

#### Sloučené studie fáze 3

Při zahájení byl v souhrnné analýze ve větví léčené rilpivirinem plus kabotegravir medián věku subjektů 38 let, 27 % byly ženy, 27 % jiní než běloši, 1 % bylo ve věku  $\geq 65$  let a 7 % mělo počty CD4+ nižší než 350 buněk/mm<sup>3</sup>; tyto charakteristiky byly mezi léčebnými skupinami podobné.

Primárním kritériem hodnocení v obou studiích byl podíl subjektů s RNA HIV-1 v plasmě  $\geq 50$  kopií/ml ve 48. týdnu (algoritmus snapshot pro studium účinnosti na populaci všech zařazených pacientů (ITT-E population)).

V souhrnné analýze dvou studií fáze 3 nebyl ve 48. týdnu rilpivirin plus kabotegravir horší než stávající antiretrovirový režim, pokud jde o podíl subjektů s plazmatickou koncentrací RNA HIV-1

≥ 50 kopií/ml (1,9 %, resp. 1,7 %). Upravený rozdíl mezi terapií rilpivirinem plus kabotegravir a stávajícím antiretrovirovým režimem (0,2; 95% interval spolehlivosti: -1,4; 1,7) splnil kritérium non-inferiority (horní hranice 95% intervalu spolehlivosti pod 4 %) [viz tabulka 8].

Primární kritérium hodnocení a další výsledky ve 48. týdnu podle klíčových výchozích faktorů, ve studiích FLAIR, ATLAS, a souhrnné údaje jsou uvedeny v tabulce 8 a v tabulce 9.

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

	FLAIR		ATLAS		Souhrnné údaje	
	RPV+ CAB N=283	CAR N=283	RPV+ CAB N=308	CAR N=308	RPV+ CAB N=591	CAR N=591
<b>RNA HIV-1 ≥ 50 kopií/ml<sup>†</sup></b>	6 (2,1)	7 (2,5)	5 (1,6)	3 (1,0)	11 (1,9)	10 (1,7)
Rozdíl mezi terapiemi v % (95% CI)*	-0,4 (-2,8; 2,1)		0,7 (-1,2; 2,5)		0,2 (-1,4; 1,7)	
<b>RNA HIV-1 &lt; 50 kopií/ml</b>	265 (93,6)	264 (93,3)	285 (92,5)	294 (95,5)	550 (93,1)	558 (94,4)
Rozdíl mezi terapiemi v % (95% CI)*	0,4 (-3,7; 4,5)		-3,0 (-6,7; 0,7)		-1,4 (-4,1; 1,4)	
<b>Žádné virologické údaje v časovém okně 48. týdne</b>	12 (4,2)	12 (4,2)	18 (5,8)	11 (3,6)	30 (5,1)	23 (3,9)
<b>Důvody</b>						
Ukončena účast ve studii/vysazeno léčivo kvůli nežádoucí příhodě nebo úmrtí	8 (2,8)	2 (0,7)	11 (3,6)	5 (1,6)	19 (3,2)	7 (1,2)
Ukončena účast ve studii/vysazeno léčivo z jiných důvodů	4 (1,4)	10 (3,5)	7 (2,3)	6 (1,9)	11 (1,9)	16 (2,7)
Chybějící údaje během časového okna, ale v účasti ve studii se pokračuje	0	0	0	0	0	0

\* Upraveno dle výchozích stratifikačních faktorů.

<sup>†</sup> Zahnuje subjekty, které účast ukončily kvůli nedostatečné účinnosti, účast ukončily bez virové suprese.

N=počet subjektů v každé léčebné skupině, CI=interval spolehlivosti, CAR=stávající antiretrovirový režim, RPV=rilpivirin, CAB=kabotegravir.

**Tabulka 9: Podíl subjektů s plazmatickou koncentrací RNA HIV-1 ≥ 50 kopií/ml na klíčových výchozích faktorech ve 48. týdnu (výsledky přístupem Snapshot)**

Výchozí faktory		Souhrnné údaje ze studií FLAIR a ATLAS	
		RPV+CAB N=591 n/N (%)	CAR N=591 n/N (%)
<b>Výchozí CD4+ (buněk/ mm<sup>3</sup>)</b>	< 350	0/42	2/54 (3,7)
	≥ 350 až < 500	5/120 (4,2)	0/117
	≥ 500	6/429 (1,4)	8/420 (1,9)
<b>Pohlaví</b>	Muž	6/429 (1,4)	9/423 (2,1)
	Žena	5/162 (3,1)	1/168 (0,6)
<b>Rasa</b>	Běloch	9/430 (2,1)	7/408 (1,7)
	Černocho Afroameričan	2/109 (1,8)	3/133 (2,3)

	Asiat/jiná	0/52	0/48
<b>BMI</b>	< 30 kg/m <sup>2</sup>	6/491 (1,2)	8/488 (1,6)
	≥ 30 kg/m <sup>2</sup>	5/100 (5,0)	2/103 (1,9)
<b>Věk (let)</b>	< 50	9/492 (1,8)	8/466 (1,7)
	≥ 50	2/99 (2,0)	2/125 (1,6)
<b>Výchozí antivirová terapie při randomizaci</b>	PI	1/51 (2,0)	0/54
	INI	6/385 (1,6)	9/382 (2,4)
	NNRTI	4/155 (2,6)	1/155 (0,6)

BMI=index tělesné hmotnosti, PI=inhibitor proteázy, INI=inhibitor integrázy, NNRTI=nenukleosidový inhibitor reverzní transkriptázy, RPV=rilpivirin, CAB=kabotegravir, CAR=stávající antiretrovirový režim

Ve studiích FLAIR a ATLAS byly rozdíly mezi terapiemi ve všech výchozích charakteristikách (počty CD4+, pohlaví, věk, rasa, BMI, výchozí třída třetího léčiva) srovnatelné.

#### 96. týden studie FLAIR

Ve studii FLAIR byly po 96 týdnech výsledky nadále konzistentní s výsledky po 48 týdnech. Podíl subjektů s plazmatickou koncentrací RNA HIV-1 ≥ 50 kopií/ml u rilpivirinu plus kabotegraviru (n=283) byl 3,2 % a u stávajícího antiretrovirového režimu (n=283) 3,2 % (upravený rozdíl mezi terapiemi přípravkem REKAMBYS plus kabotegravir a stávajícím antiretrovirovým režimem [0,0; 95% interval spolehlivosti: -2,9; 2,9]). Podíl subjektů s plazmatickou koncentrací RNA HIV-1 < 50 kopií/ml u přípravku REKAMBYS plus kabotegravir byl 87 % a u stávajícího antiretrovirového režimu 89 %, (upravený rozdíl mezi terapiemi přípravkem REKAMBYS plus kabotegravir a stávajícím antiretrovirovým režimem [-2,8; 95 % interval spolehlivosti: -8,2; 2,5]).

#### 124. týden studie FLAIR porovnávací přímé zahájení injekční léčby s perorální úvodní léčbou

Ve studii FLAIR bylo provedeno hodnocení bezpečnosti a účinnosti ve 124. týdnu u pacientů, kteří se rozhodli v prodloužené fázi přejít ve 100. týdnu z abakaviru/dolutegraviru/lamivudinu na rilpivirin plus kabotegravir. Subjektům byla dána možnost přejít k perorální úvodní léčbě nebo ji vynechat, čímž byla vytvořena skupina s perorální úvodní léčbou a skupina s přímým zahájením injekční léčby.

Ve 124. týdnu byl podíl subjektů s RNA HIV-1 ≥ 50 kopií/ml 1/121 (0,8 %) ve skupině s perorální úvodní léčbou a 1/111 (0,9 %) ve skupině s přímým zahájením injekční léčby. Míry virologické suprese (RNA HIV-1 < 50 kopií/ml) byly jak ve skupině s perorální úvodní léčbou (113/121 [93,4 %]), tak ve skupině s přímým zahájením injekční léčby (110/111 [99,1 %]), podobné.

#### Podávání každé 2 měsíce

##### Virologicky suprimovaní pacienti (stabilizovaní na předchozí antiretrovirové terapii po dobu nejméně 6 měsíců)

Účinnost a bezpečnost injekcí rilpivirinu podávaných každé 2 měsíce byly hodnoceny v jedné randomizované, multicentrické, otevřené studii noninferiority s paralelní skupinou fáze 3b, ATLAS-2M (207966). Primární analýza byla provedena poté, co všechny subjekty uskutečnily návštěvu ve 48. týdnu nebo poté, co účast ve studii předčasně ukončily.

Ve studii ATLAS-2M bylo randomizováno (1:1) 1045 HIV-1 infikovaných, antiretrovirovými již léčených, virologicky suprimovaných subjektů, které dostávaly režim rilpivirin plus injekce kabotegraviru podávaný buď každé 2 měsíce, nebo měsíčně. Subjekty původně léčené jinak než kabotegravirem/rilpivirinem dostávaly perorální zaváděcí léčbu sestávající z jedné tablety rilpivirinu (25 mg) plus jedné tablety kabotegraviru (30 mg) denně, a to po dobu nejméně 4 týdnů. Subjekty randomizované do skupiny léčené měsíčními injekcemi rilpivirinu (1. měsíc: 900mg injekce, od 2. měsíce: 600mg injekce) a injekcemi kabotegraviru (1. měsíc: 600mg injekce, od 2. měsíce: podávány 400mg injekce) dostávaly léčbu dalších 44 týdnů. Subjekty randomizované do skupiny léčené každé 2 měsíce injekcemi rilpivirinu (900mg injekce 1., 2., 4. měsíc a poté každé 2 měsíce) a injekcemi kabotegraviru (600mg injekce 1., 2., 4. měsíc a poté každé 2 měsíce) byly léčeny další 44 týdnů. Před randomizací 63 %, 13 %, resp. 24 % subjektů dostávalo rilpivirin plus kabotegravir 0 týdnů, 1 až 24 týdnů, resp. > 24 týdnů.

Při zařazení byl medián věku subjektů 42 let, 27 % byly ženy, 27 % osoby jiné než bílé pleti, 4 % byla ve věku  $\geq 65$  let a 6 % mělo počty buněk CD4+ nižší než 350 buněk/mm<sup>3</sup>; tyto charakteristiky byly mezi léčebnými větvemi podobné.

Primárním kritériem hodnocení ve studii ATLAS-2M byl podíl subjektů s plazmatickou koncentrací RNA HIV-1  $\geq 50$  kopií/ml ve 48. týdnu (algoritmus snapshot pro studium účinnosti na populaci všech zařazených pacientů (ITT-E population)).

Ve studii ATLAS-2M rilpivirin plus kabotegravir podávané každé 2 měsíce nebyly ve 48. týdnu horší než kabotegravir a rilpivirin podávané každý měsíc pokud jde o podíl subjektů s plazmatickou koncentrací RNA HIV-1  $\geq 50$  kopií/ml (1,7 %, resp, 1,0 %). Upravený rozdíl mezi terapiemi kabotegravirem plus rilpivirinem podávanými každé 2 měsíce a každý měsíc (0,8; 95% interval spolehlivosti: -0,6; 2,2) splnil kritérium non-inferiority (horní hranice 95% intervalu spolehlivosti pod 4 %).

**Tabulka 10: Virologické výsledky randomizované léčby ve studii ATLAS-2M po 48. týdnech (analýza přístupem Snapshot)**

	Podávání každé 2 měsíce (každých 8 týdnů)	Podávání každý měsíc (každé 4 týdny)
	N=522 (%)	N=523 (%)
<b>RNA HIV-1 <math>\geq 50</math> kopií/ml<sup>†</sup></b>	9 (1,7)	5 (1,0)
Rozdíl mezi terapiemi v % (95% CI)*	0,8 (-0,6, 2,2)	
<b>RNA HIV-1 &lt; 50 kopií/ml</b>	492 (94,3)	489 (93,5)
Rozdíl mezi terapiemi % (95% CI)*	0,8 (-2,1, 3,7)	
<b>Žádné virologické údaje v časovém okně 48. týdne</b>	21 (4,0)	29 (5,5)
Důvody:		
Účast ve studii ukončena kvůli nežádoucí příhodě nebo úmrtí	9 (1,7)	13 (2,5)
Účast ve studii ukončena z jiných důvodů	12 (2,3)	16 (3,1)
V účasti ve studii se pokračuje, ale v časovém okně chybějí data	0	0

\* Upraveno podle výchozích stratifikačních faktorů.

<sup>†</sup> Zahrnuje subjekty, které účast ukončily kvůli nedostatečné účinnosti, účast ukončily, zatímco nebyly suprimovány. N=počet subjektů v každé léčebné skupině, CI=interval spolehlivosti, CAR=stávající antiretrovirový režim.

**Tabulka 11: Podíl subjektů s plazmatickou koncentrací RNA HIV-1  $\geq 50$  kopií/ml na klíčových výchozích faktorech ve 48. týdnu ve studii ATLAS-2M (výsledky přístupem Snapshot).**

Výchozí faktory		Počet s RNA HIV-1 $\geq 50$ kopií/ml/celkem hodnocených (%)	
		Podávání každé 2 měsíce (každých 8 týdnů)	Podávání každý měsíc (každé 4 týdny)
Výchozí počty buněk CD4+ (buněk/mm <sup>3</sup> )	< 350	1/35 (2,9)	1/27 (3,7)
	350 až < 500	1/96 (1,0)	0/89
	$\geq 500$	7/391 (1,8)	4/407 (1,0)
Pohlaví	Muž	4/385 (1,0)	5/380 (1,3)
	Žena	5/137 (3,5)	0/143
Rasa	Běloch	5/370 (1,4)	5/393 (1,3)
	Osoby jiné pleti než bílé	4/152 (2,6)	0/130

	Černoch/Afroameričan	4/101 (4,0)	0/ 90
	Osoby jiné pleti než černé/osoby jiné než Afroameričané	5/421 (1,2)	5/421 (1,2)
<b>BMI</b>	< 30 kg/m <sup>2</sup>	3/409 (0,7)	3/425 (0,7)
	≥ 30 kg/m <sup>2</sup>	6/113 (5,3)	2/98 (2,0)
<b>Věk (roky)</b>	< 35	4/137 (2,9)	1/145 (0,7)
	35 až < 50	3/242 (1,2)	2/239 (0,8)
	≥ 50	2/143 (1,4)	2/139 (1,4)
<b>Předchozí expozice CAB/RPV</b>	Žádná	5/327 (1,5)	5/327 (1,5)
	1-24 týdnů	3/69 (4,3)	0/68
	> 24 týdnů	1/126 (0,8)	0/128

BMI=index tělesné hmotnosti, CAB=kabotegravir, RPV=rilpivirin

Ve studii ATLAS-2M nebyly rozdíly v primární kritériu hodnocení u všech výchozích charakteristik (počty lymfocytů CD4+, pohlaví, rasa, BMI, věk a předchozí expozice kabotegraviru/rilpivirinu) klinicky významné.

Výsledky účinnosti v 96. týdnu jsou konzistentní s výsledky primárního cílového parametru ve 48. týdnu. Podávání injekcí rilpivirinu plus kabotegraviru každé 2 měsíce je noninferiorní k rilpivirinu a kabotegraviru podávaným každý měsíc. Podíl subjektů s plazmatickou RNA HIV-1 ≥ 50 kopií/ml v 96. týdnu při podávání rilpivirinu plus kabotegraviru každé 2 měsíce (n = 522) byl 2,1 % a při podávání rilpivirinu plus kabotegraviru každý měsíc byl 1,1 % (n = 523) (upravený rozdíl v léčbě mezi podáváním rilpivirinu plus kabotegraviru každé 2 měsíce a každý měsíc [1,0; 95% interval spolehlivosti: -0,6; 2,5]). Podíl subjektů s plazmatickou RNA HIV-1 < 50 kopií/ml v 96. týdnu při podávání rilpivirinu plus kabotegraviru každé 2 měsíce byl 91 % a při podávání rilpivirinu plus kabotegraviru každý měsíc byl 90,2 % (upravený rozdíl v léčbě mezi podáváním rilpivirinu plus kabotegraviru každé 2 měsíce a každý měsíc [0,8; 95% interval spolehlivosti: -2,8; 4,3]).

Výsledky účinnosti ve 152. týdnu jsou konzistentní s výsledky primárního cílového parametru ve 48. a 96. týdnu. Podávání injekcí rilpivirinu plus kabotegraviru každé 2 měsíce je noninferiorní k rilpivirinu a kabotegraviru podávaným každý měsíc. V analýze všech zařazených pacientů byl podíl subjektů s plazmatickou RNA HIV-1 ≥ 50 kopií/ml ve 152. týdnu při podávání rilpivirinu plus kabotegraviru každé 2 měsíce (n = 522) 2,7 % a při podávání rilpivirinu plus kabotegraviru každý měsíc (n = 523) 1,0 % (upravený rozdíl v léčbě mezi podáváním rilpivirinu plus kabotegraviru každé 2 měsíce a každý měsíc [1,7; 95% interval spolehlivosti: 0,1; 3,3]). V analýze všech zařazených pacientů byl podíl subjektů s plazmatickou RNA HIV-1 < 50 kopií/ml ve 152. týdnu při podávání rilpivirinu plus kabotegraviru každé 2 měsíce 87 % a při podávání rilpivirinu plus kabotegraviru každý měsíc 86 % (upravený rozdíl v léčbě mezi podáváním rilpivirinu plus kabotegraviru každé 2 měsíce a každý měsíc [1,5; 95% interval spolehlivosti: -2,6; 5,6]).

#### *Post-hoc analýza*

Multivariační analýzy sloučených studií fáze 3 (ATLAS do 96 týdnů, FLAIR do 124 týdnů, ATLAS-2M do 152 týdnů) hodnotily vliv různých faktorů na riziko CVF. Analýza výchozích faktorů (BFA, baseline factor analysis) zkoumala výchozí charakteristiky viru a charakteristiky účastníků a dávkovací režim; a multivariační analýza zahrnovala výchozí faktory a začlenila predikované plazmatické koncentrace léčiva po zahájení léčby na CVF na potvrzené virologické selhání (CVF) pomocí regresního modelování za využití procedury selekce proměnných. Po celkovém zhodnocení 4 291 osobo-roků byla neupravená míra incidence CVF 0,54 na 100 osobo-roků; bylo hlášeno 23 případů CVF (1,4 % z 1 651 osob účastnících se těchto studií).

Analýza výchozích faktorů prokázala s CVF související mutace rezistence na rilpivirin (poměr míry incidence (IRR) = 21,65; p < 0,0001), podtyp HIV-1 A6/A1 (IRR = 12,87; p < 0,0001) a index tělesné hmotnosti (IRR = 1,09 na jednotku vzestupu, p = 0,04; IRR = 3,97 při ≥ 30 kg/m<sup>2</sup>, p = 0,01). Další proměnné včetně podávání každé 4 týdny nebo každých 8 týdnů, ženské pohlaví nebo rezistenci přinášející mutace CAB/INSTI s potvrzeným virologickým selháním významně nesouvisely. Kombinace nejméně 2 následujících klíčových výchozích faktorů byla se zvýšeným rizikem

potvrzeného virologického selhání spojena: mutace související s rezistencí na rilpivirin, podtyp HIV-1 A6/A1 nebo BMI  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> (tabulka 12).

**Tabulka 12 Virologické výsledky podle přítomnosti klíčových výchozích faktorů mutací rezistence na rilpivirin, podtyp HIV-1 A6/A1<sup>1</sup> a BMI  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>**

Výchozí faktory (počet)	Virologické úspěchy <sup>2</sup>	Potvrzené virologické selhání (%) <sup>3</sup>
0	844/970 (87,0)	4/970 (0,4)
1	343/404 (84,9)	8/404 (2,0) <sup>4</sup>
$\geq 2$	44/57 (77,2)	11/57 (19,3) <sup>5</sup>
<b>CELKEM</b> (95 % interval spolehlivosti)	1 231/1 431 (86/0) (84,1%; 87,8%)	23/1 431 (1,6) <sup>6</sup> (1,0%; 2,4%)

<sup>1</sup> Klasifikace jako HIV-1 podtyp A1 nebo A6 podle databáze sekvencí HIV vedené u Los Alamos National Library (červen 2020)

<sup>2</sup> Podle algoritmu FDA Snapshot RNA < 50 kopií/ml ve 48. týdnu ve studii ATLAS, ve 124. týdnu ve studii FLAIR, ve 152. týdnu ve studii ATLAS-2M.

<sup>3</sup> Definováno jako dvě po sobě jdoucí měření RNA HIV  $\geq 200$  kopií/ml.

<sup>4</sup> Pozitivní prediktivní hodnota < 1 %; negativní prediktivní hodnota 98,5 %; senzitivita 34,8 %; specifická 71,9 %

<sup>5</sup> Pozitivní prediktivní hodnota 19,3 %; negativní prediktivní hodnota 99,1 %; senzitivita 47,8 %; specifická 96,7 %

<sup>6</sup> Soubor analytických dat se všemi nechybějícími kovariátami pro výchozí faktory (z celkového počtu 1 651 osob).

U pacientů s nejméně dvěma z těchto rizikových faktorů byl podíl subjektů s CVF vyšší, než bylo pozorováno u pacientů s žádným nebo jedním rizikovým faktorem, přičemž CVF byl identifikován u 6/24 pacientů [25,0%; 95% CI (9,8%; 46,7%)] léčených dávkovacím režimem každé 2 měsíce a u 5/33 pacientů [15,2%; 95% CI (5,1%; 31,9%)] léčených měsíčním dávkovacím režimem.

#### *Perorální přemostění jinou antiretrovirovou terapií (ART)*

Do retrospektivní analýzy souhrnných dat ze 3 klinických studií (FLAIR, ATLAS-2M a LATTE-2/studie 200056) bylo zařazeno 29 subjektů, které dostaly během léčby intramuskulárními injekcemi (i.m.) přípravku REKAMBYS plus dlouhodobě působícího kabotegraviru (LA) perorální přemostění po medián trvání 59 dnů (25. a 75. percentil 53-135) s jinou antiretrovirovou terapií (ART) než rilpivirin plus kabotegravir (alternativní perorální přemostění).

Medián věku subjektů byl 32 let, 14 % byly ženy, 31 % osoby jiné než bílé pleti, 97 % dostalo režim s inhibitorem integrázy (INI) pro alternativní perorální přemostění, 41 % dostalo NNRTI jako součást alternativního režimu perorálního přemostění (včetně rilpivirinu v 11/12 případech) a 62 % dostalo NRTI. Tři subjekty odstoupily během perorálního přemostění nebo krátce po perorálním přemostění z důvodů, které nebyly bezpečnostní. Většina ( $\geq 96$  %) subjektů si udržela virovou supresi (plazmatická HIV-1 RNA < 50 kopií/ml). V průběhu přemostění s alternativním perorálním přemostěním a v období po alternativním perorálním přemostěním (až 2 injekce přípravku REKAMBYS plus kabotegravir po perorálním přemostění) nebyly pozorovány žádné případy CVF (potvrzená plazmatická HIV-1 RNA  $\geq 200$  kopií/ml).

#### Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky udělila odklad povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem REKAMBYS injekce u jedné nebo více podskupin pediatrické populace při léčbě infekce HIV-1.

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

Farmakokinetické vlastnosti přípravku REKAMBYS byly hodnoceny u zdravých dospělých a dospělých infikovaných HIV-1.

**Tabulka 13: Parametry populační farmakokinetiky po perorálním podávání rilpivirinu jednou denně a po zahajovacích a pokračovacích měsíčně nebo každé 2 měsíce podávaných intramuskulárních injekcích přípravku REKAMBYS**

Fáze podávání	Dávkovací režim	Geometrická střední hodnota (5.; 95. percentil)		
		AUC <sub>(0-tau)</sub> <sup>b</sup> (ng•h/ml)	C <sub>max</sub> (ng/ml)	C <sub>tau</sub> <sup>b</sup> (ng/ml)
Perorální zavádění <sup>c</sup>	25 mg jednou denně	2 083 (1 125; 3 748)	116 (48,6; 244)	79,4 (31,8; 177)
Zahajovací injekce <sup>a,d</sup>	900 mg zahajovací dávka i.m.	44 842 (21 712; 87 575)	144 (93,9; 221)	41,9 (21,7; 78,9)
Měsíční injekce <sup>a,e</sup>	600 mg měsíční dávka i.m.	68 324 (39 042; 118 111)	121 (68,1; 210)	85,8 (49,6; 147)
Injekce každé 2 měsíce <sup>a,e</sup>	900 mg každé 2 měsíce i.m.	132 450 (76 638; 221 783)	138 (80,6; 228)	68,9 (38,0; 119)

<sup>a</sup> Na základě individuálních post-hoc odhadů z farmakokinetického modelu populace dostávající rilpivirin i.m. (souhrnné údaje ze studií FLAIR, ATLAS a ATLAS-2M).

<sup>b</sup> tau je dávkovací interval: 24 hodin pro perorální podání; 1 nebo 2 měsíce pro i.m. injekce každý měsíc nebo každé 2 měsíce.

<sup>c</sup> Pro perorální rilpivirin představuje C<sub>tau</sub> pozorované souhrnné údaje ze studií FLAIR, ATLAS a ATLAS-2M, AUC<sub>(0-tau)</sub> a C<sub>max</sub> představují farmakokinetické údaje ze studií perorálního rilpivirinu fáze 3

<sup>d</sup> Pokud se podával s perorální úvodní léčbou, C<sub>max</sub> zahajovací injekce primárně odráží perorální podávání, protože zahajovací injekce se podávala ve stejný den jako poslední perorální dávka. Pokud se podával bez perorální úvodní léčby (zahájení injekční léčby přímo, n=110), byla pozorovaná geometrická průměrná hodnota C<sub>max</sub> rilpivirinu (5., 95. percentil) (1 týden po zahajovací injekci) 68,0 ng/ml (27,5; 220) a pozorovaná geometrická průměrná hodnota C<sub>tau</sub> rilpivirinu byla 48,9 ng/ml (17,7; 138).

<sup>e</sup> Údaje ke 48. týdnu.

### Absorpce

Injekce rilpivirinu s prodlouženým uvolňováním vykazují kinetiku absorpce s omezenou rychlostí (tj. farmakokinetiku „flip-flop“), což je důsledkem pomalé absorpce z gluteálního svalu do systémového oběhu, což má za následek stabilní plazmatické koncentrace rilpivirinu.

Po jedné intramuskulární dávce jsou plazmatické koncentrace rilpivirinu detekovatelné první den a postupně stoupají, až po mediánu doby 3 až 4 dnů dosáhnou maximálních plazmatických koncentrací. Po podání jedné dávky přípravku REKAMBYS je rilpivirin v plasmě detekován až 52 týdnů nebo déle. Po 1 roce podávání injekcí měsíčně nebo každé 2 měsíce se dosáhne přibližně 80 % farmakokinetické expozice rilpivirinu v rovnovážném stavu.

Plazmatická expozice rilpivirinu se zvyšuje úměrně dávce nebo o něco méně než úměrně k dávce po jednorázových a opakovaných i.m. injekcích v dávkách v rozmezí od 300 do 1 200 mg.

### Distribuce

Rilpivirin se *in vitro* z přibližně 99,7 % váže na plazmatické proteiny, primárně na albumin. Na základě analýzy populační farmakokinetiky se typický zdánlivý objem centrálního kompartmentu (V<sub>c</sub>/F) rilpivirinu po i.m. podání odhaduje na 132 litrů, což odráží střední distribuci do periferních tkání.

Rilpivirin je přítomen v cerebrospinální tekutině (CSF). U subjektů infikovaných HIV-1 léčených režimem injekce rilpivirinu plus injekce kabotegraviru byl medián poměru koncentrace rilpivirinu v CSF ke koncentracím v plasmě (n=16) 1,07 až 1,32 % (rozmezí: nekvantifikovatelné až 1,69 %). Konzistentně s terapeutickými koncentracemi rilpivirinu v CSF byla koncentrace RNA HIV-1 v CSF (n=16) < 50 kopií/ml u 100 % a < 2 kopie/ml u 15/16 (94 %) subjektů. Ve stejný okamžik byla koncentrace RNA HIV-1 v plasmě (n=18) < 50 kopií/ml u 100 % a < 2 kopie/ml u 12/18 (66,7 %) subjektů.

## Biotransformace

Experimenty *in vitro* ukazují, že rilpivirin primárně podstupuje oxidační metabolismus zprostředkovaný systémem cytochromu P450 (CYP) 3A.

## Eliminace

Průměrná hodnota zdánlivého biologického poločasu rilpivirinu po podání přípravku REKAMBYS je limitována rychlostí absorpce a byla odhadnuta na 13 – 28 týdnů.

Zdánlivá plazmatická clearance (CL/F) rilpivirinu byla odhadnuta na 5,08 l/hod.

Po jednorázovém perorálním podání <sup>14</sup>C-rilpivirinu lze v průměru 85 % radioaktivity zachytit ve stolici a 6,1 % v moči. Ve stolici představoval nezměněný rilpivirin v průměru 25 % podané dávky. V moči byla detekována pouze stopová množství nezměněného rilpivirinu (< 1 % dávky).

## Zvláštní skupiny pacientů

### *Pohlaví*

Mezi muži a ženami nebyly po intramuskulárním podání v expozici rilpivirinu pozorovány žádné klinicky relevantní rozdíly.

### *Rasa*

Po intramuskulárním podání nebyl žádný klinicky relevantní vliv rasy na expozici rilpivirinu pozorován.

### *BMI*

Po intramuskulárním podání nebyl žádný klinicky relevantní vliv BMI na expozici rilpivirinu pozorován.

### *Starší pacienti*

Po intramuskulárním podání nebyl žádný klinicky relevantní vliv věku na expozici rilpivirinu pozorován. Farmakokinetické údaje o rilpivirinu u subjektů > 65 let jsou omezené.

### *Porucha funkce ledvin*

Farmakokinetika rilpivirinu nebyla u pacientů s renální insuficiencí studována. Renální eliminace rilpivirinu je zanedbatelná. U pacientů s lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce ledvin není úprava dávky potřebná. U pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin nebo s onemocněním ledvin v terminálním stádiu se přípravek REKAMBYS musí používat opatrně, protože plazmatické koncentrace mohou být sekundárně k renální dysfunkci zvýšeny v důsledku narušené absorpce, distribuce a/nebo metabolizace léčiva zvýšeny. U pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin nebo s onemocněním ledvin v terminálním stádiu se kombinace přípravku REKAMBYS se silným inhibítorům CYP3A smí používat pouze pokud přínosy převáží nad riziky. Protože se rilpivirin silně váže na plazmatické proteiny, není pravděpodobné, že by se významně odstraňoval hemodialýzou nebo peritoneální dialýzou (viz bod 4.2).

### *Porucha funkce jater*

Rilpivirin se primárně metabolizuje a eliminuje v játrech. Ve studii porovnávající 8 pacientů s lehkou poruchou funkce jater (Child-Pughovo skóre A) s 8 odpovídajícími kontrolami a 8 pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater (Child-Pughovo skóre B) s 8 odpovídajícími kontrolami byla expozice perorálně podávanému rilpivirinu po opakovaných dávkách u pacientů s lehkou poruchou funkce jater o 47 % vyšší a u pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater byla vyšší o 5 %. Nicméně nelze vyloučit, že expozice farmakologicky aktivnímu, nenavázanému rilpivirinu je při středně těžké poruše funkce jater významně zvýšena. U pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater se úprava dávkování nenavrhuje, ale doporučuje se opatrnost. U pacientů s těžkou poruchou funkce jater



(Child-Pughovo skóre C) nebyl přípravek REKAMBYS studován. Proto se přípravek REKAMBYS u pacientů s těžkou poruchou funkce jater nedoporučuje (viz bod 4.2).

#### *Pacienti koinfikovaní HBV/HCV*

Analýza populační farmakokinetiky ukázala, že koinfekce virem hepatitidy B a/nebo C neměla po perorálním podání rilpivirinu na expozici rilpivirinu žádný klinicky relevantní vliv.

#### *Pediatřiční pacienti*

Farmakokinetika rilpivirinu u dětí a dospívajících ve věku < 18 let nebyla pro přípravek REKAMBYS stanovena.

### **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

Všechny studie byly provedeny s rilpivirinem k perorálnímu podání s výjimkou studií lokální snášenlivosti provedených s injekcemi přípravku REKAMBYS.

#### Toxicita při opakovaném podání

U hlodavců byla pozorována jaterní toxicita spojená s indukcí jaterních enzymů. U psů byly zaznamenány účinky podobné cholestáze.

#### Reprodukční toxikologické studie

Studie na zvířatech nepřinesly žádné důkazy relevantní embryonální nebo fetální toxicity nebo účinků na reprodukční funkci. U potkanů a králíků u perorálního rilpivirinu nebyla žádná teratogenita. Expozice při hladinách bez pozorovaných nežádoucích účinků (NOAEL) na embryo/plod u potkanů byly  $\geq 12$ krát a u králíků  $\geq 57$ krát vyšší než expozice u lidí při maximální doporučené dávce pro člověka 25 mg jednou denně u pacientů infikovaných HIV-1 nebo 600 mg nebo 900 mg jako intramuskulární injekce rilpivirinu ve formě dlouhodobě působící injekční suspenze.

#### Karcinogeneze a mutageneze

Perorálně podávaný rilpivirin byl hodnocen na karcinogenní potenciál podáním perorální sondou myším a potkanům po dobu až 104 týdnů. Při nejnižších dávkách testovaných ve studiích karcinogenity byly systémové expozice (na základě AUC) rilpivirinu  $\geq 17$ krát (myši) a  $\geq 2$ krát (potkani) vyšší než expozice u lidí při maximální doporučené dávce pro člověka 25 mg jednou denně u pacientů infikovaných HIV-1 nebo 600 mg nebo 900 mg jako intramuskulární injekce rilpivirinu ve formě dlouhodobě působící injekční suspenze. U potkanů nebyla pozorována žádná s léčivem související neoplasmata. U myši byl rilpivirin pozitivní na hepatocelulární neoplasmata jak u samic, tak u samců. Zjištěné hepatocelulární nálezy u myši mohou být specifické pro hlodavce.

Rilpivirin byl testován s negativním výsledkem za nepřítomnosti a přítomnosti metabolického aktivačního systému v *in vitro* Amesově stanovení reverzních mutací a v *in vitro* stanovení klastogenity myšního lymfomu. Rilpivirin v *in vitro* mikronukleárním testu u myši neindukoval poškození chromozomů.

#### Lokální tolerance přípravku REKAMBYS

Po dlouhodobém opakovaném i.m. podávání přípravku REKAMBYS psům a miniprasatům byl pozorován mírný, krátkodobý (tj. 1 až– 4 dny u miniprasat) erytém, přičemž v místě injekce byla při pitvě pozorována bílá depozita doprovázená otokem a změnou zabarvení drénujících lymfatických uzlin. Mikroskopické vyšetření prokázalo v místě vpichů infiltraci makrofágy a eozinofilní depozita. Odpověď v podobě infiltrace makrofágy byla rovněž zaznamenána v drénujících/regionálních lymfatických uzlinách. Tyto nálezy byly spíše považovány za reakci na depozitum než za projev lokálního podráždění.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

poloxamer 338  
monohydrát kyseliny citronové  
monohydrát glukosy  
monohydrát dihydrogenfosforečnanu sodného  
hydroxid sodný (k úpravě pH a k zajištění isotonicity)  
voda pro injekci

### **6.2 Inkompatibility**

Tento léčivý přípravek nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky nebo ředicími roztoky.

### **6.3 Doba použitelnosti**

3 roky

Chemická a fyzikální stabilita po otevření byla prokázána na dobu 6 hodin při teplotě 25 °C.

Jakmile se suspenze natáhne do injekční stříkačky, musí se injekce podat co nejdříve, nicméně v injekční stříkačce může zůstat až 2 hodiny. Pokud je doba 2 hodin překročena, léčivo, injekční stříkačka a jehla se musí zlikvidovat.

### **6.4 Zvláštní opatření pro uchování**

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C).  
Chraňte před mrazem.

Před podáním se injekční lahvička musí nechat ohřát na pokojovou teplotu (nepřekračovat teplotu 25 °C). Injekční lahvička může při teplotě místnosti zůstat v krabici po dobu až 6 hodin; nedávejte zpět do chladničky. Pokud se nepoužije během 6 hodin, musí se injekční lahvička zlikvidovat (viz bod 6.3).

### **6.5 Druh obalu a obsah balení**

Injekční lahvička ze skla třídy I.

#### 600mg balení

Jedno balení obsahuje jednu 4ml injekční lahvičku z čirého skla s butylovou elastomerovou zátkou a hliníkovým uzávěrem s plastovým odtrhacím víčkem, 1 injekční stříkačku (odstupňování po 0,2 mm), 1 adaptér na injekční lahvičku a jednu injekční jehlu (23 G, délka 1½ palce (38,1 mm)).

#### 900mg balení

Jedno balení obsahuje jednu 4ml injekční lahvičku z čirého skla s butylovou elastomerovou zátkou a hliníkovým uzávěrem s plastovým odtrhacím víčkem, 1 injekční stříkačku (kalibrace po 0,2 mm), 1 adaptér na injekční lahvičku a jednu injekční jehlu (23 G, délka 1½ palce (38,1 mm)).

### **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním**

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

Úplný návod k použití a přípravku REKAMBYS a k zacházení s ním je uveden v příbalové informaci (viz Návod k použití).

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Janssen-Cilag International NV  
Turnhoutseweg 30  
B-2340 Beerse  
Belgie

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO / REGISTRAČNÍ ČÍSLA**

600 mg: EU/1/20/1482/001  
900 mg: EU/1/20/1482/002

## **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 17. prosinec 2020

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

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

## **PŘÍLOHA II**

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

## A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce odpovědného/výrobců odpovědných za propouštění šarží

Janssen Pharmaceutica NV  
Turnhoutseweg 30  
B-2340 Beerse  
Belgie

## B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

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

## C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

- **Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)**

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

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

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

- **Plán řízení rizik (RMP)**

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

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

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

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

Popis	Termín splnění
Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) provede prospektivní kohortovou studii (studii COMBINE-2), aby se shromáždily údaje od pacientů k vyhodnocení klinické účinnosti, adherence, setrvání a míry vysazení po zahájení režimu dlouhodobě působícího kabotegraviru a rilpivirinu. Tato studie bude rovněž sledovat rezistenci a odpověď na následující antiretrovirové režimy u pacientů, kteří přejdou z režimu dlouhodobě působícího kabotegraviru a rilpivirinu na jiný režim. MAH bude každoročně předkládat průběžné výsledky studie a konečné výsledky studie předloží do září roku 2026.	Září 2026

<p>MAH provede pětiletou studii spotřeby léčiva v reálných podmínkách (Drug Utilisation Study-DUS). Tato observační kohortová studie se zaměří na lepší pochopení populace pacientů léčených režimy zahrnujícími dlouhodobě působící injekce kabotegraviru a/nebo dlouhodobě působící injekce rilpivirinu v běžné klinické praxi. Tato studie bude hodnotit vzorce používání, adherenci a poregistrační klinickou účinnost těchto režimů a monitorovat rezistenci u virologických selhání, u kterých budou k dispozici údaje o testování rezistence. MAH bude každoročně předkládat průběžné výsledky studie a konečné výsledky DUS předloží do září roku 2026.</p>	<p>Září 2026</p>
---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	------------------

**PŘÍLOHA III**  
**OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE**

## **A. OZNAČENÍ NA OBALU**



## ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

**KRABIČKA – 600 mg**

### 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

REKAMBYS 600 mg injekční suspenze s prodlouženým uvolňováním  
rilpivirinum

### 2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna injekční lahvička obsahuje rilpivirinum 600 mg.

### 3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: poloxamer 338, monohydrát kyseliny citronové, monohydrát glukosy, monohydrát dihydrogenfosforečnanu sodného, hydroxid sodný (k úpravě pH a k zajištění izotonicity), voda pro injekci

### 4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Injekční suspenze s prodlouženým uvolňováním

Obsah:

1 injekční lahvička

1 adaptér na injekční lahvičku

1 injekční stříkačka

1 injekční jehla

2 ml

### 5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Intramuskulární podání.

Otevřít zde

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

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

### 7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

**8. POUŽITELNOST**

EXP

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

Uchovávejte při teplotě 2 °C – 8 °C. Chraňte před mrazem.

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ****11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Janssen-Cilag International NV  
Turnhoutseweg 30  
B-2340 Beerse  
Belgie

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/20/1482/001

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ****15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU****17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

PC  
SN  
NN

**ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA PODKLADOVÉ KARTĚ (V KRABÍČCE) – 600 mg**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

REKAMBYS 600 mg injekční suspenze s prodlouženým uvolňováním  
rilpivirinum

**2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK**

**3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**

**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

2 ml

**5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Intramuskulární podání.

Před přípravou přípravku REKAMBYS si přečtěte návod k použití.

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

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

**8. POUŽITELNOST**

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

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

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

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/20/1482/001

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

**15. NÁVOD K POUŽITÍ**

**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU**

**INJEKČNÍ LAHVIČKA – 600 mg**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

REKAMBYS 600 mg  
rilpivirinum  
i.m.

**2. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

**3. POUŽITELNOST**

EXP

**4. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET**

2 ml

**6. JINÉ**

## ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

**KRABIČKA – 900 mg**

### 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

REKAMBYS 900 mg injekční suspenze s prodlouženým uvolňováním  
rilpivirinum

### 2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna injekční lahvička obsahuje rilpivirinum 900 mg.

### 3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: poloxamer 338, monohydrát kyseliny citronové, monohydrát glukosy, monohydrát dihydrogenfosforečnanu sodného, hydroxid sodný (k úpravě pH a k zajištění izotonicity), voda pro injekci

### 4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

**Injekční suspenze s prodlouženým uvolňováním**

Obsah:

1 injekční lahvička

1 adaptér na injekční lahvičku

1 injekční stříkačka

1 injekční jehla

3 ml

### 5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Intramuskulární podání.

Otevřít zde

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

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

### 7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

**8. POUŽITELNOST**

EXP

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

Uchovávejte při teplotě 2 °C – 8 °C. Chraňte před mrazem.

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ****11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Janssen-Cilag International NV  
Turnhoutseweg 30  
B-2340 Beerse  
Belgie

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/20/1482/002

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ****15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU****17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

PC  
SN  
NN

**ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA PODKLADOVÉ KARTĚ (V KRABÍČCE) – 900 mg**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

REKAMBYS 900 mg injekční suspenze s prodlouženým uvolňováním  
rilpivirinum

**2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK**

**3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**

**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

3 ml

**5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Intramuskulární podání.

Před přípravou přípravku REKAMBYS si přečtěte návod k použití.

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

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

**8. POUŽITELNOST**

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

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

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

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/20/1482/002



**13. ČÍSLO ŠARŽE**

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

**15. NÁVOD K POUŽITÍ**

**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU**

**INJEKČNÍ LAHVIČKA – 900 mg**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

REKAMBYS 900 mg  
rilpivirinum  
i.m.

**2. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

**3. POUŽITELNOST**

EXP

**4. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET**

3 ml

**6. JINÉ**

## **B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE**

**Příbalová informace: informace pro pacienta**  
**REKAMBYS 600 mg injekční suspenze s prodlouženým uvolňováním**  
rilpivirinum

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

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

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

**Co naleznete v této příbalové informaci**

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

**1. Co je přípravek REKAMBYS a k čemu se používá**

Přípravek REKAMBYS obsahuje jako léčivou látku rilpivirin. Je to lék ze skupiny léků nazývaných nenukleosidové inhibitory reverzní transkriptázy (NNRTI), jež se používají k léčbě infekce vyvolané virem lidské imunodeficiency typu 1 (HIV-1).

Přípravek REKAMBYS působí tak, že spolu s dalšími léky proti HIV blokuje schopnost viru vytvářet si další kopie. Injekce přípravku REKAMBYS infekci HIV nevyléčí, ale pomáhají snižovat množství HIV ve Vašem těle a držet je na nízké hladině. Tím se zabraňuje poškození imunitního systému a rozvoji infekcí a nemocí souvisejících s AIDS.

Přípravek REKAMBYS se vždy podává s dalším lékem proti HIV nazývaným injekce kabotegraviru. Používají se společně u dospělých ve věku 18 let a starších, jejichž infekce HIV-1 je již pod kontrolou.

**2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek REKAMBYS používat**

**Přípravek REKAMBYS nepoužívejte**, jestliže jste alergický(á) na rilpivirin nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).

**Přípravek REKAMBYS nepoužívejte, pokud používáte některé z následujících léků**, protože ty mohou ovlivnit způsob, jakým přípravek REKAMBYS nebo ten druhý lék působí:

- karbamazepin, oxkarbazepin, fenobarbital, fenytoin (léky k léčbě epilepsie a prevenci záchvatů křečí)
- rifabutin, rifampicin, rifapentin (léky k léčbě určitých bakteriálních infekcí, jako je tuberkulóza)
- dexamethason (kortikosteroid používaný u řady stavů, jako jsou záněty a alergické reakce) jako léčebná kúra podávaný ústy nebo injekcí
- přípravky obsahující třezalku tečkovanou (*Hypericum perforatum*, rostlinný lék používaný na depresi).

Pokud některý z výše uvedených léků užíváte, zeptejte se svého lékaře na alternativní možnosti.

### **Upozornění a opatření**

Před použitím přípravku REKAMBYS se poradte se svým lékařem nebo lékárníkem.

Přípravek REKAMBYS infekci HIV nevyлéčí. Je součástí léčby určené ke snížení množství viru v krvi.

### **Svého lékaře informujte o své situaci**

Projděte si následující body a pokud se Vás některý z nich týká, řekněte to svému lékaři.

- Musíte se dostavit na všechny návštěvy plánované k podání injekcí, žádnou návštěvu nevynechávejte, pro úspěšnou léčbu je to velmi důležité. Pokud se na plánovanou návštěvu dostavit nemůžete, co nejdříve informujte svého lékaře.
- Informujte svého lékaře, pokud jste někdy měl(a) **problémy s játry**, včetně hepatitidy (zánětu jater) B nebo hepatitidy C, nebo **problémy s ledvinami**. Váš lékař může zkontrolovat, jak dobře Vaše játra nebo ledviny fungují, aby mohl rozhodnout, zda můžete přípravek REKAMBYS používat. Ohledně poškození jater viz „Méně časté nežádoucí účinky“ v bodě 4 této příbalové informace.
- Svého lékaře ihned informujte, pokud zaznamenáte některý z **příznaků infekce** (například horečku, zimnici, pocení). U některých pacientů s HIV se brzy po zahájení léčby HIV může objevit zánět z předchozích infekcí. Má se za to, že tyto příznaky jsou následkem zlepšení imunitní odpovědi těla, což mu umožňuje bojovat s infekcemi, které byly předtím přítomny, ale nevyvolávaly žádné zjevné příznaky.
- Svého lékaře rovněž ihned informujte, pokud zaznamenáte příznaky jako je svalová slabost, slabost začínající v rukou a nohou a postupující směrem k trupu, bušení srdce, třes a hyperaktivita. To proto, že se po nasazení léků k léčbě infekce HIV mohou také objevit autoimunitní onemocnění (stavy, při kterých imunitní systém chybně napadá zdravé tělesné tkáně). Autoimunitní onemocnění se mohou objevit mnoho měsíců po zahájení léčby.
- Svého lékaře informujte, pokud užíváte jakékoli léky, o nichž Vám bylo řečeno, že mohou vyvolat život ohrožující nepravidelný srdeční tep (torsade de pointes).

### **Reakce na injekce**

U některých lidí se během několika minut po injekci rilpivirinu objevily příznaky postinjekční reakce. Většina příznaků během několika minut po injekci vymizela. Příznaky postinjekční reakce mohou zahrnovat: dýchací obtíže, křeče v břiše, vyrážku, pocení, necitlivost v ústech, pocit úzkosti, pocit tepla, pocit točení hlavy nebo pocit na omdlení, změny tlaku krve a bolest (např. zad a na hrudi). Pokud po podání injekce tyto příznaky pocítíte, sdělte to svému zdravotnickému pracovníkovi.

### **Pravidelné návštěvy jsou důležité**

Je důležité, abyste **přišel(přišla) na plánovanou návštěvu** k podání přípravku REKAMBYS, aby byla infekce HIV pod kontrolou a aby se zabránilo zhoršování Vaší nemoci. Žádné návštěvy nevynechávejte, je to velmi důležité pro úspěšnost Vaší léčby. Pokud na plánovanou návštěvu nemůžete přijít, co nejdříve informujte svého lékaře. Pokud uvažujete o ukončení léčby, poradte se se svým lékařem. Pokud injekce přípravku REKAMBYS budete dostávat pozdě nebo pokud přípravek REKAMBYS vysadíte, bude nutné, aby jste užíval(a) jiné léky k léčbě infekce HIV a ke snížení rizika, že se virus stane rezistentním (odolným), protože hladiny léčiva budou příliš nízké na léčbu infekce HIV.

### **Děti a dospívající**

Přípravek REKAMBYS není určen k použití u dětí a dospívajících mladších 18 let věku, protože u těchto pacientů nebyl studován.

### **Další léčivé přípravky a přípravek REKAMBYS**

Informujte svého poskytovatele zdravotní péče o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat. Některé léky mohou ovlivňovat hladiny přípravku REKAMBYS v krvi, pokud je budete užívat během léčby přípravkem REKAMBYS, nebo může mít přípravek REKAMBYS vliv na to, jak dobře budou tyto jiné léky účinkovat.

**Přípravek REKAMBYS nesmí být podáván s některými dalšími léky (viz „Přípravek REKAMBYS nepoužívejte“ v bodě 2).**

**Účinky přípravku REKAMBYS nebo jiných léků se mohou změnit, pokud je přípravek REKAMBYS podáván spolu s některým z následujících léčiv:**

- klarithromycin, erythromycin (antibiotika)
- methadon (používá se k léčbě abstinenčních příznaků a závislosti)

Pokud některý z výše uvedených léků užíváte, zeptejte se svého lékaře na alternativní možnosti.

### **Těhotenství a kojení**

Svého lékaře ihned informujte, pokud jste těhotná nebo otěhotnění plánujete. Váš lékař zváží přínosy a rizika používání přípravku REKAMBYS pro Vás a Vaše dítě během těhotenství. Pokud plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem předem, protože rilpivirin může po poslední injekci přípravku REKAMBYS v těle zůstat až 4 roky.

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

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

### **Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů**

U některých pacientů se během léčby přípravkem REKAMBYS může objevit pocit únavy, točení hlavy nebo malátnosti. Pokud některý z těchto nežádoucích účinků máte, neřidte ani neobsluhujte stroje.

### **Důležité informace o některých složkách přípravku REKAMBYS**

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné 2ml injekci, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

## **3. Jak se přípravek REKAMBYS podává**

Přípravek REKAMBYS Vám podá zdravotní sestra nebo lékař injekcí do hýžd'ového svalu (*nitrosvalová neboli i.m. injekce*).

Injekce Vám bude podána **buď jako jedna injekce jednou každý měsíc nebo jednou každé 2 měsíce**, spolu s kabotegravirem také podávaným injekčně. Jak často Vám bude lék podáván Vám vysvětlí lékař.

**Při zahájení léčby přípravkem REKAMBYS** se Vy a Váš lékař můžete rozhodnout, že léčbu zahájíte každodenní léčbou jednou 25mg tabletou rilpivirinu užívanou s jídlem a jednou 30mg tabletou kabotegraviru po dobu jednoho měsíce před prvním podáním injekce přípravku REKAMBYS. Nazývá se to **zaváděcí období** – užívání tablet před tím, než dostanete injekce přípravku REKAMBYS a kabotegraviru, umožní lékaři otestovat, jak dobře se tyto léky pro Vás hodí.

Další možností je, že se Vy a Váš lékař můžete rozhodnout zahájit léčbu přímo injekcemi přípravku REKAMBYS.

Pokud Vám bude přípravek REKAMBYS podáván každý měsíc, bude léčba probíhat následovně:

	Kdy	
Lék	První injekce	Od druhé injekce dál, každý měsíc
Rilpivirin	jedna injekce 900 mg	600 mg injekčně každý měsíc
Kabotegravir	jedna injekce 600 mg	400 mg injekčně každý měsíc

Pokud Vám bude přípravek REKAMBYS podáván každé 2 měsíce, bude léčba probíhat následovně:

Lék	Kdy	
	První a druhá injekce, s odstupem jednoho měsíce	Od třetí injekce dál, každé 2 měsíce
Rilpivirin	jedna injekce 900 mg	900 mg injekčně, každé 2 měsíce
Kabotegravir	jedna injekce 600 mg	600 mg injekčně, každé 2 měsíce

#### **Jestliže injekci přípravku REKAMBYS vynecháte**

Je důležité, abyste uskutečňoval(a) plánované návštěvy k podání injekce. Pokud návštěvu vynecháte, ihned se obraťte na svého lékaře, abyste si sjednal(a) novou návštěvu.

**Porad'te se se svým lékařem**, pokud máte za to, že nebudete schopen(schopna) dostat injekci přípravku REKAMBYS v obvyklou dobu. Lékař Vám může doporučit, abyste místo toho užíval(a) tablety, dokud opět nebudete schopen(schopna) dostávat injekce přípravku REKAMBYS.

#### **Pokud je Vám podáno příliš mnoho přípravku REKAMBYS**

Tento lék Vám bude podávat lékař nebo zdravotní sestra, takže není pravděpodobné, že Vám jej bude podáno příliš mnoho. Pokud máte obavy, porad'te se svým lékařem nebo zdravotní sestrou.

#### **Bez pokynu lékaře neukončujte léčbu přípravkem REKAMBYS.**

Přípravek REKAMBYS používejte tak dlouho, jak Vám doporučil lékař. Nepřestávejte, dokud Vám to nedoporučí Váš lékař.

Nízké hladiny rilpivirinu (léčivá látka přípravku REKAMBYS) mohou ve Vašem těle přetrvávat až 4 roky po ukončení léčby. Nicméně po poslední injekci přípravku REKAMBYS nebudou přetrvávající nízké hladiny rilpivirinu proti viru dostatečně účinné, a ten se pak může stát rezistentním. K tomu, aby infekce HIV-1 byla nadále pod kontrolou a aby se virus nestal rezistentním, musíte v době, na kterou byla naplánována další injekce přípravku REKAMBYS, zahájit jinou léčbu HIV.

## **4. Možné nežádoucí účinky**

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

Následuje seznam nežádoucích účinků, které byly hlášeny při používání přípravku REKAMBYS s injekcemi kabotegraviru.

Velmi časté nežádoucí účinky (postihují nejméně 1 z 10 osob)

- bolest hlavy
- reakce v místě aplikace injekce – byly obvykle mírné až středně závažné a časem jich ubývalo. Příznaky mohou zahrnovat:
  - velmi časté: bolesti a nepříjemné pocity, zatvrdlá hmota nebo bulka
  - časté: zarudnutí, svědění, otok, teplo nebo modřiny (které mohou zahrnovat změnu barvy kůže nebo hromadění krve pod kůží).
  - méně časté: necitlivost, drobné krvácení, absces (nahromadění hnisu) nebo flegmóna (teplo, otok nebo zarudnutí).
- pocit horka/horečka, které se mohou vyskytnout během prvního týdne po podání injekce.

Časté nežádoucí účinky (postihují méně než 1 z 10 osob)

- deprese
- úzkost
- abnormální sny
- nespavost
- závratě

- pocit na zvracení
- zvracení
- bolesti břicha
- nadýmání
- průjem
- vyrážka
- bolest svalů
- únava
- pocit slabosti
- malátnost
- zvýšení tělesné hmotnosti

Méně časté nežádoucí účinky (postihují méně než 1 ze 100 osob)

- spavost
- pocit točení hlavy, během nebo po injekci. Může to vést k mdlobám.
- poškození jater (známky mohou zahrnovat zežloutnutí kůže a bělma očí, ztrátu chuti k jídlu, svědění, citlivost břicha, světle zbarvenou stolicí nebo neobvykle tmavou moč).
- změny krevních jaterních testů
- zvýšení hladiny *bilirubinu* (látko vznikající v játrech) v krvi.

Další nežádoucí účinky

- silné bolesti břicha způsobené zánětem slinivky břišní (*pankreatitida*).

Následující nežádoucí účinky, které se mohou objevit po rilpivirinu v tabletách, se mohou objevit rovněž po injekcích přípravku REKAMBYS:

Velmi časté nežádoucí účinky (postihují nejméně 1 z 10 osob)

- zvýšení hladin cholesterolu a/nebo pankreatické amylázy v krvi

Časté nežádoucí účinky (postihují méně než 1 z 10 osob)

- snížení chuti k jídlu
- poruchy spánku
- depresivní nálada
- nepříjemné pocity v břiše
- sucho v ústech
- nízké počty bílých krvinek a/nebo krevních destiček, pokles koncentrace hemoglobinu v krvi, zvýšení hladin triacylglycerolů a/nebo lipázy v krvi

Méně časté nežádoucí účinky (postihují méně než 1 ze 100 osob)

- známky nebo příznaky zánětu nebo infekce, například horečka, zimnice, pocení (*syndrom imunitní reaktivace, další podobnosti jsou uvedeny v bodě 2*)

### Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v **Dodatku V**. Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

## 5. Jak přípravek REKAMBYS uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

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



Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C). Chraňte před mrazem.

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

## 6. Obsah balení a další informace

### Co přípravek REKAMBYS obsahuje

- Léčivou látkou je rilpivirinum. Jedna 2ml injekční lahvička obsahuje rilpivirinum 600 mg.
- Pomocnými látkami jsou poloxamer 338, monohydrát kyseliny citronové, monohydrát glukosy, monohydrát dihydrogenfosforečnanu sodného, hydroxid sodný (k úpravě pH a k zajištění izotonicity), voda pro injekci.

### Jak přípravek REKAMBYS vypadá a co obsahuje toto balení

Injekční suspenze s prodlouženým uvolňováním. Přípravek REKAMBYS je k dispozici ve skleněné injekční lahvičce. Balení rovněž obsahuje 1 injekční stříkačku, 1 adaptér na injekční lahvičku a 1 injekční jehlu.

### Držitel rozhodnutí o registraci

Janssen-Cilag International NV  
Turnhoutseweg 30  
B-2340 Beerse  
Belgie

### Výrobce

Janssen Pharmaceutica NV  
Turnhoutseweg 30  
B-2340 Beerse  
Belgie

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

#### **België/Belgique/Belgien**

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

#### **Lietuva**

UAB "JOHNSON & JOHNSON"  
Tel: +370 5 278 68 88  
lt@its.jnj.com

#### **България**

„Джонсън & Джонсън България“ ЕООД  
Тел.: +359 2 489 94 00  
jjsafety@its.jnj.com

#### **Luxembourg/Luxemburg**

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

#### **Česká republika**

Janssen-Cilag s.r.o.  
Tel: +420 227 012 227

#### **Magyarország**

Janssen-Cilag Kft.  
Tel.: +36 1 884 2858  
janssenhu@its.jnj.com

#### **Danmark**

Janssen-Cilag A/S  
Tlf: +45 4594 8282  
jacdk@its.jnj.com

#### **Malta**

AM MANGION LTD.  
Tel: +356 2397 6000

**Deutschland**

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

**Eesti**

UAB "JOHNSON & JOHNSON" Eesti filiaal  
Tel: +372 617 7410  
ee@its.jnj.com

**Ελλάδα**

Janssen-Cilag Φαρμακευτική Α.Ε.Β.Ε.  
Τηλ: +30 210 80 90 000

**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**

Johnson & Johnson S.E. d.o.o.  
Tel: +385 1 6610 700  
jjsafety@JNJCR.JNJ.com

**Ireland**

Janssen Sciences Ireland UC  
Tel: 1 800 709 122  
medinfo@its.jnj.com

**Ísland**

Janssen-Cilag AB  
c/o Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000  
janssen@vistor.is

**Italia**

ViiV Healthcare S.r.l  
Tel: + 39 045 7741600

**Κύπρος**

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ  
Τηλ: +357 22 207 700

**Latvija**

UAB "JOHNSON & JOHNSON" filiāle Latvijā  
Tel: +371 678 93561  
lv@its.jnj.com

**Nederland**

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

**Norge**

Janssen-Cilag AS  
Tlf: +47 24 12 65 00  
jacno@its.jnj.com

**Österreich**

Janssen-Cilag Pharma GmbH  
Tel: +43 1 610 300

**Polska**

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 237 60 00

**Portugal**

VIIVHIV HEALTHCARE, UNIPESSOAL,  
LDA  
Tel: + 351 21 094 08 01  
vii.v.fi.pt@vii.vhealthcare.com

**România**

Johnson & Johnson România SRL  
Tel: +40 21 207 1800

**Slovenija**

Johnson & Johnson d.o.o.  
Tel: +386 1 401 18 00  
Janssen\_safety\_slo@its.jnj.com

**Slovenská republika**

Johnson & Johnson s.r.o.  
Tel: +421 232 408 400

**Suomi/Finland**

Janssen-Cilag Oy  
Puh/Tel: +358 207 531 300  
jacfi@its.jnj.com

**Sverige**

Janssen-Cilag AB  
Tfn: +46 8 626 50 00  
jacse@its.jnj.com

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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

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

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

Následující informace jsou určeny pouze pro zdravotnické pracovníky a ti je musí číst ve spojení s úplnými informacemi k předepisování přípravku (souhrnem údajů o přípravku).

Návod k použití přípravku REKAMBYS (2ml injekce):

## Přehled

Kompletní dávka vyžaduje podání dvou injekcí:

2 ml kabotegraviru a 2 ml rilpivirinu.

Kabotegravir a rilpivirin jsou podávány ve formě suspenze, které nepotřebují další ředění ani rekonstituci. Kroky přípravy obou léků jsou stejné.

Kabotegravir a rilpivirin jsou určeny pouze k intramuskulárnímu podání. Obě injekce se musí podat do gluteální oblasti. Pořadí podání není důležité.

**Poznámka:** Doporučuje se podání do ventrogluteální oblasti.

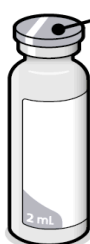


## Informace o uchování

• Uchovávejte v chladničce při teplotě 2 °C – 8 °C.

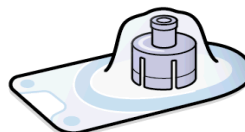
**Chraňte před mrazem.**

### Injekční lahvička s rilpivirinem

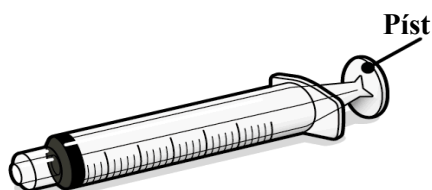


Víčko injekční lahvičky  
(pod ním je pryžová  
zátka)

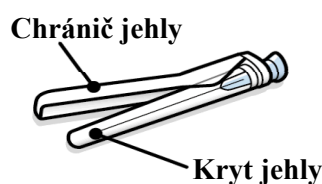
### Adaptér na injekční lahvičku



### Injekční stříkačka



### Injekční jehla



## Vaše balení obsahuje

- 1 injekční lahvičku s rilpivirinem
- 1 adaptér na injekční lahvičku
- 1 injekční stříkačku
- 1 injekční jehlu (23 G, délka 1½ palce (38,1 mm))  
Zvolte odpovídající délku jehly na základě odborného úsudku a s přihlédnutím k pacientově konstituci.

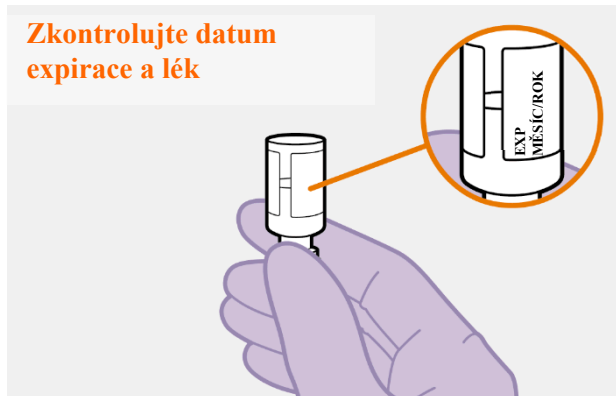
## Rovněž budete potřebovat

- Nesterilní rukavice
  - 2 tampóny napuštěné alkoholem
  - 2 čtverečky gázy
  - Vhodnou nádobu na ostré předměty
  - 1 balení se 2 ml kabotegraviru
- Dříve než začnete, se přesvědčte, že balení kabotegraviru máte u sebe.

## Příprava

### 1. Injekční lahvičku zkontrolujte

Zkontrolujte datum expirace a lék



- Zkontrolujte datum expirace, zda není prošlé.
- Ihned zkontrolujte injekční lahvičku. Pokud vidíte cizorodé částice, přípravek nepoužívejte.

**!** **Nepoužívejte** přípravek po uplynutí data expirace.

### 2. Počkejte 15 minut



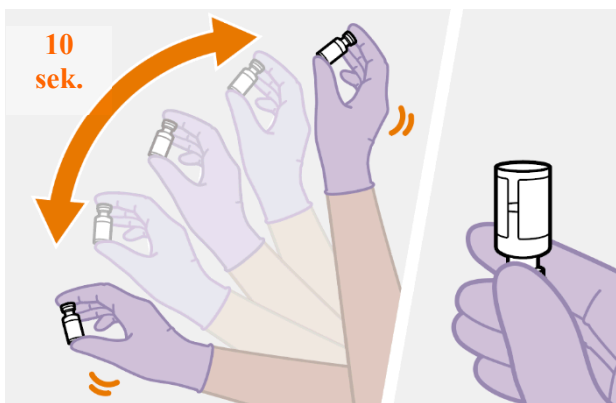
Počkejte 15 minut



- Před podáním injekce vyčkejte nejméně 15 minut, než budete připraven(a) podat injekci, aby se přípravek ohřál na pokojovou teplotu.

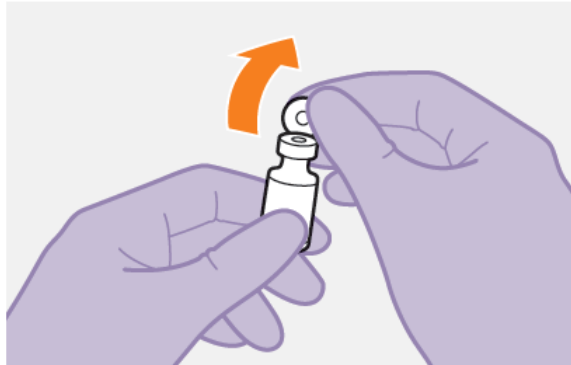
### 3. Intenzivně protřepejte

10 sek.



- Injekční lahvičku pevně držte a celých 10 sekund jí intenzivně třepejte, jak je ukázáno na obrázku.
- Injekční lahvičku obraťte dnem vzhůru a suspenzi zkontrolujte. Má mít homogenní vzhled. Pokud suspenze není homogenní, injekční lahvičku protřepejte znovu.
- Je také normální, že jsou vidět malé bubliny.

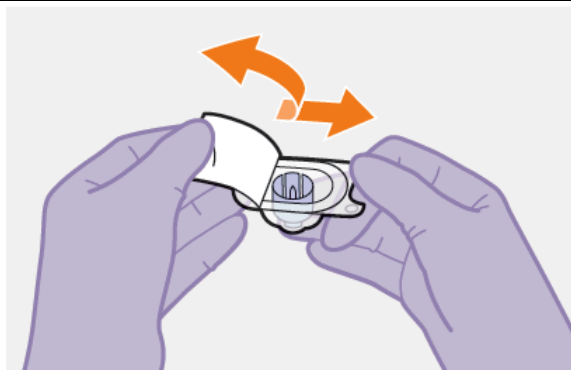
#### 4. Z injekční lahvičky sejměte víčko



- Z injekční lahvičky sejměte víčko.
- Pryžovou zátku otřete tampónem napuštěným alkoholem.

**Zamezte** tomu, aby se po otření pryžová zátka dostala s něčím do styku.

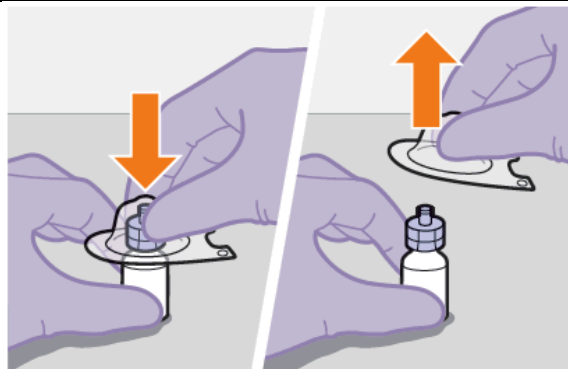
#### 5. Otevřete obal adaptéru na injekční lahvičku



- Z obalu adaptéru na injekční lahvičku sloupněte papírový kryt.

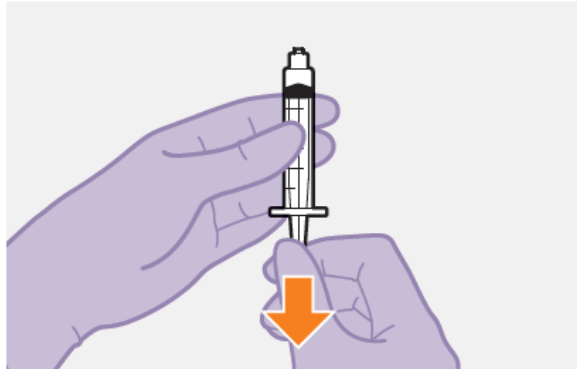
**Poznámka:** Adaptér ponechejte do dalšího kroku v obalu.

#### 6. Nasad'te adaptér na injekční lahvičku



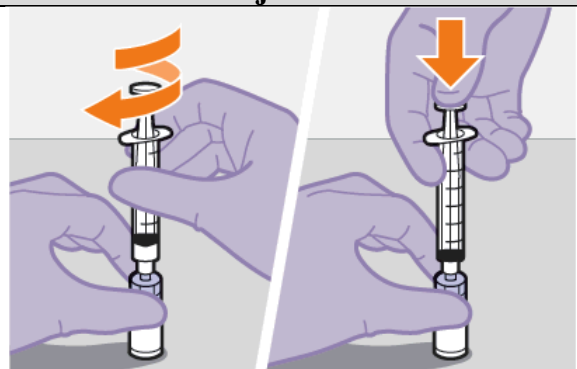
- Adaptér na injekční lahvičku nasad'te na injekční lahvičku zatlačením pomocí obalu, jak je ukázáno. Adaptér na injekční lahvičku musí na své místo pevně zapadnout.
- Až budete připraven(a), obal adaptéru na injekční lahvičku sejměte, jak je ukázáno.

## 7. Připravte injekční stříkačku



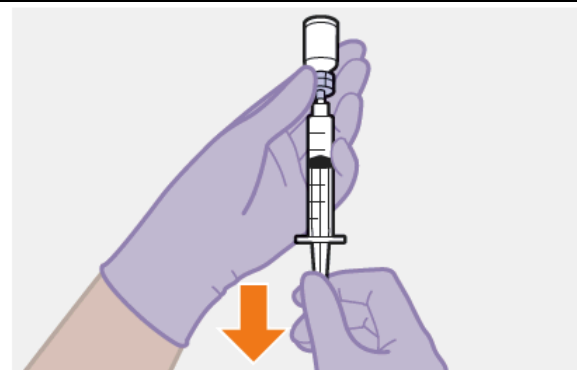
- Injekční stříkačku vyjměte z obalu.
- Do injekční stříkačky natáhněte 1 ml vzduchu. To později usnadní natažení tekutiny.

## 8. Nasad'te injekční stříkačku



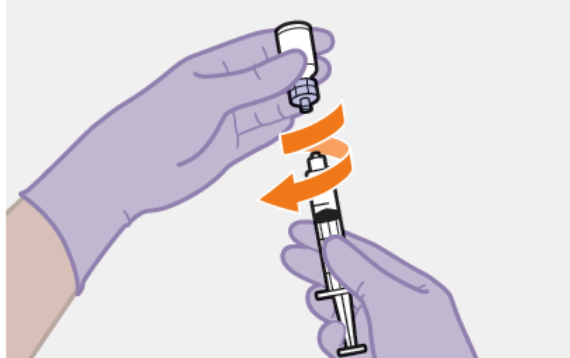
- Adaptér na injekční lahvičku a injekční lahvičku pevně držte, jak je ukázáno.
- Injekční stříkačku pevně našroubujte na adaptér na injekční lahvičku.
- Píst zatlačte až dolů, aby se do injekční lahvičky natlačil vzduch.

## 9. Pomalu natáhněte dávku



- Injekční stříkačku s injekční lahvičkou otočte a pomalu do injekční stříkačky natahujte co největší množství tekutiny. Tekutiny může být více, než je velikost dávky.

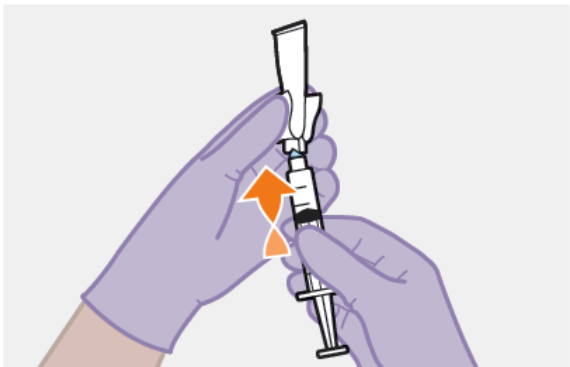
## 10. Injekční stříkačku odšroubujte



- Injekční stříkačku odšroubujte z adaptéru na injekční lahvičku, přičemž adaptér na injekční lahvičku držte tak, jak je ukázáno.

**Poznámka:** Injekční stříkačku držte svisle, aby se zamezilo úniku tekutiny. Zkontrolujte, zda má suspenze homogenní vzhled a zda je mléčně bílá.

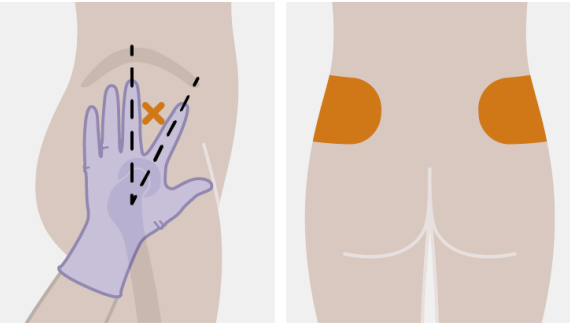
## 11. Nasad'te jehlu



- Z jehly částečně stáhněte obal, aby se odhalila báze jehly.
- Držte injekční stříkačku svisle a točivým pohybem injekční stříkačku pevně nasad'te na jehlu.
- Obal z jehly odstraňte.

## Injekce

### 12. Připravte místo podání injekce



Ventrogluteální

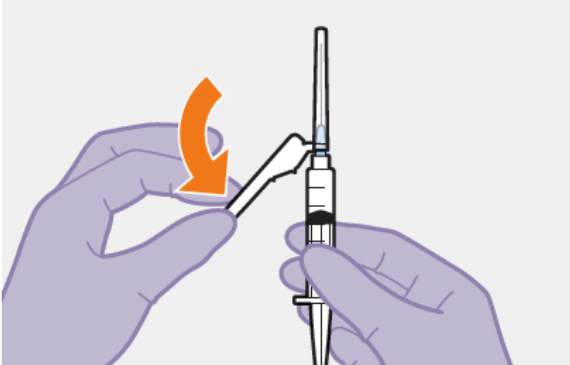
Dorzogluteální

Injekce se musí podávat do gluteálních oblastí. Místa k podání injekce vyberte z následujících oblastí:

- Ventrogluteální (doporučuje se)
- Dorzogluteální (horní vnější kvadrant)

**Poznámka:** Pouze k intramuskulárnímu podání do gluteálního svalu.  
**Neinjikujte** intravenózně.

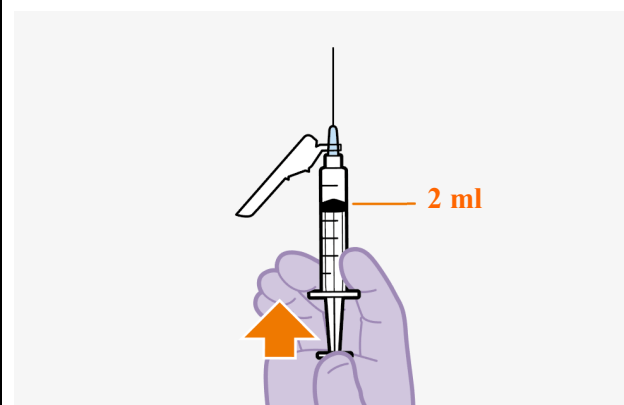
### 13. Odstraňte krytku



- Odklopte chránič jehly směrem od jehly.
- Stáhněte krytku z injekční jehly.



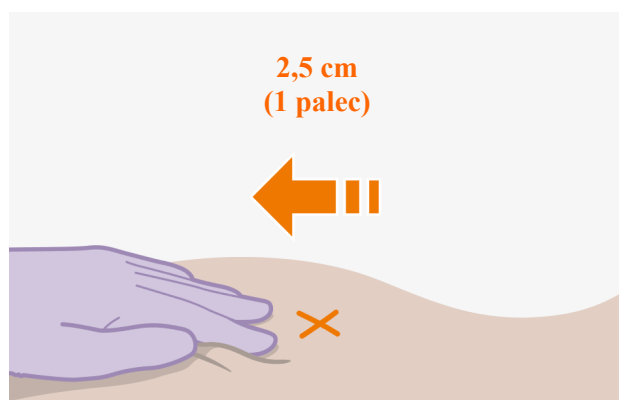
## 14. Odstraňte přebytečnou tekutinu



- Injekční stříkačku držte jehlou nahoru. Stlačte píst na rysku 2 ml, aby se odstranila přebytečná tekutina a všechny vzduchové bubliny.

**Poznámka:** Místo podání injekce očistěte tampónem napuštěným alkoholem. Než budete pokračovat, nechte kůži uschnout na vzduchu.

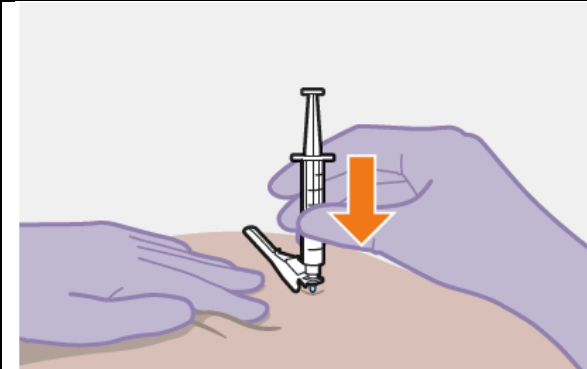
## 15. Napněte kůži



K minimalizaci úniku léčiva z místa podání injekce použijte injekční *z-track* techniku (pohybem ve tvaru písmene Z).

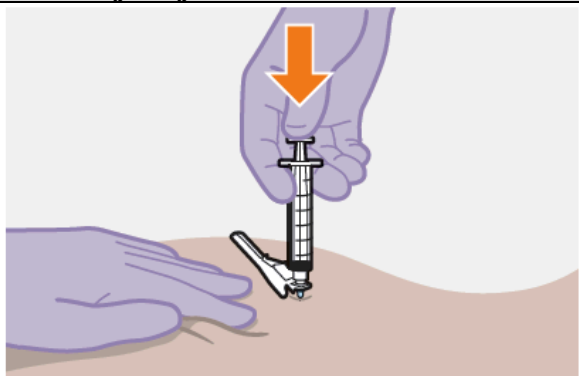
- Kůži pokrývající místo podání injekce silně stáhněte, posuňte ji asi o 2,5 cm (1 palec).
- V této poloze ji držte k podání injekce.

## 16. Zapíchněte jehlu



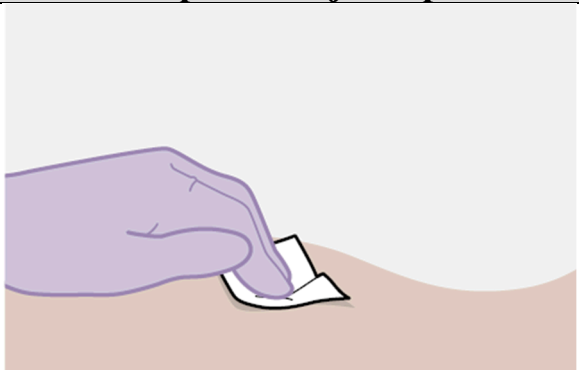
- Jehlu zapíchněte celou nebo tak hluboko, aby dosáhla svalů.

## 17. Injikujte dávku



- Zatímco budete kůži stále držet napnutou, pomalu stlačte píst až dolů.
- Ujistěte se, že je injekční stříkačka prázdná.
- Vytáhněte jehlu a napnutou kůži ihned uvolněte.

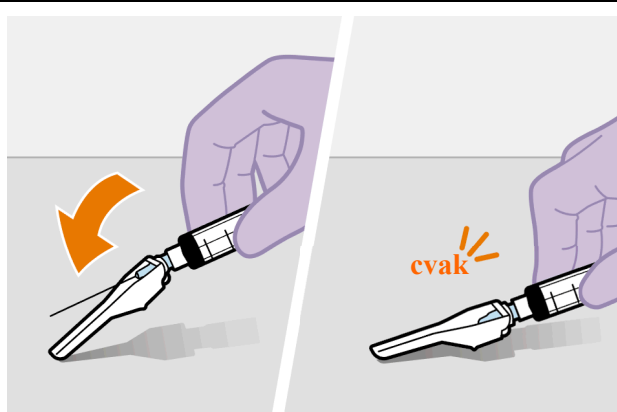
## 18. Místo podání injekce prohlédněte



- S použitím gázy na místo injekce zatlačte.
- Pokud dojde ke krvácení, lze použít malý obvaz.

**Místo **nemasírujte.****

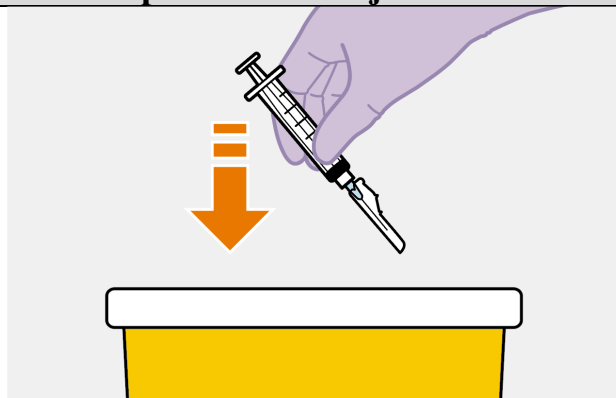
## 19. Zabezpečte jehlu



- Chránič jehly sklopte na jehlu.
- Chránič jehly uzamkněte pomocí jemného tlaku proti pevnému povrchu.
- Chránič jehly při uzamčení cvakne.

## Po aplikaci

### 20. Bezpečně zlikvidujte



- Použité jehly, injekční stříkačky, injekční lahvičky a adaptéry na injekční lahvičky zlikvidujte podle místních zdravotních a bezpečnostních zákonů.

### Opakujte k podání druhého léčiva



Pokud jste ještě neaplikoval(a) obě léčiva, použijte kroky k přípravě a injekci kabotegraviru, který má svůj vlastní návod k použití.

## Otázky a odpovědi

### 1. Jak dlouho může přípravek být mimo chladničku?

Nejlepší je lék injikovat, jakmile dosáhne pokojové teploty. Injekční lahvička však může být ponechána v krabičce při pokojové teplotě (maximální teplota 25 °C) po dobu až 6 hodin; nedávejte zpět do chladničky. Pokud se nepoužije během 6 hodin, musí se injekční lahvička zlikvidovat.

### 2. Jak dlouho může být přípravek ponechán v injekční stříkačce?

Nejlepší je přípravek injikovat (pokojová teplota) co nejdříve poté, co se natáhne. Lék však může v injekční stříkačce před injikováním zůstat po dobu až 2 hodin.

Pokud se doba 2 hodin překročí, lék, injekční stříkačka a jehla se musí zlikvidovat.

### 3. Proč mám do injekční lahvičky injikovat vzduch?

Injekování 1 ml vzduchu do injekční lahvičky usnadňuje natažení dávky do injekční stříkačky. Bez vzduchu by mohla část tekutiny nechtěně natéci zpět do injekční lahvičky, takže v injekční stříkačce by bylo menší množství, než má být.

### 4. Záleží na pořadí podání léčiv?

Ne, pořadí není důležité.

### 5. Je bezpečné ohřát injekční lahvičku na pokojovou teplotu rychleji?

Nejlepší je nechat injekční lahvičku ohřát na pokojovou teplotu přirozeně. Nicméně k urychlení ohřívání můžete použít teplo svých rukou, ale ujistěte se, že se injekční lahvička nezahřeje na více než 25 °C. Žádné jiné způsoby ohřívání nepoužívejte.

### 6. Proč se doporučuje přístup ventrogluteálního podání?

Podání do ventrogluteální oblasti, do *m. gluteus medius*, se doporučuje proto, že je daleko od velkých nervů a cév. Podání do dorzogluteální oblasti, do *m. gluteus maximus*, je přijatelné, pokud jej zdravotnický pracovník upřednostňuje. Do žádného jiného místa se injekce podávat nesmí.

**Příbalová informace: informace pro pacienta**  
**REKAMBYS 900 mg injekční suspenze s prodlouženým uvolňováním**  
rilpivirinum

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

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

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

**Co naleznete v této příbalové informaci**

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

**1. Co je přípravek REKAMBYS a k čemu se používá**

Přípravek REKAMBYS obsahuje jako léčivou látku rilpivirin. Je to lék ze skupiny léků nazývaných nenukleosidové inhibitory reverzní transkriptázy (NNRTI), jež se používají k léčbě infekce vyvolané virem lidské imunodeficiency typu 1 (HIV-1).

Přípravek REKAMBYS působí tak, že spolu s dalšími léky proti HIV blokuje schopnost viru vytvářet si další kopie. Injekce přípravku REKAMBYS infekci HIV nevyлéčí, ale pomáhají snižovat množství HIV ve Vašem těle a držet je na nízké hladině. Tím se zabraňuje poškození imunitního systému a rozvoji infekcí a nemocí souvisejících s AIDS.

Přípravek REKAMBYS se vždy podává s dalším lékem proti HIV nazývaným injekce kabotegraviru. Používají se společně u dospělých ve věku 18 let a starších, jejichž infekce HIV-1 je již pod kontrolou.

**2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek REKAMBYS používat**

**Přípravek REKAMBYS nepoužívejte**, jestliže jste alergický(á) na rilpivirin nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).

**Přípravek REKAMBYS nepoužívejte, pokud používáte některé z následujících léků**, protože ty mohou ovlivnit způsob, jakým přípravek REKAMBYS nebo ten druhý lék působí:

- karbamazepin, oxkarbazepin, fenobarbital, fenytoin (léky k léčbě epilepsie a prevenci záchvatů křečí)
- rifabutin, rifampicin, rifapentin (léky k léčbě určitých bakteriálních infekcí, jako je tuberkulóza)
- dexamethason (kortikosteroid používaný u řady stavů, jako jsou záněty a alergické reakce) jako léčebná kúra podávaný ústy nebo injekcí
- přípravky obsahující třezalku tečkovanou (*Hypericum perforatum*, rostlinný lék používaný na depresi).

Pokud některý z výše uvedených léků užíváte, zeptejte se svého lékaře na alternativní možnosti.

### **Upozornění a opatření**

Před použitím přípravku REKAMBYS se poraďte se svým lékařem nebo lékárníkem.

Přípravek REKAMBYS infekci HIV nevyлéčí. Je součástí léčby určené ke snížení množství viru v krvi.

### **Svého lékaře informujte o své situaci**

Projděte si následující body a pokud se Vás některý z nich týká, řekněte to svému lékaři.

- Musíte se dostavit na všechny návštěvy plánované k podání injekcí, žádnou návštěvu nevynechávejte, pro úspěšnou léčbu je to velmi důležité. Pokud se na plánovanou návštěvu dostavit nemůžete, co nejdříve informujte svého lékaře.
- Informujte svého lékaře, pokud jste někdy měl(a) **problémy s játry**, včetně hepatitidy (zánětu jater) B nebo hepatitidy C, nebo **problémy s ledvinami**. Váš lékař může zkontrolovat, jak dobře Vaše játra nebo ledviny fungují, aby mohl rozhodnout, zda můžete přípravek REKAMBYS používat. Ohledně poškození jater viz „Méně časté nežádoucí účinky“ v bodě 4 této příbalové informace.
- Svého lékaře ihned informujte, pokud zaznamenáte některý z **příznaků infekce** (například horečku, zimnici, pocení). U některých pacientů s HIV se brzy po zahájení léčby HIV může objevit zánět z předchozích infekcí. Má se za to, že tyto příznaky jsou následkem zlepšení imunitní odpovědi těla, což mu umožňuje bojovat s infekcemi, které byly předtím přítomny, ale nevyvolávaly žádné zjevné příznaky.
- Svého lékaře rovněž ihned informujte, pokud zaznamenáte příznaky jako je svalová slabost, slabost začínající v rukou a nohou a postupující směrem k trupu, bušení srdce, třes a hyperaktivita. To proto, že se po nasazení léků k léčbě infekce HIV mohou také objevit autoimunitní onemocnění (stavy, při kterých imunitní systém chybně napadá zdravé tělesné tkáně). Autoimunitní onemocnění se mohou objevit mnoho měsíců po zahájení léčby.
- Svého lékaře informujte, pokud užíváte jakékoli léky, o nichž Vám bylo řečeno, že mohou vyvolat život ohrožující nepravidelný srdeční tep (torsade de pointes).

### **Reakce na injekce**

U některých lidí se během několika minut po injekci rilpivirinu objevily příznaky postinjekční reakce. Většina příznaků během několika minut po injekci vymizela. Příznaky postinjekční reakce mohou zahrnovat: dýchací obtíže, křeče v břiše, vyrážku, pocení, necitlivost v ústech, pocit úzkosti, pocit tepla, pocit točení hlavy nebo pocit na omdlení, změny tlaku krve a bolest (např. zad nebo na hrudi). Pokud po podání injekce tyto příznaky pocítíte, sdělte to svému zdravotnickému pracovníkovi.

### **Pravidelné návštěvy jsou důležité**

Je důležité, abyste **přišel(přišla) na plánovanou návštěvu** k podání přípravku REKAMBYS, aby byla infekce HIV pod kontrolou a aby se zabránilo zhoršování Vaší nemoci. Žádné návštěvy nevynechávejte, je to velmi důležité pro úspěšnost Vaší léčby. Pokud na plánovanou návštěvu nemůžete přijít, co nejdříve informujte svého lékaře. Pokud uvažujete o ukončení léčby, poraďte se se svým lékařem. Pokud injekce přípravku REKAMBYS budete dostávat pozdě nebo pokud přípravek REKAMBYS vysadíte, bude nutné, aby jste užíval(a) jiné léky k léčbě infekce HIV a ke snížení rizika, že se virus stane rezistentním (odolným), protože hladiny léčiva budou příliš nízké na léčbu infekce HIV.

### **Děti a dospívající**

Přípravek REKAMBYS není určen k použití u dětí a dospívajících mladších 18 let věku, protože u těchto pacientů nebyl studován.

### **Další léčivé přípravky a přípravek REKAMBYS**

Informujte svého poskytovatele zdravotní péče o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat. Některé léky mohou ovlivňovat hladiny přípravku REKAMBYS v krvi, pokud je budete užívat během léčby přípravkem REKAMBYS, nebo může mít přípravek REKAMBYS vliv na to, jak dobře budou tyto jiné léky účinkovat.

**Přípravek REKAMBYS nesmí být podáván s některými dalšími léky (viz „Přípravek REKAMBYS nepoužívejte“ v bodě 2).**

**Účinky přípravku REKAMBYS nebo jiných léků se mohou změnit, pokud je přípravek REKAMBYS podáván spolu s některým z následujících léčiv:**

- klarithromycin, erythromycin (antibiotika)
- methadon (používá se k léčbě abstinenčních příznaků a závislosti)

Pokud některý z výše uvedených léků užíváte, zeptejte se svého lékaře na alternativní možnosti.

### **Těhotenství a kojení**

Svého lékaře ihned informujte, pokud jste těhotná nebo otěhotnění plánujete. Váš lékař zváží přínosy a rizika používání přípravku REKAMBYS pro Vás a Vaše dítě během těhotenství. Pokud plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem předem, protože rilpivirin může po poslední injekci přípravku REKAMBYS v těle zůstat až 4 roky.

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

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

### **Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů**

U některých pacientů se během léčby přípravkem REKAMBYS může objevit pocit únavy, točení hlavy nebo malátnosti. Pokud některý z těchto nežádoucích účinků máte, neřidte ani neobsluhujte stroje.

### **Důležité informace o některých složkách přípravku REKAMBYS**

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné 3ml injekci, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

## **3. Jak se přípravek REKAMBYS podává**

Přípravek REKAMBYS Vám podá zdravotní sestra nebo lékař injekcí do hýžd'ového svalu (*nitrosvalová neboli i.m. injekce*).

Injekce Vám bude podána **buď jako jedna injekce jednou každý měsíc nebo jednou každé 2 měsíce**, spolu s kabotegravirem také podávaným injekčně. Jak často Vám bude lék podáván Vám vysvětlí lékař.

**Při zahájení léčby přípravkem REKAMBYS** se Vy a Váš lékař můžete rozhodnout, že léčbu zahájíte každodenní léčbou jednou 25mg tabletou rilpivirinu užívanou s jídlem a jednou 30mg tabletou kabotegraviru po dobu jednoho měsíce před prvním podáním injekce přípravku REKAMBYS. Nazývá se to **zaváděcí období** – užívání tablet před tím, než dostanete injekce přípravku REKAMBYS a kabotegraviru, umožní lékaři otestovat, jak dobře se tyto léky pro Vás hodí.

Další možností je, že se Vy a Váš lékař můžete rozhodnout zahájit léčbu přímo injekcemi přípravku REKAMBYS.

Pokud Vám bude přípravek REKAMBYS podáván každý měsíc, bude léčba probíhat následovně:

	Kdy	
Lék	První injekce	Od druhé injekce dál, každý měsíc
Rilpivirin	jedna injekce 900 mg	600 mg injekčně každý měsíc
Kabotegravir	jedna injekce 600 mg	400 mg injekčně každý měsíc

Pokud Vám bude přípravek REKAMBYS podáván každé 2 měsíce, bude léčba probíhat následovně:

Lék	Kdy	
	První a druhá injekce, s odstupem jednoho měsíce	Od třetí injekce dál, každé 2 měsíce
Rilpivirin	jedna injekce 900 mg	900 mg injekčně, každé 2 měsíce
Kabotegravir	jedna injekce 600 mg	600 mg injekčně, každé 2 měsíce

#### **Jestliže injekci přípravku REKAMBYS vynecháte**

Je důležité, abyste uskutečňoval(a) plánované návštěvy k podání injekce. Pokud návštěvu vynecháte, ihned se obraťte na svého lékaře, abyste si sjednal(a) novou návštěvu.

**Porad'te se se svým lékařem**, pokud máte za to, že nebudete schopen(schopna) dostat injekci přípravku REKAMBYS v obvyklou dobu. Lékař Vám může doporučit, abyste místo toho užíval(a) tablety, dokud opět nebudete schopen(schopna) dostávat injekce přípravku REKAMBYS.

#### **Pokud je Vám podáno příliš mnoho přípravku REKAMBYS**

Tento lék Vám bude podávat lékař nebo zdravotní sestra, takže není pravděpodobné, že Vám jej bude podáno příliš mnoho. Pokud máte obavy, porad'te se svým lékařem nebo zdravotní sestrou.

#### **Bez pokynu lékaře neukončujte léčbu přípravkem REKAMBYS.**

Přípravek REKAMBYS používejte tak dlouho, jak Vám doporučil lékař. Nepřestávejte, dokud Vám to nedoporučil Váš lékař.

Nízké hladiny rilpivirinu (léčivá látka přípravku REKAMBYS) mohou ve Vašem těle přetrvávat až 4 roky po ukončení léčby. Nicméně po poslední injekci přípravku REKAMBYS nebudou přetrvávající nízké hladiny rilpivirinu proti viru dostatečně účinné, a ten se pak může stát rezistentním. K tomu, aby infekce HIV-1 byla nadále pod kontrolou a aby se virus nestal rezistentním, musíte v době, na kterou byla naplánována další injekce přípravku REKAMBYS, zahájit jinou léčbu HIV.

## **4. Možné nežádoucí účinky**

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

Následuje seznam nežádoucích účinků, které byly hlášeny při používání přípravku REKAMBYS s injekcemi kabotegraviru.

Velmi časté nežádoucí účinky (postihují nejméně 1 z 10 osob)

- bolest hlavy
- reakce v místě aplikace injekce – byly obvykle mírné až středně závažné a časem jich ubývalo. Příznaky mohou zahrnovat:
  - velmi časté: bolesti a nepříjemné pocity, zatvrdlá hmota nebo bulka
  - časté: zarudnutí, svědění, otok, teplo nebo modřiny (které mohou zahrnovat změnu barvy kůže nebo hromadění krve pod kůží).
  - méně časté: necitlivost, drobné krvácení, absces (nahromadění hnisu) nebo flegmóna (teplo, otok nebo zarudnutí).
- pocit horka/horečka, které se mohou vyskytnout během prvního týdne po podání injekce.

Časté nežádoucí účinky (postihují méně než 1 z 10 osob)

- deprese
- úzkost
- abnormální sny
- nespavost
- závratě



- pocit na zvracení
- zvracení
- bolesti břicha
- nadýmání
- průjem
- vyrážka
- bolest svalů
- únava
- pocit slabosti
- malátnost
- zvýšení tělesné hmotnosti

Méně časté nežádoucí účinky (postihují méně než 1 ze 100 osob)

- spavost
- pocit točení hlavy, během nebo po injekci. Může to vést k mdlobám.
- poškození jater (známky mohou zahrnovat zežloutnutí kůže a bělma očí, ztrátu chuti k jídlu, svědění, citlivost břicha, světle zbarvenou stolicí nebo neobvykle tmavou moč).
- změny krevních jaterních testů
- zvýšení hladiny *bilirubinu* (látky vznikající v játrech) v krvi.

Další nežádoucí účinky

- silné bolesti břicha způsobené zánětem slinivky břišní (*pankreatitida*).

Následující nežádoucí účinky, které se mohou objevit po rilpivirinu v tabletách, se mohou objevit rovněž po injekcích přípravku REKAMBYS:

Velmi časté nežádoucí účinky (postihují nejméně 1 z 10 osob)

- zvýšení hladin cholesterolu a/nebo pankreatické amylázy v krvi

Časté nežádoucí účinky (postihují méně než 1 z 10 osob)

- snížení chuti k jídlu
- poruchy spánku
- depresivní nálada
- nepříjemné pocity v břiše
- sucho v ústech
- nízké počty bílých krvinek a/nebo krevních destiček, pokles koncentrace hemoglobinu v krvi, zvýšení hladin triacylglycerolů a/nebo lipázy v krvi

Méně časté nežádoucí účinky (postihují méně než 1 ze 100 osob)

- známky nebo příznaky zánětu nebo infekce, například horečka, zimnice, pocení (*syndrom imunitní reaktivace, další podobnosti jsou uvedeny v bodě 2*)

### **Hlášení nežádoucích účinků**

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v **Dodatku V**. Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

## **5. Jak přípravek REKAMBYS uchovávat**

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

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

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C). Chraňte před mrazem.

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

## 6. Obsah balení a další informace

### Co přípravek REKAMBYS obsahuje

- Léčivou látkou je rilpivirinum. Jedna 3ml injekční lahvička obsahuje rilpivirinum 900 mg.
- Pomocnými látkami jsou poloxamer 338, monohydrát kyseliny citronové, monohydrát glukosy, monohydrát dihydrogenfosforečnanu sodného, hydroxid sodný (k úpravě pH a k zajištění izotonicity), voda pro injekci.

### Jak přípravek REKAMBYS vypadá a co obsahuje toto balení

Injekční suspenze s prodlouženým uvolňováním. Přípravek REKAMBYS je k dispozici ve skleněné injekční lahvičce. Balení rovněž obsahuje 1 injekční stříkačku, 1 adaptér na injekční lahvičku a 1 injekční jehlu.

### Držitel rozhodnutí o registraci

Janssen-Cilag International NV  
Turnhoutseweg 30  
B-2340 Beerse  
Belgie

### Výrobce

Janssen Pharmaceutica NV  
Turnhoutseweg 30  
B-2340 Beerse  
Belgie

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

#### **België/Belgique/Belgien**

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

#### **Lietuva**

UAB "JOHNSON & JOHNSON"  
Tel: +370 5 278 68 88  
lt@its.jnj.com

#### **България**

„Джонсън & Джонсън България“ ЕООД  
Тел.: +359 2 489 94 00  
jjsafety@its.jnj.com

#### **Luxembourg/Luxemburg**

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

#### **Česká republika**

Janssen-Cilag s.r.o.  
Tel: +420 227 012 227

#### **Magyarország**

Janssen-Cilag Kft.  
Tel.: +36 1 884 2858  
janssenhu@its.jnj.com

#### **Danmark**

Janssen-Cilag A/S  
Tlf: +45 4594 8282  
jacdk@its.jnj.com

#### **Malta**

AM MANGION LTD.  
Tel: +356 2397 6000

**Deutschland**

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

**Eesti**

UAB "JOHNSON & JOHNSON" Eesti filiaal  
Tel: +372 617 7410  
ee@its.jnj.com

**Ελλάδα**

Janssen-Cilag Φαρμακευτική Α.Ε.Β.Ε.  
Τηλ: +30 210 80 90 000

**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**

Johnson & Johnson S.E. d.o.o.  
Tel: +385 1 6610 700  
jjsafety@JNJCR.JNJ.com

**Ireland**

Janssen Sciences Ireland UC  
Tel: 1 800 709 122  
medinfo@its.jnj.com

**Ísland**

Janssen-Cilag AB  
c/o Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000  
janssen@vistor.is

**Italia**

ViiV Healthcare S.r.l  
Tel: + 39 045 7741600

**Κύπρος**

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ  
Τηλ: +357 22 207 700

**Latvija**

UAB "JOHNSON & JOHNSON" filiāle Latvijā  
Tel: +371 678 93561  
lv@its.jnj.com

**Nederland**

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

**Norge**

Janssen-Cilag AS  
Tlf: +47 24 12 65 00  
jacno@its.jnj.com

**Österreich**

Janssen-Cilag Pharma GmbH  
Tel: +43 1 610 300

**Polska**

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 237 60 00

**Portugal**

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

**România**

Johnson & Johnson România SRL  
Tel: +40 21 207 1800

**Slovenija**

Johnson & Johnson d.o.o.  
Tel: +386 1 401 18 00  
Janssen\_safety\_slo@its.jnj.com

**Slovenská republika**

Johnson & Johnson s.r.o.  
Tel: +421 232 408 400

**Suomi/Finland**

Janssen-Cilag Oy  
Puh/Tel: +358 207 531 300  
jacfi@its.jnj.com

**Sverige**

Janssen-Cilag AB  
Tfn: +46 8 626 50 00  
jacse@its.jnj.com

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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

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

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

Následující informace jsou určeny pouze pro zdravotnické pracovníky a ti je musí číst ve spojení s úplnými informacemi k předepisování přípravku (souhrnem údajů o přípravku).

Návod k použití přípravku REKAMBYS (3ml injekce):

## Přehled

Kompletní dávka vyžaduje podání dvou injekcí:

3 ml kabotegraviru a 3 ml rilpivirinu.

Kabotegravir a rilpivirin jsou podávány ve formě suspenze, které nepotřebují další ředění ani rekonstituci. Kroky přípravy obou léků jsou stejné.

Kabotegravir a rilpivirin jsou určeny pouze k intramuskulárnímu podání. Obě injekce se musí podat do gluteální oblasti. Pořadí podání není důležité.

**Poznámka:** Doporučuje se podání do ventrogluteální oblasti.

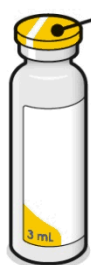


## Informace o uchování

• Uchovávejte v chladničce při teplotě 2 °C – 8 °C.

**Chraňte před mrazem.**

### Injekční lahvička s rilpivirinem

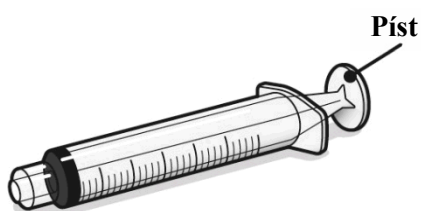


**Víčko injekční lahvičky**  
(pod ním je pryžová zátka)

### Adaptér na injekční lahvičku

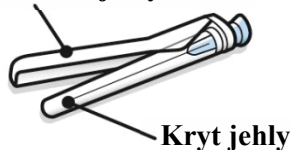


### Injekční stříkačka



### Injekční jehla

**Chráníč jehly**



## Vaše balení obsahuje

- 1 injekční lahvičku s rilpivirinem
- 1 adaptér na injekční lahvičku
- 1 injekční stříkačku
- 1 injekční jehlu (23 G, délka 1½ palce (38,1 mm))

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

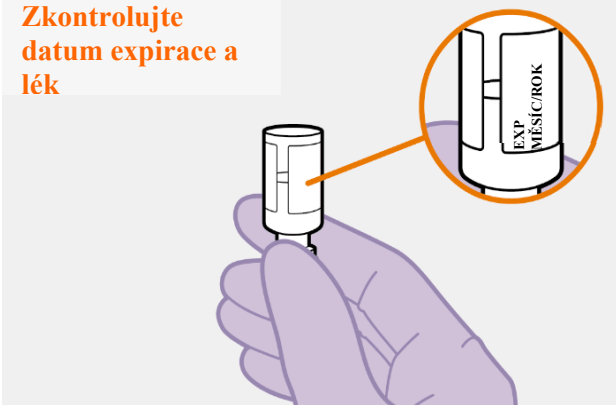
## Rovněž budete potřebovat

- Nesterilní rukavice
- 2 tampóny napuštěné alkoholem
- 2 čtverečky gázy
- Vhodnou nádobu na ostré předměty
- 1 balení se 3 ml kabotegraviru
- Dříve než začnete, se přesvědčte, že balení kabotegraviru máte u sebe.

## Příprava

### 1. Injekční lahvičku zkontrolujte

Zkontrolujte datum expirace a lék



- Zkontrolujte datum expirace, zda není prošlé.
- Ihned zkontrolujte injekční lahvičku. Pokud vidíte cizorodé částice, přípravek nepoužívejte.
- **Nepoužívejte** přípravek po uplynutí data expirace.

### 2. Počkejte 15 minut



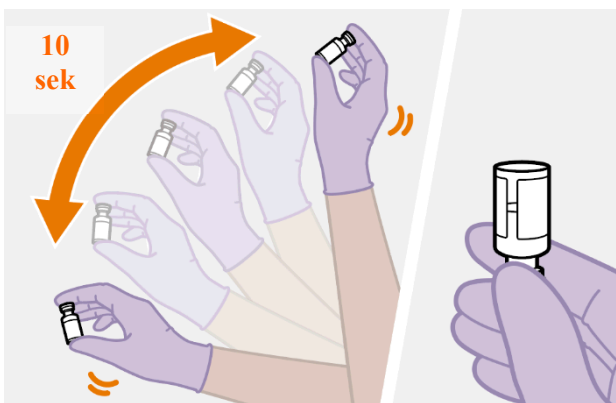
Počkejte 15 minut



- Před podáním injekce vyčkejte nejméně 15 minut, než budete připraven(a) podat injekci, aby se přípravek ohřál na pokojovou teplotu.

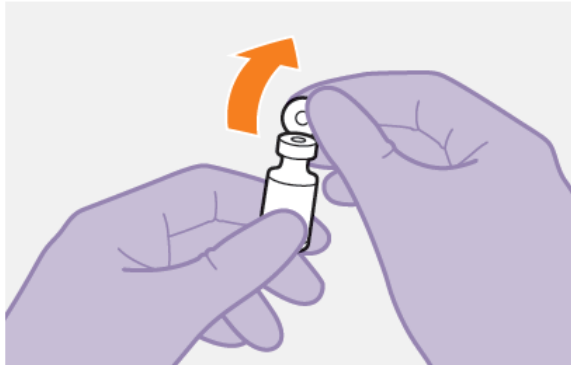
### 3. Intenzivně protřepejte

10 sek



- Injekční lahvičku pevně držte a celých 10 sekund jí intenzivně třepejte, jak je ukázáno na obrázku.
- Injekční lahvičku obraťte dnem vzhůru a suspenzi zkontrolujte. Má mít homogenní vzhled. Pokud suspenze není homogenní, injekční lahvičku protřepejte znovu.
- Je také normální, že jsou vidět malé bubliny.

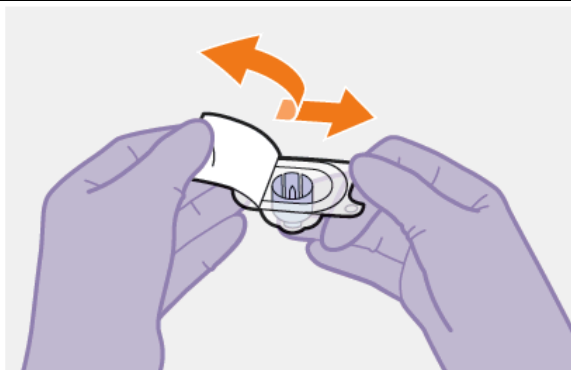
#### 4. Z injekční lahvičky sejměte víčko



- Z injekční lahvičky sejměte víčko.
- Pryžovou zátku otřete tampónem napuštěným alkoholem.

**Zamezte** tomu, aby se po otření pryžová zátka dostala s něčím do styku.

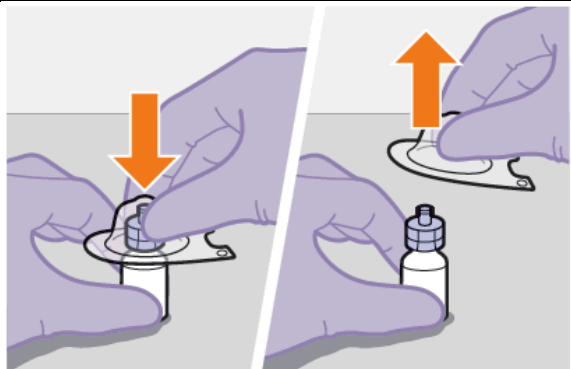
#### 5. Otevřete obal adaptéru na injekční lahvičku



- Z obalu adaptéru na injekční lahvičku sloupněte papírový kryt.

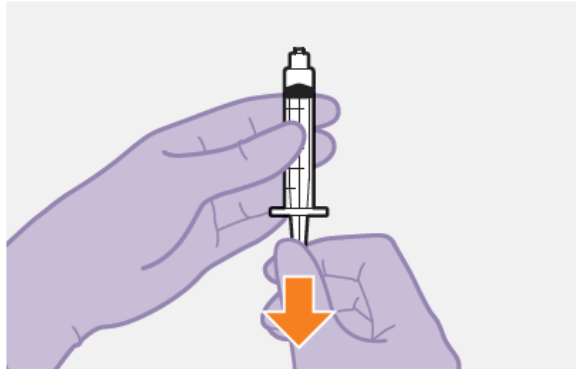
**Poznámka:** Adaptér ponechejte do dalšího kroku v obalu.

#### 6. Nasad'te adaptér na injekční lahvičku



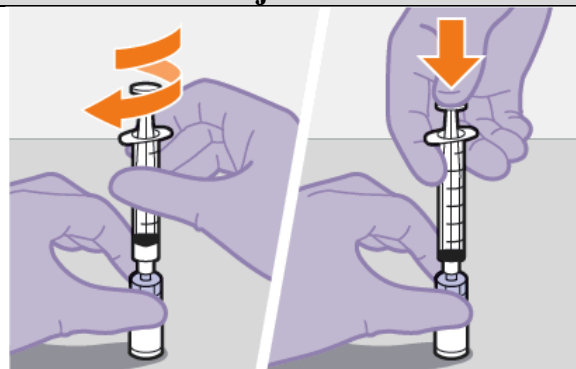
- Adaptér na injekční lahvičku nasad'te na injekční lahvičku zatlačením pomocí obalu, jak je ukázáno.
- Adaptér na injekční lahvičku musí na své místo pevně zapadnout.
- Až budete připraven(a), obal adaptéru na injekční lahvičku sejměte, jak je ukázáno.

## 7. Připravte injekční stříkačku



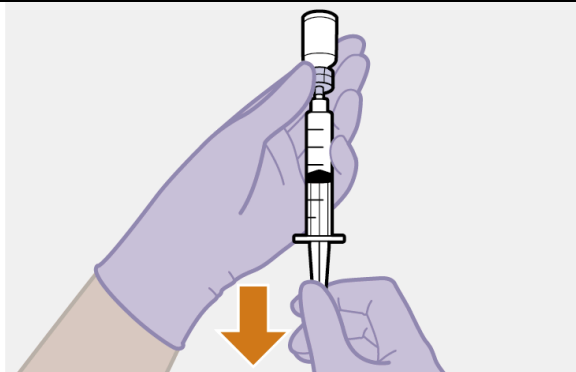
- Injekční stříkačku vyjměte z obalu.
- Do injekční stříkačky natáhněte 1 ml vzduchu. To později usnadní natažení tekutiny.

## 8. Nasad'te injekční stříkačku



- Adaptér na injekční lahvičku a injekční lahvičku pevně držte, jak je ukázáno.
- Injekční stříkačku pevně našroubujte na adaptér na injekční lahvičku.
- Píst zatlačte až dolů, aby se do injekční lahvičky natlačil vzduch.

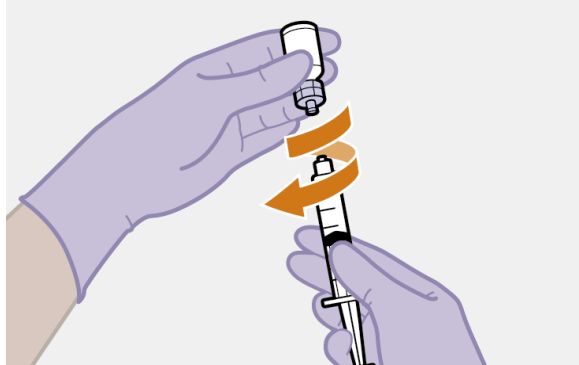
## 9. Pomalu natáhněte dávku



- Injekční stříkačku s injekční lahvičkou otočte a pomalu do injekční stříkačky natahujte co největší množství tekutiny. Tekutiny může být více, než je velikost dávky.



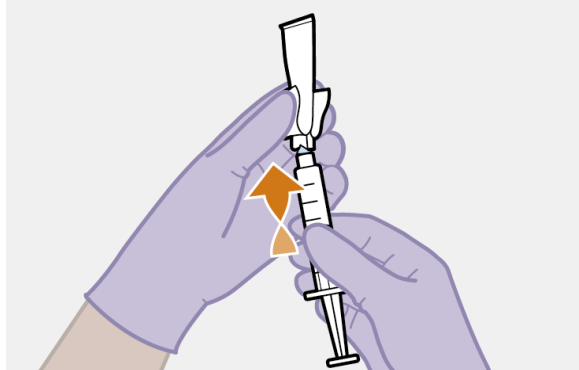
## 10. Injekční stříkačku odšroubujte



- Injekční stříkačku odšroubujte z adaptéru na injekční lahvičku, přičemž adaptér na injekční lahvičku držte tak, jak je ukázáno.

**Poznámka:** Injekční stříkačku držte svisle, aby se zamezilo úniku tekutiny. Zkontrolujte, zda má suspenze homogenní vzhled a zda je mléčně bílá.

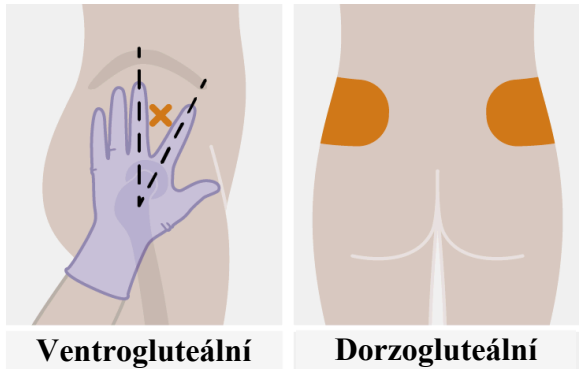
## 11. Nasad'te jehlu



- Z jehly částečně stáhněte obal, aby se odhalila báze jehly.
- Držte injekční stříkačku svisle a točivým pohybem injekční stříkačku pevně nasad'te na jehlu.
- Obal z jehly odstraňte.

## Injekce

### 12. Připravte místo podání injekce

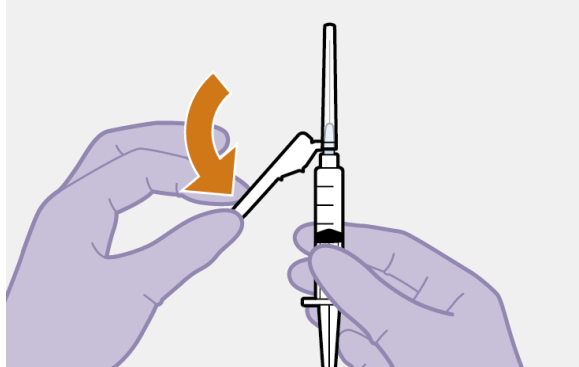


Injekce se musí podávat do gluteálních oblastí. Místa k podání injekce vyberte z následujících oblastí:

- Ventrogluteální (doporučuje se)
- Dorzogluteální (horní vnější kvadrant)

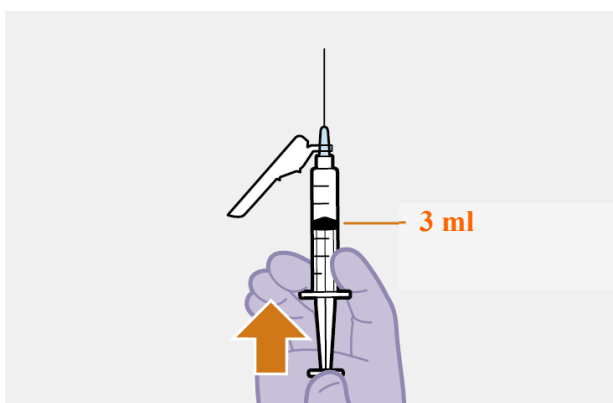
**Poznámka:** Pouze k intramuskulárnímu podání do gluteálního svalu.  
**Neinjikujte** intravenózně.

### 13. Odstraňte krytku



- Odklopte chránič jehly směrem od jehly.
- Stáhněte krytku z injekční jehly.

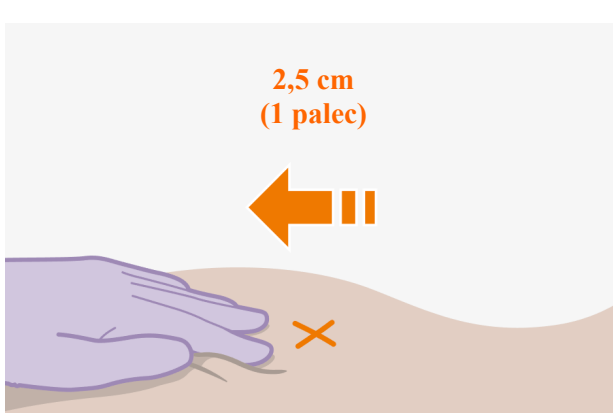
### 14. Odstraňte přebytečnou tekutinu



- Injekční stříkačku držte jehlou nahoru. Stlačte píst na rysku 3 ml, aby se odstranila přebytečná tekutina a všechny vzduchové bubliny.

**Poznámka:** Místo podání injekce očistěte tampónem napuštěným alkoholem. Než budete pokračovat, nechte kůži uschnout na vzduchu.

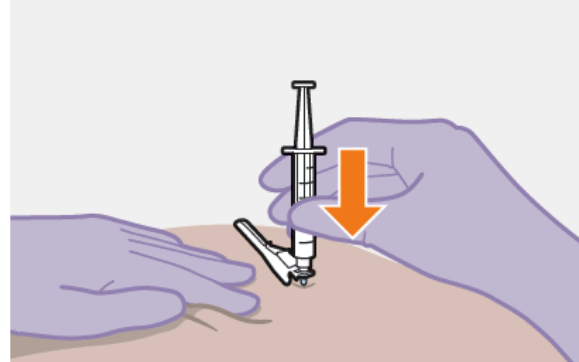
### 15. Napněte kůži



K minimalizaci úniku léčiva z místa podání injekce použijte injekční *z-track* techniku (pohybem ve tvaru písmene Z).

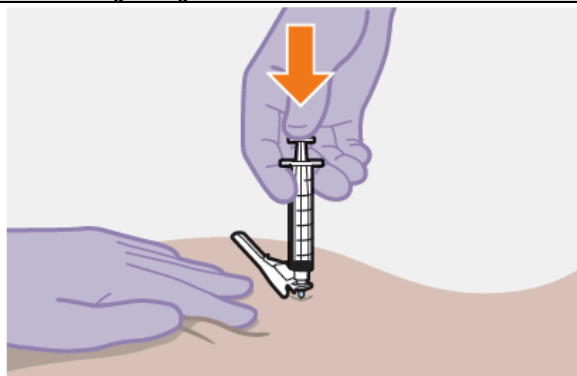
- Kůži pokrývající místo podání injekce silně stáhněte, posuňte ji asi o 2,5 cm (1 palec).
- V této poloze ji držte k podání injekce.

### 16. Zapíchněte jehlu



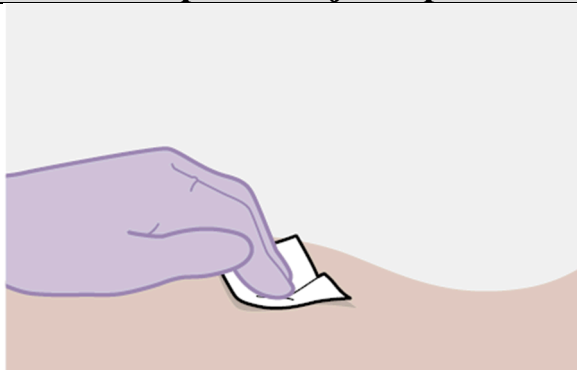
- Jehlu zapíchněte celou nebo tak hluboko, aby dosáhla svalu.

## 17. Injikujte dávku



- Zatímco budete kůži stále držet napnutou, pomalu stlačte píst až dolů.
- Ujistěte se, že je injekční stříkačka prázdná.
- Vytáhněte jehlu a napnutou kůži ihned uvolněte.

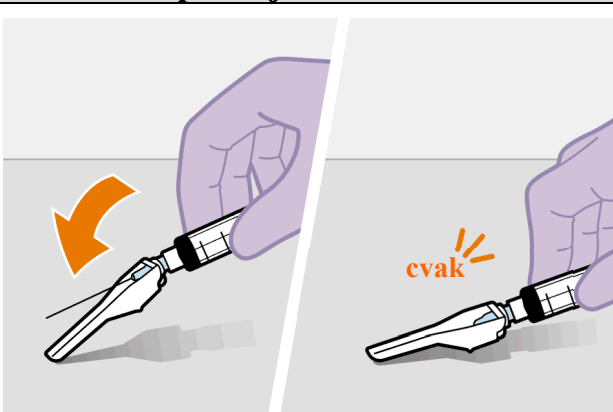
## 18. Místo podání injekce prohlédněte



- S použitím gázy na místo injekce zatlačte.
- Pokud dojde ke krvácení, lze použít malý obvaz.

▮ Místo **nemasírujte**.

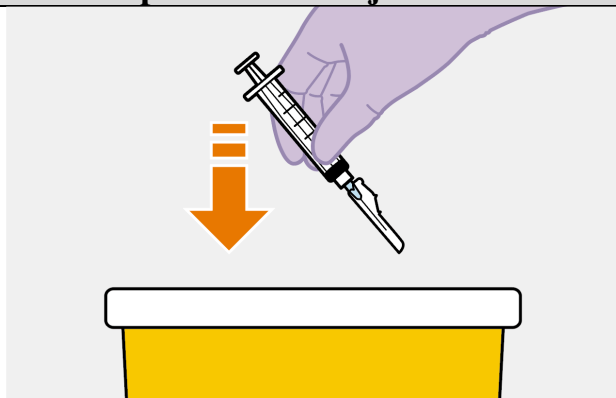
## 19. Zabezpečte jehlu



- Chránič jehly sklopte na jehlu.
- Chránič jehly uzamkněte pomocí jemného tlaku proti pevnému povrchu.
- Chránič jehly při uzamčení cvakne.

## Po aplikaci

### 20. Bezpečně zlikvidujte



- Použité jehly, injekční stříkačky, injekční lahvičky a adaptéry na injekční lahvičky zlikvidujte podle místních zdravotních a bezpečnostních zákonů.

### Opakujte k podání druhého léčiva



Pokud jste ještě neaplikoval(a) obě léčiva, použijte kroky k přípravě a injekci kabotegroviru, který má svůj vlastní návod k použití.

## Otázky a odpovědi

### 1. Jak dlouho může přípravek být mimo chladničku?

Nejlepší je lék injikovat jakmile dosáhne pokojové teploty. Injekční lahvička však může být ponechána v krabici při pokojové teplotě (maximální teplota 25 °C) po dobu až 6 hodin; nedávejte zpět do chladničky. Pokud se nepoužije během 6 hodin, musí se injekční lahvička zlikvidovat.

### 2. Jak dlouho může být přípravek ponechán v injekční stříkačce?

Nejlepší je přípravek injikovat (pokojová teplota) co nejdříve poté, co se natáhne. Lék však může v injekční stříkačce před injikováním zůstat po dobu až 2 hodin. Pokud se doba 2 hodin překročí, lék, injekční stříkačka a jehla se musí zlikvidovat.

### 3. Proč mám do injekční lahvičky injikovat vzduch?

Injikování 1 ml vzduchu do injekční lahvičky usnadňuje natažení dávky do injekční stříkačky. Bez vzduchu by mohla část tekutiny nechtěně natéci zpět do injekční lahvičky, takže v injekční stříkačce by bylo menší množství, než má být.

### 4. Záleží na pořadí podání léčiv?

Ne, pořadí není důležité.

### 5. Je bezpečné ohřát injekční lahvičku na pokojovou teplotu rychleji?

Nejlepší je nechat injekční lahvičku ohřát na pokojovou teplotu přirozeně. Nicméně k urychlení ohřívání můžete použít teplo svých rukou, ale ujistěte se, že se injekční lahvička nezahřeje na více než 25 °C.

Žádné jiné způsoby ohřívání nepoužívejte.

**6. Proč se doporučuje přístup ventrogluteálního podání?**

Podání do ventrogluteální oblasti, do *m. gluteus medius*, se doporučuje proto, že je daleko od velkých nervů a cév. Podání do dorzogluteální oblasti, do *m. gluteus maximus*, je přijatelné, pokud jej zdravotnický pracovník upřednostňuje. Do žádného jiného místa se injekce podávat nesmí.