

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте точка 4.8.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

REKAMBYС 600 mg инжекционна суспензия с удължено освобождаване
REKAMBYС 900 mg инжекционна суспензия с удължено освобождаване

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Флакон от 2 ml

Всеки флакон съдържа 600 mg рилпивирин (rilpivirine).

Флакон от 3 ml

Всеки флакон съдържа 900 mg рилпивирин (rilpivirine).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционна суспензия с удължено освобождаване
Бяла до почти бяла суспензия.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

REKAMBYС е показан в комбинация с каботегравир инжекция за лечение на инфекция с човешки имунодефицитен вирус тип 1 (HIV-1) при възрастни и юноши (на най-малко 12-годишна възраст и с тегло поне 35 kg), които са с вирусна супресия (HIV-1 РНК < 50 копия/ml), с установена схема на антиретровирусно лечение, без данни за настояща или минала вирусна резистентност към средства от класа нуклеозидни инхибитори на обратната транскриптаза (NNRTI) и инхибитори на интегразата (INI) и без предшестващ вирусологичен неуспех със средства от класа NNRTI и INI (вж. точки 4.2, 4.4 и 5.1).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Терапията трябва да се предписва от лекар с опит в лечението на HIV инфекция. Всяка инжекция трябва да се прилага от медицински специалист.

Преди да се започне REKAMBYС, медицинският специалист трябва внимателно да подбере пациенти, които са съгласни с необходимата схема на инжектиране, и да обсъди с пациентите значението на придържането към планираните визити за приложение, за да се поддържа вирусната супресия и да се намали риска от вирусен ребаунд и потенциално развитие на резистентност, свързани с пропуснатите дози.

След преустановяване приложението на REKAMBYС в комбинация с каботегравир инжекция е важно да се премине на алтернативна схема на антиретровирусно лечение с пълно потискане,

не по-късно от един месец след последната инжекция, прилагана всеки 1 месец, или два месеца след последната инжекция, прилагана на всеки 2 месеца (вж. точка 4.4).

Необходимо е да се направи справка с продуктовата информация на каботегравир инжекция относно препоръчителното прилагане.

Дозировка

Прилагането на REKAMBYS (рилпивиринов инжекция) може да започне със или без перорално въвеждане (директно към инжектиране).

Медицинският специалист и пациентът може да решат да използват таблетки рилпивиринов като перорално въвеждане преди започване на рилпивиринов инжекции за оценка на поносимостта (вж. таблица 1) или да преминат направо към терапия с рилпивиринов инжекция (вж. таблици 2 и 3 за препоръки за приложение съответно веднъж месечно и на всеки 2 месеца).

Възрастни и юноши (на най-малко 12-годишна възраст и с тегло поне 35 kg).

Перорално въвеждане

Когато се използва за перорално въвеждане, преди започване на REKAMBYS трябва да се приемат рилпивиринов таблетки за перорално приложение заедно с каботегравир таблетки за перорално приложение в продължение на приблизително 1 месец (най-малко 28 дни), за да се оцени поносимостта към рилпивиринов и каботегравир. Трябва да се приема една таблетка рилпивиринов 25 mg с храна и една таблетка каботегравир 30 mg веднъж дневно (вж. таблица 1).

Таблица 1 Схема на приложение при перорално въвеждане

	Перорално въвеждане
Лекарствен продукт	За един месец (най-малко 28 дни), последвано от началната инжекция^a
Рилпивиринов	25 mg веднъж дневно с храна
Каботегравир	30 mg веднъж дневно

^a вижте таблица 2 за схемата на приложение чрез инжектиране веднъж месечно и таблица 3 за инжектиране на всеки 2 месеца.

Прилагане на всеки 1 месец

Начална инжекция (900 mg, съответстващи на 3 ml)

В последния ден от текущата антиретровирусна терапия или от пероралното въвеждане препоръчителното прилагане на началната инжекция рилпивиринов е една интрамускулна инжекция 900 mg.

Последваща инжекция (600 mg, съответстващи на 2 ml)

След началната инжекция препоръчителното прилагане на последващата инжекция рилпивиринов е една интрамускулна инжекция 600 mg веднъж месечно. На пациентите може да се поставят инжекции до 7 дни преди или след датата на планираната месечна инжекция.

Таблица 2 Препоръчителна схема на прилагане чрез интрамускулно инжектиране веднъж месечно

Лекарствен продукт	Начална инжекция	Последващи инжекции
	Начална инжекция: в последния ден от текущата АРТ терапия или от пероралното въвеждане (ако се прилага)	Един месец след началната инжекция и веднъж месечно след това
Рилпивиринов	900 mg	600 mg
Каботегравир	600 mg	400 mg

Прилагане на всеки 2 месеца

Начални инжекции – през 1 месец (900 mg, съответстващи на 3 ml)

В последния ден от текущата антиретровирусна терапия или от пероралното въвеждане препоръчителното прилагане на началната инжекция рилпивириин е една интрамускулна инжекция 900 mg.

След един месец трябва да се приложи втора интрамускулна инжекция 900 mg. На пациентите може да се постави втора инжекция от 900 mg до 7 дни преди или след планираната дата.

Последващи инжекции през 2 месеца (900 mg, съответстващи на 3 ml)

След началните инжекции, препоръчителното прилагане на последващите инжекции рилпивириин е една интрамускулна инжекция 900 mg, прилагана на всеки 2 месеца, като се започне в месец 5. На пациентите може да поставят инжекции до 7 дни преди или след датата на планираната инжекция на всеки 2 месеца.

Таблица 3 Препоръчителна схема на прилагане чрез интрамускулно инжектиране на всеки 2 месеца

Лекарствен продукт	Начални инжекции	Последващи инжекции
	Инжектирайте в последния ден от текущата АРТ терапия или от пероралното въвеждане (ако се прилага). След един месец трябва да се приложи втората начална инжекция.	Два месеца след последната начална инжекция и на всеки 2 месеца след това
Рилпивириин	900 mg	900 mg
Каботегравир	600 mg	600 mg

Препоръки за прилагане при преминаване от приложение веднъж месечно към инжектиране на всеки 2 месеца

Пациенти, преминаващи от схема с последващо инжектиране веднъж месечно към схема с последващо инжектиране на всеки 2 месеца, трябва да получат еднократно REKAMBYS 900 mg интрамускулна инжекция един месец след последната последваща инжекция REKAMBYS 600 mg и след това 900 mg на всеки 2 месеца.

Препоръки за прилагане при преминаване от приложение на всеки 2 месеца към инжектиране веднъж месечно

Пациенти, преминаващи от схема с последващо инжектиране на всеки 2 месеца към схема с последващо инжектиране веднъж месечно, трябва да получат еднократно REKAMBYS 600 mg интрамускулна инжекция два месеца след последната последваща инжекция REKAMBYS 900 mg и след това 600 mg всеки месец.

Пропуснати дози

Състоянието на пациентите, които пропуснат визита за инжектиране, трябва да бъде клинично преоценено, за да се гарантира, че възобновяването на терапията е уместно. Вижте Таблица 4 и 5 за препоръки за прилагане след пропуснатата инжекция.

Пропусната инжекция всеки 1 месец (перорално приложение за заместване на до 2 последователни месечни инжекции)

Ако някой пациент възнамерява да пропусне планирана инжекция с повече от 7 дни, може да се използва ежедневна перорална терапия (една таблетка рилпивириин [25 mg] и една таблетка каботегравир [30 mg] дневно), за да се заместят до 2 последващи месечни визити за инжектиране. Има ограничени данни относно т.нар „мостова терапия“ с друга антиретровирусна терапия с пълно потискане (АРТ) (предимно на базата на INI), вижте точка 5.1.

Първата доза на пероралната терапия трябва да се приеме 1 месец (± 7 дни) след последната инжекция на REKAMBYС и каботегравир. Инжектирането трябва да се възобнови в деня на приключване на пероралното приложение, както се препоръчва в Таблица 4.

В случай че трябва да се покрият повече от два месеца, т.е. ще се пропуснат повече от две месечни инжекции, трябва да се започне алтернативна схема на перорално лечение един месец (± 7 дни) след последната инжекция на REKAMBYС.

Таблица 4: Препоръки за прилагане на REKAMBYС след пропуснати инжекции или перорална терапия при пациенти на инжектиране веднъж месечно

Време от последната инжекция	Препоръка
≤ 2 месеца:	Продължете по схема с месечно инжектиране на 600 mg възможно най-скоро.
> 2 месеца:	Подновете лечението на пациента с доза 900 mg и след това продължете да спазвате схемата с месечно инжектиране на 600 mg.

Пропусната инжекция при прилагане на всеки 2 месеца (перорално приложение за заместване на една инжекция, прилагана на всеки 2 месеца)

Ако някой пациент възнамерява да пропусне планирана визита за инжектиране с повече от 7 дни, може да се използва перорална терапия (една таблетка рилпивирин [25 mg] и една таблетка каботегравир [30 mg] дневно), за да се замести една визита за инжектиране „на всеки 2 месеца“. Има ограничени данни относно мостова терапия с друга напълно потискаща АРТ (предимно на базата на INI), вижте точка 5.1.

Първата доза на пероралната терапия трябва да се приеме приблизително два месеца (± 7 дни) след последните инжекции на REKAMBYС и каботегравир. Инжектирането трябва да се възобнови в деня на приключване на пероралното приложение, както се препоръчва в Таблица 5.

В случай че трябва да се покрият повече от два месеца, т.е. ще се пропусне повече от една инжекция „на всеки 2 месеца“, трябва да се започне алтернативна схема на перорално лечение два месеца (± 7 дни) след последната инжекция на REKAMBYС.

Таблица 5: Препоръки за прилагане на REKAMBYС след пропуснати инжекции или перорална терапия при пациенти на инжектиране на всеки 2 месеца

Пропусната визита за инжектиране	Време от последната инжекция	Препоръка (всички инжекции са 3 ml)
Инжекция 2	≤ 2 месеца	Продължете с инжекцията 900 mg възможно най-скоро и продължете със схемата на инжектиране на всеки 2 месеца.
	> 2 месеца	Възобновете лечението на пациента с дозата 900 mg, последвано от втора начална инжекция с 900 mg след един месец. След това следвайте схемата на инжектиране на всеки 2 месеца.
Инжекция 3 или по-късно	≤ 3 месеца	Продължете с инжекцията 900 mg възможно най-скоро и продължете със схемата на инжектиране на всеки 2 месеца.
	> 3 месеца	Възобновете лечението на пациента с дозата 900 mg, последвано от втора начална инжекция с 900 mg след един месец. След това следвайте схемата на инжектиране на всеки 2 месеца.

Специални популации

Старческа възраст

Има ограничена информация относно употребата на REKAMBYС при пациенти на възраст > 65 години. Не е необходимо коригиране на дозата на REKAMBYС при по-възрастни пациенти (вж. точки 5.1 и 5.2).

Бъбречно увреждане

Не е необходимо коригиране на дозата при пациенти с лека или умерена степен на бъбречно увреждане. При пациенти с тежка степен на бъбречно увреждане или терминален стадий на бъбречна болест комбинацията на REKAMBYС с мощен инхибитор на СYP3A трябва да се използва само ако ползата надхвърля риска. Участници с изчислен креатининов клирънс < 50 ml/min/1.73 m² не са включвани в проучванията от фаза 3. Липсват данни при хора на диализа, въпреки че не се очакват разлики във фармакокинетиката в тази популация (вж. точка 5.2).

Чернодробно увреждане

Не е необходимо коригиране на дозата при пациенти с лека или умерена степен на чернодробно увреждане (клас А или В по Child-Pugh), но се препоръчва внимание при пациенти с умерена степен на чернодробно увреждане. Липсват данни при пациенти с тежка степен на чернодробно увреждане (клас С по Child-Pugh). Поради това REKAMBYС не се препоръчва при такива пациенти (вж. точка 5.2).

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на REKAMBYС при деца на възраст под 12 години и юноши с тегло под 35 kg не са установени. Липсват данни.

Начин на приложение

За интрамускулно приложение.

Трябва да се внимава, за да се избегне случайно инжектиране на REKAMBYС в кръвоносен съд. Суспензията трябва да се инжектира бавно (вж. точка 4.4).

Преди приложение, флаконът REKAMBYС трябва да се остави да достигне стайна температура.

За указания относно приложението вижте „Указания за употреба“ в листовката. Тези указания трябва да се следват внимателно, когато се приготвя инжекционната суспензия, за да се избегне изтичане.

REKAMBYС трябва винаги да се прилага едновременно с инжекция каботегравир. REKAMBYС и инжекциите каботегравир трябва да се прилагат на различни места в глутеалните мускули по време на една и съща визита. Редът на инжектиране не е от значение.

Когато прилага REKAMBYС, медицинският специалист трябва да вземе предвид индекса на телесната маса (ИТМ) на пациента, за да се гарантира, че дължината на иглата е достатъчна за достигане на седалищния мускул. Опаковката съдържа 1 инжекционна игла (вж. точка 6.5).

Флаконът трябва да се хване здраво и да се разклати енергично в продължение на пълни 10 секунди. Флаконът трябва да се обърне и да се провери получената отново суспензия. Трябва да изглежда еднородна. Ако суспензията не е еднородна, флаконът трябва да се разклати отново. Нормално е да се виждат малки въздушни мехурчета.

Инжекциите трябва да се поставят вентроглутеално (препоръчително) или дорзо-глутеално.

4.3 Противопоказания

Свърхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Едновременно приложение със следните лекарствени продукти (вж. точка 4.5):

- противогърчовите средства карбамазепин, окскарбазепин, фенobarбитал, фенитоин
- антимикобактериалните средства рифабутин, рифампицин, рифапентин
- глюкокортикоида дексаметазон за системно приложение, с изключение на лечение с единична доза
- жълт кантарион (*Hypericum perforatum*).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Риск от резистентност след преустановяване на лечението

За да се минимизира рискът от развитие на вирусна резистентност, много важно е да се възприеме алтернативна, напълно потискаща схема на антиретровирусно лечение не по-късно от един месец след последната инжекция на рилпивириин при лечение веднъж месечно или два месеца след последната инжекция при лечение на всеки 2 месеца.

Ако се подозира вирусологичен неуспех, трябва да се започне алтернативна схема на лечение възможно най-скоро.

Продължително действие на инжекцията с рилпивириин

Остатъчни концентрации на рилпивириин може да се наблюдават в системното кръвообращение на пациентите за продължителни периоди от време (до 4 години при някои пациенти) и трябва да се имат предвид при преустановяване на рилпивириин (вж. точки 4.5, 4.6, 4.7, 4.9).

Исходни фактори, свързани с вирусологичен неуспех

Преди започване на схемата трябва да се вземе предвид, че мултивариатните анализи сочат, че комбинацията от поне 2 от следните изходни фактора може да бъде свързана с повишен риск от вирусологичен неуспех: архивирани мутации на резистентност към рилпивириин, HIV-1 подтип A6/A1 или ИТМ $\geq 30 \text{ kg/m}^2$. Наличните данни показват, че вирусологичен неуспех настъпва по-често при пациентите, които са лекувани със схема на лечение на всеки 2 месеца, в сравнение със схемата на лечение веднъж месечно. При пациенти с непълна или несигурна терапевтична история, които не са подложени на анализ на резистентността преди лечението, е необходимо повишено внимание, в случай че на ИТМ $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ или HIV-1 подтип A6/A1 (вж. точка 5.1).

Постинжекционни реакции

Случайното интравенозно приложение може да доведе до нежелани реакции вследствие на временно високите плазмени концентрации. В клиничните проучвания се съобщават сериозни постинжекционни реакции в рамките на минути след инжектиране на рилпивириин. Тези събития включват симптоми като диспнея, бронхоспазм, възбуда, коремни спазми, обрив/уртикария, замаяване, зачервяване, изпотяване, изтръпване на устата, промени в кръвното налягане и болка (напр. в гърба и гръдния кош). Тези събития са много редки и започват да отзвучават в рамките на минути след инжекцията. Някои пациенти получават симптоматично лечение по преценка на лекуващия лекар.

Внимателно следвайте указанията за употреба, когато приготвяте и прилагате рилпивириин (вж. точка 4.2). Пациентите трябва да наблюдават за кратко време (приблизително 10 минути) след инжекцията. Ако някой пациент получи постинжекционна реакция, проследяването и лечението следва да се осигурят според клиничните показания.

Сърдечносъдови реакции

Рилпивириин трябва да се използва внимателно когато се прилага едновременно с лекарствен продукт с известен риск от torsade de pointes. В супратерапевтични дози (75 и 300 mg веднъж дневно) пероралното приложение на рилпивириин се свързва с удължаване на QTc интервала на електрокардиограма (ЕКГ) (вж. точки 4.5, 4.8 и 5.2). Рилпивириин, приложен перорално в препоръчителната доза 25 mg веднъж дневно, не е свързан с клинично значим ефект върху QTc. Плазмените концентрации на рилпивириин след инжекции с рилпивириин са сравними с концентрациите по време на перорална терапия с рилпивириин.

Съпътстваща инфекция с HBV/HCV

Пациенти със съпътстваща инфекция с хепатит В са изключвани от проучвания с рилпивириин. Не се препоръчва да се започва лечение с рилпивириин при пациенти със съпътстваща инфекция с хепатит В. При пациенти със съпътстваща инфекция с хепатит В, получаващи рилпивириин перорално, честотата на повишение на чернодробните ензими е по-висока отколкото при пациенти, получаващи рилпивириин перорално, без съпътстваща инфекция с хепатит В. Лекарите трябва да направят справка с актуалните ръководства за лечение на HIV инфекция при пациенти, инфектирани едновременно с вируса на хепатит В. Има ограничени данни при пациенти със съпътстваща инфекция с хепатит С. При пациенти, инфектирани едновременно с хепатит С, които получават рилпивириин перорално, честотата на повишение на чернодробните ензими е по-висока отколкото при пациенти, получаващи рилпивириин перорално без съпътстваща инфекция с хепатит С. Фармакокинетичната експозиция на перорален и инжекционен рилпивириин при пациенти със съпътстваща инфекция е сравнима с експозицията при пациенти без съпътстваща инфекция с хепатит С. Препоръчва се проследяване на чернодробната функция при пациенти със съпътстваща инфекция с хепатит С.

Взаимодействия с други лекарствени продукти

Рилпивириин не трябва да се прилага с други антиретровирусни лекарствени продукти, с изключение на инжекция с каботегравир за лечение на HIV-1 инфекция (вж. точка 4.5).

Бременност

Има ограничени данни от употребата на рилпивириин при бременни жени. Рилпивириин не се препоръчва по време на бременност, освен ако очакваната полза оправдава потенциалния риск. Наблюдавана е по-ниска експозиция на перорален рилпивириин, когато се приема рилпивириин 25 mg веднъж дневно по време на бременност. В проучванията фаза 3 с перорален рилпивириин по-ниската експозиция на рилпивириин, подобна на наблюдаваната по време на бременност, е свързана с повишен риск от вирусологичен неуспех, поради това вирусният товар трябва да се проследява внимателно. Алтернативно, трябва да се помисли за преминаване към друга схема на ART. (вж. точки 4.6, 5.1 и 5.2).

Синдром на имунна реактивация

При HIV-инфектирани пациенти с тежък имуен дефицит при започване на комбинирана антиретровирусна терапия (combination antiretroviral therapy, CART) може да се появи възпалителна реакция към асимптомни или остатъчни опортюнистични патогени, която може да доведе до сериозни клинични състояния или до влошаване на симптомите. Тези реакции обикновено се наблюдават в рамките на първите няколко седмици или месеци след началото на CART. Примери за това са цитомегаловирусен ретинит, генерализирани и/или огнищни микобактериални инфекции и пневмония, причинена от *Pneumocystis jirovecii*. Всички възпалителни симптоми трябва да бъдат оценени и да се започне лечение, когато е необходимо. В условията на имунно реактивиране се съобщава също за развитие на автоимунни нарушения (като болест на Graves и автоимунен хепатит), обаче, времето до настъпването им, което се

съобщава е по-променливо и тези събития може да се случат много месеци след започване на лечението.

Опортюнистични инфекции

Пациентите трябва да бъдат уведомени, че рилпивириин или която и да е друга антиретровирусна терапия не лекува HIV инфекцията и че те все още могат да развият опортюнистични инфекции и други усложнения от HIV инфекцията. Следователно, пациентите трябва да останат под строго клинично наблюдение от лекари с опит в лечението на заболяванията, свързани с HIV.

Помощни вещества

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на инжекция, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Рилпивириин в комбинация с каботегравир инжекция е предназначен за употреба като цялостна схема на лечение на HIV-1 инфекция и не трябва да се прилага с други антиретровирусни лекарствени продукти за лечение на HIV-1. Поради това, информация относно лекарствените взаимодействия с други антиретровирусни лекарствени продукти не се предоставя. От гледна точка на лекарствените взаимодействия няма ограничения на употребата на други антиретровирусни лекарствени продукти след преустановяване на рилпивириин.

При перорално въвеждащо лечение с рилпивириин и при заместване на пропуснати дози с перорално лечение с рилпивириин направете справка с КХП на рилпивириин таблетки за перорално приложение за информация относно лекарствените взаимодействия.

Лекарствени продукти, които повлияват експозицията на рилпивириин

Рилпивириин се метаболизира основно от цитохром P450 (CYP)3A. Лекарствените продукти, които индуцират или инхибират CYP3A, могат да повлияят клирънса на рилпивириин (вж. точка 5.2). При едновременно приложение на рилпивириин и лекарствени продукти, които индуцират CYP3A, се наблюдава намаляване на плазмените концентрации на рилпивириин, което може да намали терапевтичния ефект на рилпивириин.

При едновременно приложение на рилпивириин и лекарствени продукти, които инхибират CYP3A, се наблюдава повишаване на плазмените концентрации на рилпивириин.

Когато се използва рилпивириин перорално, инхибитори на протонната помпа са противопоказани (вижте КХП на рилпивириин таблетки, точка 4.3).

Лекарствени продукти, които се повлияват от употребата на рилпивириин

Няма вероятност рилпивириин да окаже клинично значим ефект върху експозицията на лекарствени продукти, метаболизирани от CYP ензими.

Рилпивириин инхибира Р-гликопротеин *in vitro* (IC_{50} е 9,2 μ M). В едно клинично проучване перорален рилпивириин (25 mg веднъж дневно) не повлиява значимо фармакокинетиката на дигоксин.

Рилпивириин е *in vitro* инхибитор на транспортера MATE-2K с $IC_{50} < 2,7$ nM. Клиничните последици от тази находка са понастоящем неизвестни.

Таблица на взаимодействията

В Таблица 6 са изброени избрани установени и теоретични взаимодействия между рилпивириин и едновременно прилагани лекарствени продукти, които се основават на проучванията, проведени с перорален рилпивириин, или са потенциални лекарствени взаимодействия, които може да настъпят (увеличението е указано с “↑”, намалението с “↓”, без промяна “↔”, неприложимо с “NA”, доверителен интервал с “CI”).

Таблица 6: Взаимодействия и препоръки за прилагане с други лекарствени продукти

Лекарствени продукти по терапевтични области	Взаимодействие Средно геометрична промяна (%) ^Ω	Препоръки относно едновременното приложение
АНТИВИРУСНИ СРЕДСТВА		
Каботегравир	каботегравир AUC ↔ каботегравир C _{min} ↔ каботегравир C _{max} ↔ рилпивириин AUC ↔ рилпивириин C _{min} ↓ 8% рилпивириин C _{max} ↔	Не е необходимо коригиране на дозата.
Рибавирин	Не е проучено. Не се очаква клинично значимо лекарствено взаимодействие.	Не е необходимо коригиране на дозата.
АНТИКОНВУЛСАНТИ		
Карбамазепин Окскарбазепин Фенобарбитал Фенитоин	Не е проучено. Очаква се значимо намаляване на плазмените концентрации на рилпивириин. (индукция на CYP3A ензими)	Рилпивириин не трябва да се използва в комбинация с тези антиконвулсанти, тъй като едновременното приложение може да доведе до загуба на терапевтичен ефект на рилпивириин (вж. точка 4.3).
АЗОЛОВИ АНТИМИКОТИЧНИ СРЕДСТВА		
Кетоконазол* [#] 400 mg веднъж дневно	кетоконазол AUC ↓ 24% кетоконазол C _{min} ↓ 66% кетоконазол C _{max} ↔ (индукция на CYP3A поради висока доза рилпивириин в проучването) рилпивириин AUC ↑ 49% рилпивириин C _{min} ↑ 76% рилпивириин C _{max} ↑ 30% (инхибиране на CYP3A ензими)	Не е необходимо коригиране на дозата.
Флуконазол Итраконазол Позаконазол Вориконазол	Не е проучено. Съпътстващата употреба на REKAMBYS с азолови антимикотични средства може да предизвика повишение на плазмените концентрации на рилпивириин. (инхибиране на CYP3A ензими)	Не е необходимо коригиране на дозата.
АНТИМИКОБАКТЕРИАЛНИ СРЕДСТВА		
Рифабутин* [#] 300 mg веднъж дневно	рифабутин AUC ↔ рифабутин C _{min} ↔ рифабутин C _{max} ↔ 25-О-дезацетил-рифабутин AUC ↔ 25-О-дезацетил-рифабутин C _{min} ↔ 25-О-дезацетил-рифабутин C _{max} ↔	Рилпивириин не трябва да се използва в комбинация с рифабутин, тъй като не са установени специфични препоръки за прилагане. Има вероятност едновременното приложение да доведе до загуба
300 mg веднъж дневно	рилпивириин AUC ↓ 42% рилпивириин C _{min} ↓ 48%	

(+ 25 mg рилпивири веднџ дневно) 300 mg веднџ дневно (+ 50 mg рилпивири веднџ дневно)	рилпивири C_{max} ↓ 31% рилпивири AUC ↑ 16%* рилпивири C_{min} ↔* рилпивири C_{max} ↑ 43%* * в сравнение със самостоятелно приложение на 25 mg рилпивири веднџ дневно (индукция на CYP3A ензими)	на терапевтичен ефект на рилпивири (вж. точка 4.3).
Рифампицин*# 600 mg веднџ дневно	рифампицин AUC ↔ рифампицин C_{min} NA рифампицин C_{max} ↔ 25-деацетил-рифампицин AUC ↓ 9% 25-деацетил-рифампицин C_{min} NA 25-деацетил-рифампицин C_{max} ↔ рилпивири AUC ↓ 80% рилпивири C_{min} ↓ 89% рилпивири C_{max} ↓ 69% (индукция на CYP3A ензими)	Рилпивири не трябва да се използва в комбинация с рифампицин, тъй като има вероятност едновременно приложение да доведе до загуба на терапевтичен ефект на рилпивири (вж. точка 4.3).
Рифапентин	Не е проучено. Очаква се значимо намаляване на плазмените концентрации на рилпивири. (индукция на CYP3A ензими)	Рилпивири не трябва да се използва в комбинация с рифапентин, тъй като има вероятност едновременно приложение да доведе до загуба на терапевтичен ефект на рилпивири (вж. точка 4.3).
МАКРОЛИДНИ АНТИБИОТИЦИ		
Кларитромицин Еритромицин	Не е проучено. Очаква се повишена експозиция на рилпивири. (инхибиране на CYP3A ензими)	Когато е възможно, трябва да се помисли за алтернативно лечение, като напр. с азитромицин.
ГЛЮКОКОРТИКОИДИ ИЛИ КОРТИКОСТЕРОИДИ		
Дексаметазон (за системно приложение, с изключение на прилагане на единична доза)	Не е проучено. Очаква се дозозависимо намаляване на плазмените концентрации на рилпивири. (индукция на CYP3A ензими)	Рилпивири не трябва да се използва в комбинация с дексаметазон за системно приложение (с изключение като единична доза), тъй като едновременно приложение може да доведе до загуба на терапевтичен ефект на рилпивири (вж. точка 4.3). Трябва да се помисли за алтернативно лечение, особено при продължителна употреба.
НАРКОТИЧНИ АНАЛГЕТИЦИ		
Метадон* 60-100 mg веднџ дневно, индивидуализирана доза	R(-) метадон AUC ↓ 16% R(-) метадон C_{min} ↓ 22% R(-) метадон C_{max} ↓ 14% рилпивири AUC ↔* рилпивири C_{min} ↔* рилпивири C_{max} ↔* * въз основа на исторически контроли	Не е необходимо коригиране на дозата, когато се започва едновременно приложение на метадон с рилпивири. Препоръчва се обаче клинично проследяване, тъй като при някои пациенти може да бъде необходимо да се коригира поддържащата терапия с метадон.
АНТИАРИТМИЧНИ СРЕДСТВА		
Дигоксин*	дигоксин AUC ↔ дигоксин C_{min} NA	Не е необходимо коригиране на дозата.

	дигоксин $C_{\max}$ ↔	
АНТИДИАБЕТНИ СРЕДСТВА		
Метформин*	метформин AUC ↔ метформин $C_{\min}$ NA метформин $C_{\max}$ ↔	Не е необходимо коригиране на дозата.
БИЛКОВИ ПРОДУКТИ		
Жълт кантарион (Hypericum perforatum)	Не е проучено. Очаква се значимо намаляване на плазмените концентрации на рилпивириин. (индукция на CYP3A ензими)	Рилпивириин не трябва да се използва в комбинация с продукти, съдържащи жълт кантарион, тъй като едновременно приложение може да доведе до загуба на терапевтичен ефект на рилпивириин (вж. точка 4.3).
АНАЛГЕТИЦИ		
Парацетамол* [#] 500 mg единична доза	парацетамол AUC ↔ парацетамол $C_{\min}$ NA парацетамол $C_{\max}$ ↔ рилпивириин AUC ↔ рилпивириин $C_{\min}$ ↑ 26% рилпивириин $C_{\max}$ ↔	Не е необходимо коригиране на дозата.
ПЕРОРАЛНИ КОНТРАЦЕПТИВИ		
Етинилестрадиол* 0,035 mg веднъж дневно Норетиндрон* 1 mg веднъж дневно	етинилестрадиол AUC ↔ етинилестрадиол $C_{\min}$ ↔ етинилестрадиол $C_{\max}$ ↑ 17% норетиндрон AUC ↔ норетиндрон $C_{\min}$ ↔ норетиндрон $C_{\max}$ ↔ рилпивириин AUC ↔* рилпивириин $C_{\min}$ ↔* рилпивириин $C_{\max}$ ↔* * въз основа на исторически контроли	Не е необходимо коригиране на дозата.
ИНХИБИТОРИ НА HMG CO-A РЕДУКТАЗАТА		
Аторвастатин* [#] 40 mg веднъж дневно	аторвастатин AUC ↔ аторвастатин $C_{\min}$ ↓ 15% аторвастатин $C_{\max}$ ↑ 35% рилпивириин AUC ↔ рилпивириин $C_{\min}$ ↔ рилпивириин $C_{\max}$ ↓ 9%	Не е необходимо коригиране на дозата.
ИНХИБИТОРИ НА ФОСФОДИЕСТЕРАЗА ТИП 5 (PDE-5)		
Силденафил* [#] 50 mg единична доза	силденафил AUC ↔ силденафил $C_{\min}$ NA силденафил $C_{\max}$ ↔ рилпивириин AUC ↔ рилпивириин $C_{\min}$ ↔ рилпивириин $C_{\max}$ ↔	Не е необходимо коригиране на дозата.
Варденафил Тадалафил	Не е проучено.	Не е необходимо коригиране на дозата.

^Ω % повишаване/намаляване въз основа на проучванията за лекарствени взаимодействия с перорален рилпивириин

* Взаимодействието между рилпивириин и лекарствения продукт е оценено в клинично проучване. Всички други показани лекарствени взаимодействия са прогнозни.

[#] Това проучване на взаимодействията е проведено с доза по-висока от препоръчителната доза за рилпивириин, оценяващо максималния ефект върху едновременно приложения лекарствен продукт. Препоръката за прилагане е приложима към препоръчителната доза рилпивириин 25 mg веднъж дневно.

Лекарствени продукти, удължаващи QT

Перорално приложение на рилпивириин в препоръчителната доза 25 mg веднъж дневно не е свързано с клинично значим ефект върху QTc. Плазмените концентрации на рилпивириин след

рилпивиринови инжекции в препоръчителната доза 600 mg веднъж месечно или 900 mg на всеки 2 месеца са сравними с тези, постигнати след перорален рилпивиринов в доза 25 mg веднъж дневно. В едно проучване при здрави доброволци се наблюдава удължаване на QTc интервала на ЕКГ след супратерапевтични дози перорален рилпивиринов (75 mg веднъж дневно и 300 mg веднъж дневно) (вж. точка 5.1). Рилпивиринов трябва да се използва с внимание, когато се прилага едновременно с лекарствен продукт с известен риск от torsade de pointes (вж. точка 4.4).

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Ефектът на рилпивиринов върху бременността при хора е неизвестен.

Неголям обем данни за перорален рилпивиринов при бременни жени (за изхода от 300 до 1000 случая на бременност) не показват малформативна или фетална/неонатална токсичност на рилпивиринов.

Едно проучване при 19 бременни жени, лекувани с рилпивиринов перорално в комбинация с основна схема на лечение по време на второто и третото тримесечие и след раждането, показва по-ниска експозиция на перорален рилпивиринов по време на бременност. Поради това вирусният товар трябва да се проследява внимателно, ако рилпивиринов се използва по време на бременност.

Проучванията при животни не показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3).

Рилпивиринов не се препоръчва по време на бременност, освен ако очакваната полза оправдава потенциалния риск.

Трябва да се помисли за алтернативна схема на перорално лечение в съответствие с актуалните ръководства за лечение. След преустановяване на REKAMBYS рилпивиринов може да остане в системното кръвообращение в продължение на до 4 години при някои пациенти (вж. точка 4.4).

Кърмене

Въз основа на данни при животни се очаква рилпивиринов да се секретира в кърмата, въпреки че това не е потвърдено при хора. Рилпивиринов може да се открива в кърмата при хора в продължение на до 4 години при някои пациенти след преустановяване на REKAMBYS.

За да се избегне предаване на HIV на кърмачето, се препоръчва жени, инфектирани с HIV, да не кърмят.

Фертилитет

Липсват данни относно ефекта на рилпивиринов върху фертилитета при хора. Проучванията при животни не показват клинично значими ефекти върху фертилитета (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Пациентите трябва да се информират, че когато се лекуват с Рилпивиринов, може да възникнат умора, замаяване и сънливост (вж. точка 4.8).

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност

Най-често съобщаваните НР в проучванията са реакции на мястото на инжектиране, главоболие и пирексия

Резюме на нежеланите реакции в табличен вид

НР, установени при рилпивириин и/или каботегравири, са изброени по системно-органен клас (СОК) и честота (вижте Таблица 7). Честотите са определени като много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$) и нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$).

Таблица 7: Резюме на нежеланите реакции в табличен вид¹

Системо-органен клас (СОК) по MedDRA	Категория честота	НР при схема на лечение рилпивириин + каботегравири
Нарушения на кръвта и лимфната система	Чести	нисък брой на белите кръвни клетки ² , нисък хемоглобин ² , нисък брой на тромбоцитите ²
Нарушения на имунната система	Нечести	синдром на имунно реактивиране ²
Нарушения на метаболизма и храненето	Много чести	повишен общ холестерол (на гладно) ² , повишен LDL-холестерол (на гладно) ²
	Чести	намален апетит ² , повишено ниво на триглицериди (на гладно) ²
Психични нарушения	Чести	депресия, тревожност, патологични сънища, безсъние, нарушение на съня ² , потиснато настроение ²
Нарушения на нервната система	Много чести	главоболие
	Чести	замайване
	Нечести	сънливост, вазовагални реакции (в отговор на инжекциите)
Стомашно-чревни нарушения	Много чести	повишена панкреатична амилаза ²
	Чести	гадене, повръщане, коремна болка ³ , метеоризъм, диария, коремен дискомфорт ² , сухота в устата ² , повишена липаза ²
Хепатобилиарни нарушения	Нечести	хепатотоксичност
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Чести	обрив ⁴
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Чести	миалгия
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Много чести	реакции на мястото на инжектиране (болка и дискомфорт, възелче на мястото на инжектиране, индурация), пирексия ⁵
	Чести	реакции на мястото на инжектиране (оток, еритем, сърбеж, посиняване, затопляне, хематом), умора, астения, неразположение
	Нечести	реакции на мястото на инжектиране (целулит, абсцес, анестезия, кръвоизлив, промяна на цвета)

Изследвания	Чести	повишено тегло
	Нечести	повишена трансаминаза, повишен билирубин в кръвта

- ¹ Честотата на установени НР се основава на всички съобщени събития, а не се ограничава до тези, които изследователят счита за поне възможно свързани с лекарството.
- ² Допълнителни нежелани реакции, наблюдавани с перорален рилпивириин в други клинични изпитвания.
- ³ Коремна болка включва следните групирани предпочитани термини по MedDRA: коремна болка, болка в горните отдели на корема.
- ⁴ Обрив включва следните групирани предпочитани термини по MedDRA: обрив, еритематозен обрив, генерализиран обрив, макуларен обрив, макуло-папуларен обрив, морбилиформен обрив, папуларен обрив, сърбящ обрив.
- ⁵ Пирексия включва следните групирани предпочитани термини по MedDRA: пирексия, усещане за горещина, повишена телесна температура. Повечето от случаите на пирексия са докладвани в рамките на една седмица след инжектирането.

Общият профил на безопасност на седмица 96 и седмица 124 в проучването FLAIR съответства на наблюдавания на седмица 48, като не се установяват нови находки по отношение на безопасността. Във фазата на разширение на проучването FLAIR започването на схемата на инжектиране на рилпивириин плюс каботегравир без перорално въвеждане (директно инжектиране) не е свързана с никакви нови съображения, свързани с безопасността във връзка с пропускане на фазата на перорално въвеждане.

Описание на избрани нежелани реакции

Локални реакции на мястото на инжектиране (РМИ)

До 1% от хората преустановяват лечението с рилпивириин и каботегравир инжекции поради РМИ.

Реакциите на мястото на инжектиране обикновено са леки (степен 1, 70%-75% от пациентите) или умерени (степен 2, 27%-36% от пациентите). 3-4% от пациентите получават тежки (степен 3) РМИ. Медианата на продължителност на събитията с РМИ е 3 дни. Процентът на пациентите, съобщаващи РМИ, намалява с времето.

Увеличение на теглото

Във времевата точка на седмица 48 участниците в проучвания фаза 3 FLAIR и ATLAS, които получават рилпивириин плюс каботегравир, наддават на тегло с медиана от 1,5 kg. Участниците, които продължават със своята текуща схема на антиретровирусно лечение (CAR) наддават на тегло с медиана от 1,0 kg (сборен анализ).

В отделните проучвания FLAIR и ATLAS медианата на наддаване на тегло в рамената с рилпивириин плюс каботегравир е съответно 1,3 kg и 1,8 kg в сравнение с 1,5 kg и 0,3 kg в рамената с CAR.

Във времевата точка на 48 седмица в ATLAS-2M медианата на наддаване на тегло в рамената както при прилагане на рилпивириин+ каботегравир веднъж месечно, така и при прилагане на всеки 2 месеца, е 1,0 kg.

Промени в лабораторните стойности

Повишени трансаминази (ALT/AST) са наблюдавани при участници, получаващи рилпивириин плюс каботегравир, по време на клиничните проучвания. Тези повишения се отдават предимно на остър вирусен хепатит. Някои пациенти на лечение с перорален рилпивириин плюс перорален каботегравир имат повишения на трансаминазите, които се отдават на предполагаема свързана с лекарството хепатотоксичност. Тези промени са обратими след преустановяване на лечението.

Малки, непрогресиращи увеличения на общия билирубин (без клинична жълтеница) са наблюдавани при лечение с рилпивириин плюс каботегравир. Тези промени не се считат за

клинично значими, тъй като вероятно отразяват конкуренцията между каботегравир и неконюгирания билирубин за общия път на клирънс (UGT1A1).

По време на клинични изпитвания с рилпивирин плюс каботегравир се наблюдават повишени липази. Повишени стойности на липазата степен 3 и 4 се наблюдават с по-голяма честота при рилпивирин плюс каботегравир в сравнение с CAR. Тези повишения обикновено са безсимптомни и не водят до прекратяване на лечението с рилпивирин плюс каботегравир. В проучване ATLAS-2M се съобщава за един случай на панкреатит с летален изход с липаза степен 4 и утежняващи фактори (включително анамнеза за панкреатит), за което не може да се изключи причинно-следствена връзка със схемата на инжектиране.

Педиатрична популация

Въз основа на данните от анализите на седмица 16 (Кохорта 1; n=25) и седмица 24 (Кохорта 2; n=144) от проучването МОСНА (ИМРААСТ 2017) не са установени нови съображения по отношение на безопасността при юноши (на възраст най-малко 12 години и с тегло 35 kg или повече) в сравнение с профила на безопасност, установен при възрастните.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в Приложение V.

4.9 Предозиране

Опитът с предозиране на рилпивирин понастоящем е ограничен. Ако настъпи предозиране, пациентът трябва да се лекува с поддържащо лечение според клиничните показания, като се следят жизнените признаци и ЕКГ (QT интервал), както е необходимо. Тъй като рилпивирин се свързва с плазмените протеини във висока степен, няма вероятност диализата да доведе до значително отстраняване на активното вещество.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антивирусни средства за системно приложение, нуклеозидни инхибитори на обратната транскриптаза, АТС код: J05AG05

Механизъм на действие

Рилпивирин е диарилпиримидин, NNRTI на HIV-1. Действието на рилпивирин е медирано от неконкурентно инхибиране на обратната транскриптаза (RT) на HIV-1. Рилпивирин не инхибира човешките клетъчни ДНК полимеразы α , β и γ .

Антивирусна активност *in vitro*

Рилпивирин демонстрира активност срещу лабораторни щамове на див тип HIV-1 при остро инфектирана Т-клетъчна линия с медиана на стойността на EC₅₀ за HIV-1/ПВ 0,73 nM (0,27 ng/ml). Въпреки че рилпивирин показва ограничена *in vitro* активност срещу HIV-2 със средни EC₅₀ стойности, вариращи от 2 510 до 10 830 nM (920 до 3 970 ng/ml), при липсата на клинични данни не се препоръчва лечение на HIV-2 инфекция с рилпивирин.

Рилпивирин също така демонстрира антивирусна активност срещу широк панел от HIV-1 група М (подвид А, В, С, D, F, G, H) първични изолати с EC₅₀ стойности, вариращи от 0,07 до 1,01 nM

(0,03 до 0,37 ng/ml) и група О първични изолати с EC₅₀ стойности, вариращи от 2,88 до 8,45 nM (1,06 до 3,10 ng/ml).

Резистентност

Като се вземат предвид всички налични *in vitro* и *in vivo* данни, получени при перорално приложение на рилпивирин при нелекувани досега пациенти, следните мутации, свързани с резистентност, когато присъстват на изходно ниво, може да повлияят активността на рилпивирин: K101E, K101P, E138A, E138G, E138K, E138R, E138Q, V179L, Y181C, Y181I, Y181V, Y188L, H221Y, F227C, M230I, M230L и комбинацията на L100I и K103N.

В клетъчна култура

Селектирането на щамове, резистентни към рилпивирин, в клетъчна култура започва от див тип HIV-1 с различен произход и подвидове, както и NNRTI-резистентен HIV-1. Най-често наблюдаваните резистентносвързани мутации, които възникват, са L100I, K101E, V108I, E138K, V179F, Y181C, H221Y, F227C и M230I.

Възрастни с вирусна супресия

Броят на участниците, които отговарят на критериите за потвърден вирусологичен неуспех (confirmed virologic failure, CVF), е нисък в сборните клинични проучвания фаза 3 ATLAS и FLAIR. Има 7 случая на CVF при лечение с рилпивирин плюс каботегравир (7/591, 1,2%) и 7 случая при лечение с настоящата антиретровирусна схема (7/591, 1,2%) до седмица 48. В сборния анализ в групата с рилпивирин плюс каботегравир резистентност са развили 5/591 (0,8%) участници: 5/591 (0,8%) и 4/591 (0,7%) с мутации, свързани съответно с резистентност към рилпивирин (K101E [n=1], E138A/E/K/T [n=1], E138A [n=1] или E138K [n=2]) и/или към каботегравир (G140R [n=1], Q148R [n=2] или N155H [n=1]). Четиримата пациенти с CVF в групата с рилпивирин плюс каботегравир във FLAIR имат HIV-1 подтип A1 (n=3) или AG (n=1). Един пациент с CVF във FLAIR не е получил инжекция. Тримата пациенти с CVF в групата с каботегравир плюс рилпивирин в ATLAS имат HIV-1 подтип A, A1 или AG. При 2 от тези 3 случая с CVF мутациите, свързани с резистентност към рилпивирин, наблюдавани при неуспех, са наблюдавани също и на изходно ниво в HIV-1 ДНК на моноклеарни клетки в периферна кръв (PBMC).

В проучването ATLAS-2M 10 участници отговарят на критериите за CVF до седмица 48: 8/522 (1,5%) в рамото Q8W и 2/523 (0,4%) в рамото Q4W. В групата Q8W 5/522 (1,0%) са развили резистентност: 4/522 (0,8%) и 5/522 (1,0%) с мутации, свързани съответно с резистентност към рилпивирин (E138A [n=1], E138K [n=1], K101E [n=2] или Y188L [n=1]) и/или към каботегравир (Q148R [n=3] или N155H [n=4]). В групата Q4W 2/523 (0,4%) са развили резистентност: 1/523 (0,2%) и 2/523 (0,4%) имат мутации, свързани съответно с резистентност към рилпивирин (K101E [n=1], M230L [n=1]) и/или към каботегравир (E138K [n=1], Q148R [n=1] или N155H [n=1]). На изходно ниво в рамото с Q8W 5 участници имат мутации, свързани с резистентност към рилпивирин, а 1 от тези участници е носител на мутация, свързана с резистентност към каботегравир. На изходно ниво никой от участниците в рамото с Q4W няма мутация, свързана с резистентност към рилпивирин или каботегравир. Десетте участници с CVF на каботегравир плюс рилпивирин в ATLAS-2M имат HIV-1 подтип A (n=1), A1 (n=2), B (n=4), C (n=2) или Complex (n=1).

Кръстосана резистентност

Мутантен вирус срещу NNRTI според позицията

В панел от 67 HIV-1 рекомбинантни лабораторни щамове с една мутация в RT позиции, свързана с резистентност към NNRTI, включително най-често срещаните K103N и Y181C, рилпивирин показва антивирусна активност срещу 64 (96%) от тези щамове. Единствените мутации, свързани с резистентност, водеща до загуба на чувствителност към рилпивирин, са: K101P, Y181I и Y181V. Мутацията K103N сама по себе си не води до намалена чувствителност към рилпивирин, но комбинацията на K103N и L100I води до 7-кратно намаление на чувствителността към рилпивирин.

Рекомбинантни клинични изолати

Рилпивирин запазва чувствителност (кратна промяна $\leq$ биологична прагова стойност) срещу 62% от 4786 HIV-1 рекомбинантни клинични изолати, резистентни на ефавиренц и/или невирапин.

Възрастни с вирусна супресия

В анализа на седмица 48 от проучванията фаза 3 ATLAS и FLAIR в 5/7 случая на CVF има фенотипна резистентност срещу рилпивирин. При тези 5 пациенти фенотипна кръстосана резистентност е наблюдавана срещу ефавиренц (n=4), етравирин (n=3) и невирапин (n=4).

Ефекти върху електрокардиограмата

В едно рандомизирано, плацебо- и контролирано с активно вещество (моксифлоксацин 400 mg веднъж дневно) кросоувър проучване при 60 здрави възрастни с 13 измервания за 24 часа в стационарно състояние не се установява ефект върху QTcF интервала при перорално приложение на рилпивирин в препоръчителната доза 25 mg веднъж дневно. Плазмените концентрации на рилпивирин след инжекции с REKAMBYS са сравними с концентрациите, постигнати с перорален рилпивирин в доза 25 mg веднъж дневно. REKAMBYS в препоръчителната доза 600 mg веднъж месечно или 900 mg на всеки 2 месеца не е свързан с клинично значим ефект върху QTc.

Когато са проучвани супратерапевтични дози 75 mg веднъж дневно и 300 mg веднъж дневно на перорален рилпивирин при здрави възрастни, максималните средни съответстващи по време (95% горна граница на доверителния интервал) разлики в QTcF интервала от плацебо след изходна корекция са съответно 10,7 (15,3) и 23,3 (28,4) ms. Перорално приложение на рилпивирин 75 mg веднъж дневно и 300 mg веднъж дневно в стационарно състояние води до по-висока средна C_{max} приблизително съответно 4,4 пъти и 11,6 пъти над средната C_{max} в стационарно състояние, наблюдавана при препоръчителната доза 600 mg веднъж месечно на REKAMBYS. Перорално приложение на рилпивирин 75 mg веднъж дневно и 300 mg веднъж дневно в стационарно състояние води до по-висока средна C_{max} приблизително съответно 4,1 пъти и 10,7 пъти над средната C_{max} в стационарно състояние, наблюдавана с препоръчителната доза 900 mg REKAMBYS на всеки 2 месеца.

Клинична ефикасност и безопасност

Възрастни

Прилагане всеки 1 месец

Ефикасността на REKAMBYS плюс каботегравир инжекция е оценена в две рандомизирани, многоцентрови, активно-контролирани, открити проучвания фаза 3 с успоредни рамена за доказване на не по-малка ефикасност (non-inferiority), FLAIR (201584) и ATLAS (201585). Първичният анализ е извършен след като всички участници са завършили своята визита на седмица 48 или са преустановили участието си в проучването преждевременно.

Пациенти с вирусна супресия (лекувани преди това със схема на лечение, съдържаща долутегравир, в продължение на 20 седмици)

Във FLAIR 629 инфектирани с HIV-1, нелекувани досега с антиретровирусно лечение (ART) пациенти получават схема на лечение, съдържаща долутегравир, INI, в продължение на 20 седмици (или долутегравир/абакавир/ламивудин, или долутегравир + 2 други нуклеозидни инхибитори на обратната транскриптаза, ако участниците са HLA-B*5701 положителни). Пациентите, които са с вирусна супресия (HIV-1 РНК < 50 копия на ml, n=566), след това са рандомизирани (1:1) или за получаване на схема на лечение с рилпивирин плюс каботегравир, или остават на лечение с CAR. Пациентите, рандомизирани за получаване на схема на лечение с рилпивирин плюс каботегравир, започват перорално въвеждащо лечение с каботегравир

(30 mg) таблетки плюс рилпивириин (25 mg) таблетки веднъж дневно в продължение на най-малко 4 седмици, последвано от лечение с каботегравир инжекция (месец 1: 600 mg, месец 2 нататък: 400 mg инжекция) плюс рилпивириин инжекция (месец 1: 900 mg инжекция, месец 2 нататък: 600 mg инжекция) месечно за до 96 седмици.

Пациенти с вирусна супресия (стабилни на предходна ART в продължение на поне 6 месеца)

В ATLAS 616 инфектирани с HIV-1, лекувани преди това с ART, пациенти с вирусна супресия (за най-малко 6 месеца) (HIV-1 РНК < 50 копия на ml) са рандомизирани (1:1) и получават или схема на лечение с рилпивириин плюс каботегравир, или остават на CAR. Пациентите, рандомизирани за получаване на схема на лечение с рилпивириин плюс каботегравир, започват перорално въвеждащо лечение с каботегравир (30 mg) таблетки плюс рилпивириин (25 mg) таблетки веднъж дневно в продължение на най-малко 4 седмици, последвано от лечение с каботегравир инжекция (месец 1: 600 mg, месец 2 нататък: 400 mg инжекция) плюс рилпивириин инжекция (месец 1: 900 mg инжекция, месец 2 нататък: 600 mg инжекция) месечно за още 44 седмици. В ATLAS 50%, 17%, и 33% от пациентите са получавали NNRTI, PI или INI (съответно) като основен клас лекарства за трето лечение преди рандомизирането и това е сходно между рамената на лечение.

Сборни данни от проучвания фаза 3

В сборния анализ на изходно ниво в рамото с рилпивириин плюс каботегравир медианата на възрастта на участниците е 38 години, 27% са жени, 27% не са от бялата раса, 1% са ≥ 65 години и 7% имат брой на CD4+ клетки под 350 клетки на mm^3 ; тези характеристики са сходни в рамената на лечение.

Първичната крайна точка в двете проучвания е процентът на участници с плазмена HIV-1 РНК ≥ 50 копия/ml в седмица 48 (snapshot алгоритъм за ИТТ-Е популацията).

В сборен анализ на двете проучвания фаза 3 лечението с рилпивириин плюс каботегравир е не по-малко ефикасно (non-inferior) от CAR по отношение на процентът на участници с плазмена HIV-1 РНК ≥ 50 к/мл (съответно 1,9% и 1,7%) в седмица 48. Коригираната разлика в лечението между рилпивириин плюс каботегравир и CAR (0,2; 95% CI: -1,4; 1,7) отговаря на критерия за не по-малка ефикасност (горна граница на 95% CI под 4%) [вж. Таблица 8].

Първичната крайна точка и другите резултати на седмица 48, включително резултатите по основните изходни фактори, за FLAIR, ATLAS и сборни данни са дадени в Таблица 8 и Таблица 9.

Таблица 8: Вирусологични резултати от рандомизираното лечение във FLAIR и ATLAS в седмица 48 (Snapshot анализ)

	FLAIR		ATLAS		Сборни данни	
	RPV+ CAB N=283	CAR N=283	RPV+ CAB N=308	CAR N=308	RPV+ CAB N=591	CAR N=591
HIV-1 РНК ≥ 50 копия/ml†	6 (2,1)	7 (2,5)	5 (1,6)	3 (1,0)	11 (1,9)	10 (1,7)
Разлика в лечението % (95% CI)*	-0,4 (-2,8; 2,1)		0,7 (-1,2; 2,5)		0,2 (-1,4; 1,7)	
HIV-1 РНК < 50 копия/ml	265 (93,6)	264 (93,3)	285 (92,5)	294 (95,5)	550 (93,1)	558 (94,4)
Разлика в лечението % (95% CI)*	0,4 (-3,7; 4,5)		-3,0 (-6,7; 0,7)		-1,4 (-4,1; 1,4)	
Без вирусологични данни в прозореца в седмица 48	12 (4,2)	12 (4,2)	18 (5,8)	11 (3,6)	30 (5,1)	23 (3,9)
<u>Причини</u>						

Преустановено проучване/проучван о лекарство поради нежелано събитие или смърт	8 (2,8)	2 (0,7)	11 (3,6)	5 (1,6)	19 (3,2)	7 (1,2)
Преустановено проучване/проучван о лекарство поради други причини	4 (1,4)	10 (3,5)	7 (2,3)	6 (1,9)	11 (1,9)	16 (2,7)
Липсващи данни към времето на прозореца, но продължава в проучването	0	0	0	0	0	0

* Коригирано по изходни фактори за стратифициране.

† Включва пациенти, които са преустановили поради липса на ефикасност, преустановили, без да са потиснати. N=брой пациенти във всяка група на лечение, CI=доверителен интервал, CAR=текуща схема на антиретровирусно лечение, RPV=рилпивириин, CAB=каботегравир.

Таблица 9: Процент пациенти с плазмена HIV-1 РНК ≥ 50 копия/ml в седмица 48 по основни изходни фактори (Snapshot резултати)

Изходни фактори		Сборни данни от FLAIR и ATLAS	
		RPV+CAB N=591 n/N (%)	CAR N=591 n/N (%)
Изходно ниво на CD4+ (клетки/ mm ³)	< 350	0/42	2/54 (3,7)
	≥ 350 до < 500	5/120 (4,2)	0/117
	≥ 500	6/429 (1,4)	8/420 (1,9)
Пол	Мъже	6/429 (1,4)	9/423 (2,1)
	Жени	5/162 (3,1)	1/168 (0,6)
Раса	Бяла	9/430 (2,1)	7/408 (1,7)
	Чернокожи африканци/американци	2/109 (1,8)	3/133 (2,3)
	Азиатци/други	0/52	0/48
ИТМ	< 30 kg/m ²	6/491 (1,2)	8/488 (1,6)
	≥ 30 kg/m ²	5/100 (5,0)	2/103 (1,9)
Възраст (години)	< 50	9/492 (1,8)	8/466 (1,7)
	≥ 50	2/99 (2,0)	2/125 (1,6)
Изходна антивирусна терапия при рандомизирането	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)

ИТМ=индекс на телесната маса, PI=протеазен инхибитор, INI=интегразен инхибитор, NNRTI=ненуклеозиден инхибитор на обратната транскриптаза, RPV=рилпивириин, CAB=каботегравир, CAR=текуща схема на антиретровирусно лечение

В проучванията FLAIR и ATLAS разликите в лечението по отношение на изходните характеристики (брой CD4+, пол, възраст, раса, ИТМ, основен клас лекарства за трето лечение) са сравними.

Седмица 96 FLAIR

В проучването FLAIR след 96 седмици резултатите продължават да съответстват на резултатите след 48 седмици. Процентът на пациенти с плазмена HIV-1 РНК ≥ 50 к/мл при рилпивириин плюс каботегравир (n=283) и CAR (n=283) е съответно 3,2% и 3,2% (коригирана разлика в лечението между рилпивириин плюс каботегравир и CAR [0,0; 95% CI: -2,9; 2,9]). Процентът на пациенти с плазмена HIV-1 РНК < 50 к/мл при рилпивириин плюс каботегравир и CAR е съответно 87% и 89% (коригирана разлика в лечението между рилпивириин плюс каботегравир и CAR [-2,8; 95% CI: -8,2; 2,5]).

Седмица 124 FLAIR директно инжектиране спрямо перорално въвеждане

В проучването FLAIR е извършена оценка на безопасността и ефикасността на седмица 124 при пациентите, избрали да преминат на седмица 100 от абакавир/долутегравир/ламивудин към рилпивирин плюс каботегравир във фазата на разширение на проучването. Участниците имат възможност да преминат със или без фаза на перорално въвеждане, като е създадена група с перорално въвеждане и група с директно инжектиране.

На седмица 124 делът на участниците с плазмена HIV-1 РНК ≥ 50 копия/ml е 1/121 (0,8%) и 1/111 (0,9%) съответно в групите с перорално въвеждане и директно инжектиране. Степента на вирусна супресия (HIV-1 РНК < 50 копия/ml) е подобна в групата с перорално въвеждане (113/121 [93,4%]) и в групата с директно инжектиране (110/111 [99,1%]).

Прилагане на всеки 2 месеца

Пациенти с вирусна супресия (стабилни на предходна ART в продължение на поне 6 месеца)

Ефикасността и безопасността на рилпивирин инжекция, прилаган на всеки 2 месеца, е оценена в едно рандомизирано, многоцентрово, открито проучване фаза 3b с успоредни рамена за доказване на не по-малка ефикасност, ATLAS-2M (207966). Първичният анализ е проведен след като всички участници са завършили своята визита в седмица 48 или са преустановили проучването преждевременно.

В ATLAS-2M 1045 HIV-1 инфектирани, лекувани преди това с ART пациенти с вирусна супресия, са рандомизирани (1:1) и получават схема на лечение с рилпивирин плюс каботегравир инжекция, прилагана или на всеки 2 месеца, или веднъж месечно. Пациентите с първоначално лечение без каботегравир/рилпивирин получават перорално въвеждащо лечение, състоящо се от една таблетка (25 mg) рилпивирин плюс една таблетка (30 mg) каботегравир дневно в продължение на най-малко 4 седмици. Пациентите, рандомизирани за лечение веднъж месечно с рилпивирин инжекции (месец 1: 900 mg инжекция, от месец 2 нататък: 600 mg инжекция) и каботегравир инжекции (месец 1: 600 mg инжекция, от месец 2 нататък: 400 mg инжекция), получават лечение за още 44 седмици. Пациентите, рандомизирани за лечение на всеки 2 месеца с рилпивирин инжекции (900 mg инжекция в месеци 1, 2, 4 и на всеки 2 месеца след това) и каботегравир инжекции (600 mg инжекция в месеци 1, 2, 4 и на всеки 2 месеца след това), получават лечение за още 44 седмици. Преди рандомизирането 63%, 13% и 24% от участниците получават рилпивирин плюс каботегравир съответно за 0 седмици, 1 до 24 седмици и > 24 седмици.

На изходно ниво медианата на възрастта на участниците е 42 години, 27% са жени, 27% не са от бялата раса, 4% са ≥ 65 години и 6% имат брой на CD4+ клетки под 350 клетки на mm^3 ; тези характеристики са сходни в рамената на лечение.

Първичната крайна точка в ATLAS-2M е процентът на пациенти с плазмена HIV-1 РНК ≥ 50 копия/ml в седмица 48 (snapshot алгоритъм за ITT-E популацията).

В ATLAS-2M лечението с рилпивирин плюс каботегравир, прилагано на всеки 2 месеца, е не по-малко ефикасно от лечението с каботегравир и рилпивирин, прилагано всеки месец, по отношение на процента на участници с плазмена HIV-1 РНК ≥ 50 к/ml (съответно 1,7% и 1,0%) в седмица 48. Коригираната разлика в лечението между каботегравир плюс рилпивирин, прилагани на всеки 2 месеца и всеки месец (0,8; 95% CI: -0,6; 2,2), отговаря на критерия за не по-малка ефикасност (горна граница на 95% CI под 4%).

Таблица 10: Вирусологични резултати от рандомизирано лечение в ATLAS-2M след 48 седмици (Snapshot анализ)

	Прилагане на всеки 2 месеца (Q8W)	Прилагане веднъж месечно (Q4W)
	N=522 (%)	N=523 (%)
HIV-1 РНК $\geq$ 50 копия/ml[†]	9 (1,7)	5 (1,0)
Разлика в лечението % (95% CI)*	0,8 (-0,6; 2,2)	
HIV-1 РНК < 50 копия/ml	492 (94,3)	489 (93,5)
Разлика в лечението % (95% CI)*	0,8 (-2,1; 3,7)	
Без вирусологични данни в прозореца в седмица 48	21 (4,0)	29 (5,5)
Причини:		
Преустановено проучване поради НС или смърт	9 (1,7)	13 (2,5)
Преустановено проучване по други причини	12 (2,3)	16 (3,1)
Продължават проучването, но липсват данни в прозореца	0	0

* Коригирана за изходни фактори на стратифициране.

[†] Включва участници, които са преустановили поради липса на ефикасност, преустановили, без да са потиснати.

N=брой пациенти във всяка група на лечение, CI=доверителен интервал, CAR=текуща схема на антиретровирусно лечение.

Таблица 11: Процент пациенти с плазмена HIV-1 РНК $\geq$ 50 копия/ml в ATLAS-2M в седмица 48 по основни изходни фактори (Snapshot резултати).

<u>Изходни фактори</u>		Брой HIV-1 РНК $\geq$ 50 к/ml/ общо оценени (%)	
		Прилагане на всеки 2 месеца (Q8W)	Прилагане веднъж месечно (Q4W)
Изходен брой CD4+ клетки (клетки/mm³)	< 350	1/ 35 (2,9)	1/ 27 (3,7)
	350 до < 500	1/ 96 (1,0)	0/ 89
	$\geq$ 500	7/391 (1,8)	4/407 (1,0)
Пол	Мъже	4/385 (1,0)	5/380 (1,3)
	Жени	5/137 (3,5)	0/143
Раса	Бяла	5/370 (1,4)	5/393 (1,3)
	Не бяла	4/152 (2,6)	0/130
	Чернокожи африканци/американци	4/101 (4,0)	0/ 90
	Нечернокожи африканци/американци	5/421 (1,2)	5/421 (1,2)
ИТМ	< 30 kg/m ²	3/409 (0,7)	3/425 (0,7)
	$\geq$ 30 kg/m ²	6/113 (5,3)	2/98 (2,0)
Възраст (години)	< 35	4/137 (2,9)	1/145 (0,7)
	35 до < 50	3/242 (1,2)	2/239 (0,8)
	$\geq$ 50	2/143 (1,4)	2/139 (1,4)
Предшестваща експозиция на CAB/RPV	Липсва	5/327 (1,5)	5/327 (1,5)
	1-24 седмици	3/69 (4,3)	0/68
	> 24 седмици	1/126 (0,8)	0/128

ИТМ=индекс на телесната маса, CAB=каботегравир, RPV=рилпивирин

В проучването ATLAS-2M разликите в лечението по отношение на първичната крайна точка според изходните характеристики (брой CD4+ лимфоцити, пол, раса, ИТМ, възраст и предшестваща експозиция на каботегравир/рилпивирир) не са клинично значими.

Резултатите за ефикасност в седмица 96 съответстват на резултатите за първичната крайна точка в седмица 48. Инжекциите рилпивирир плюс каботегравир, прилагани на всеки 2 месеца, имат не по-малка ефикасност от рилпивирир и каботегравир, прилагани всеки месец. Процентът на участниците с плазмена HIV-1 РНК ≥ 50 c/ml в седмица 96 при рилпивирир плюс каботегравир, прилагани на всеки 2 месеца (n=522), и рилпивирир плюс каботегравир, прилагани веднъж месечно (n=523), е съответно 2,1% и 1,1% (коригирана разлика в лечението между рилпивирир плюс каботегравир, прилагани на всеки 2 месеца и веднъж месечно [1,0; 95% CI: -0,6; 2,5]). Процентът на участниците с плазмена HIV-1 РНК < 50 c/ml в седмица 96 при рилпивирир плюс каботегравир, прилагани на всеки 2 месеца, и рилпивирир плюс каботегравир, прилагани веднъж месечно, е съответно 91% и 90,2% (коригирана разлика в лечението между рилпивирир плюс каботегравир, прилагани на всеки 2 месеца и веднъж месечно [0,8; 95% CI: -2,8; 4,3]).

Резултатите за ефикасност в седмица 152 съответстват на резултатите за първичната крайна точка в седмица 48 и седмица 96. Инжекциите рилпивирир плюс каботегравир, прилагани на всеки 2 месеца, са с не по-малка ефикасност от рилпивирир и каботегравир, прилагани всеки месец. В ИТТ анализ процентът на участниците с плазмена HIV-1 РНК ≥ 50 c/ml в седмица 152 при рилпивирир плюс каботегравир, прилагани на всеки 2 месеца (n=522), и рилпивирир плюс каботегравир, прилагани веднъж месечно (n=523), е съответно 2,7% и 1,0% (коригирана разлика в лечението между рилпивирир плюс каботегравир, прилагани на всеки 2 месеца и веднъж месечно [1,7; 95% CI: -0,1; 3,3]). В ИТТ анализ процентът на участниците с плазмена HIV-1 РНК < 50 c/ml в седмица 152 при рилпивирир плюс каботегравир, прилагани на всеки 2 месеца, и рилпивирир плюс каботегравир, прилагани веднъж месечно, е съответно 87% и 86% (коригирана разлика в лечението между рилпивирир плюс каботегравир, прилагани на всеки 2 месеца и веднъж месечно [1,5; 95% CI: -2,6; 5,6]).

Post hoc анализи

Мултивариатни анализи на сборни проучвания от фаза 3 (ATLAS до 96 седмици, FLAIR до 124 седмици, ATLAS-2M до 152 седмици) изследват влиянието на различни фактори върху риска от CVF. В анализа на изходните фактори (baseline factors analysis, BFA) се изследват: изходните характеристики на вирусите и участниците и схемите на прилагане, а мултивариатният анализ (multivariable analysis, MVA) включва изходните фактори и включените прогнозни плазмени лекарствени концентрации след изходното ниво по отношение на CVF при използване на регресионно моделиране с процедура за избор на променлива. След общо 4291 човекогодини некоригираната честота на CVF е 0,54 на 100 човекогодини. Съобщават се 23 случая на CVF (1,4% от 1651 души в тези проучвания).

BFA показват, че мутациите, свързани с резистентност към рилпивирир (съотношение на честотите IRR=21,65, $p<0,0001$), HIV-1 подтип A6/A1 (IRR=12,87, $p<0,0001$) и индексът на телесната маса (IRR=1,09 на 1 единица повишение, $p=0,04$; IRR=3,97 ≥ 30 kg/m², $p=0,01$) са свързани с CVF. Другите променливи, включително прилагане Q4W или Q8W, женски пол или мутациите, свързани с резистентност CAB/INI нямат значима връзка с CVF. Комбинация от най-малко 2 от следните основни фактори на изходно ниво е свързана с повишен риск от CVF: мутации, свързани с резистентност към рилпивирир, HIV-1 подтип A6/A1 или ИТМ ≥ 30 kg/m² (Таблица 12).

Таблица 12 Вирусологични резултати според наличието на основните фактори на изходно ниво, мутации на резистентност към рилпивирир, HIV-1 подтип A6/A1¹ и ИТМ ≥ 30 kg/m²

Изходни фактори (брой)	Вирусологичен успех ²	Потвърден вирусологичен неуспех (%) ³
0	844/970 (87,0)	4/970 (0,4)

1	343/404 (84,9)	8/404 (2,0) ⁴
≥ 2	44/57 (77,2)	11/57 (19,3) ⁵
ОБЩО (95% доверителен интервал)	1231/1431 (86/0) (84,1%; 87,8%)	23/1431 (1,6) ⁶ (1,0%; 2,4%)

¹ Класификация на HIV-1 подтип A1 или A6 се основава на Los Alamos National Library panel от базата данни на HIV последователностите (HIV Sequence database) (м. юни 2020 г.)

² Въз основа на Snapshot алгоритъм за РНК на FDA <50 копия/ml в седмица 48 за ATLAS, в седмица 124 за FLAIR, в седмица 152 за ATLAS-2M.

³ Определен като две последователни измервания на HIV РНК ≥200 копия/ml.

⁴ Положителна предиктивна стойност (PPV) <1%; отрицателна предиктивна стойност (NPV) 98,5%; чувствителност 34,8%; специфичност 71,94%

⁵ PPV 19,3%; NPV 99,1%; чувствителност 47,8%; специфичност 96,7%

⁶ Група за анализ с всички нелипсващи ковариати за изходните фактори (от общо 1651 души).

При пациентите с най-малко два от тези рискови фактора процентът на участниците с CVF е по-висок от наблюдавания при пациентите без рисков фактор или с един рисков фактор, като CVF се установява при 6/24 пациенти [25,0%, 95% CI (9,8%; 46,7%)], лекувани със схема на лечение на всеки 2 месеца, и при 5/33 пациенти [15,2%, 95% CI (5,1%; 31,9%)], лекувани със схема на лечение веднъж месечно.

Перорална мостова терапия с друга ART

В ретроспективен анализ на сборни данни от 3 клинични проучвания (FLAIR, ATLAS-2M и LATTE-2/проучване 200056) са включени 29 участници, получавали перорална мостова терапия с ART, различна от рилпивирин плюс каботегравир (алтернативна мостова терапия), по време на лечение с рилпивирин плюс каботегравир интрамускулни (i.m.) инжекции с продължително действие (LA) с медиана на продължителността 59 дни (25-ти и 75-ти персентил 53-135).

Медианата на възрастта на участниците е 32 години, 14% са от женски пол, 31% не са от бялата раса, 97% са получавали схема на лечение на базата на INI за алтернативна перорална мостова терапия, 41% са получавали NNRTI като част от схема на алтернативна перорална мостова терапия (включваща рилпивирин в 11/12 случая) и 62% са получавали NRTI. Трима участници са се оттеглили по време на пероралната мостова терапия или малко след нея поради причини, несвързани с безопасността. Повечето (≥96%) от участниците поддържат вирусологично потискане (плазмена HIV-1 РНК <50 копия/ml). По време на преминаването към алтернативна перорална мостова терапия и по време на периода след нея (до 2 рилпивирин плюс каботегравир инжекции след пероралното свързване) не са наблюдавани случаи на CVF (потвърдена плазмена HIV-1 РНК ≥200 копия/ml).

Педиатрична популация

Безопасността, приемливостта, поносимостта и фармакокинетиката на рилпивирин плюс каботегравир са оценени в продължаващо многоцентрово, открито, несравнително проучване фаза 1/2, МОСНА (IMPAACT 2017).

В Кохорта 2 на това проучване 144 вирусологично супресирани юноши са преустановили предшествващата проучването схема CART и са получавали по една таблетка рилпивирин 25 mg плюс една таблетка каботегравир 30 mg дневно в продължение на най-малко 4 седмици, последвани от i.m. инжекции рилпивирин на всеки 2 месеца (месеци 1 и 2: 900 mg инжекция, а след това 900 mg инжекция на всеки 2 месеца) и i.m. инжекции каботегравир (месеци 1 и 2: 600 mg инжекция, а след това 600 mg инжекция на всеки 2 месеца).

На изходно ниво медианата на възрастта на участниците е 15,0 години, медианата на теглото е 48,5 kg (диапазон: 35,2; 100,9), медианата на ИТМ е 19,5 kg/m² (диапазон: 16,0; 34,3), 51,4% са жени, 98,6% не са бели, а при 4 участници броят на CD4+ клетките е под 350 клетки на mm³.

Антивирусната активност е оценена като вторична цел, като 139 от 144-те участници (96,5% [алгоритъм тип „snapshot“]) остават вирусологично супресирани (стойност на плазмената HIV-1 РНК <50 c/ml) на седмица 24.

Европейската агенция по лекарствата отлага задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с рилпивиринов инжекционен разтвор в една или повече подгрупи на педиатричната популация при лечение на HIV-1 инфекция (вж. точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията).

5.2 Фармакокинетични свойства

Популационните фармакокинетични свойства на рилпивиринов разтвор са оценени при здрави и HIV-1 инфектирани възрастни.

Таблица 13: Фармакокинетични показатели на рилпивиринов разтвор след перорално приложение веднъж дневно и след интравенозни инжекции рилпивиринов разтвор като начална доза, като месечни инжекции или като инжекции на всеки два месеца при възрастни

Фаза на лечение	Схема на лечение	Средно геометрично (5-ти; 95-ти перцентил)		
		AUC _(0-tau) ^б (ng•h/ml)	C _{max} (ng/ml)	C _{tau} ^б (ng/ml)
Перорално въвеждане ^б	25 mg p.o. веднъж дневно	2 083 (1 125; 3 748)	116 (49; 244)	79 (32; 177)
Начална инжекция ^{а,г}	900 mg i.m. начална доза	44 842 (21 712; 87 575)	144 (94; 221)	42 (22; 79)
Месечна инжекция ^{а,д}	600 mg i.m. месечно	68 324 (39 042; 118 111)	121 (68; 210)	86 (450; 147)
Инжекционен разтвор на всеки 2 месеца ^{а,д}	900 mg i.m. на всеки 2 месеца	132 450 (76 638; 221 782)	138 (81; 228)	69 (38; 119)

^а Въз основа на индивидуалните post-hoc изчисления от i.m. популационен фармакокинетичен модел на рилпивиринов разтвор (сборни данни от FLAIR, ATLAS и ATLAS-2M).

^б tau е интервал на дозиране: 24 часа за перорално приложение; 1 или 2 месеца за i.m. инжекции веднъж месечно или на всеки 2 месеца.

^в При пероралното приложение на рилпивиринов разтвор C_{tau} представлява наблюдавани сборни данни от FLAIR, ATLAS и ATLAS-2M, AUC_(0-tau) и C_{max} представляват фармакокинетични данни от клиничните проучвания фаза 3 с перорално приложение на рилпивиринов разтвор.

^г Когато се прилага с перорално въвеждане, начална инжекция C_{max} отразява предимно пероралното приложение, защото началната инжекция се прилага в същия ден с последната перорална доза. Когато се прилага без перорално въвеждане (директно инжектиране, n=110), наблюдаваната средна геометрична стойност (5-ти, 95-ти перцентил) на C_{max} на рилпивиринов разтвор (1 седмица след началната инжекция) е 68,0 ng/ml (27,5; 220), а на C_{tau} е 48,9 ng/ml (17,7; 138).

^д Данни от седмица 48.

Абсорбция

Рилпивиринов разтвор с удължено освобождаване показва кинетика с ограничена скорост на абсорбция (т.е. фармакокинетика „flip-flop“) поради бавна абсорбция от седалищния мускул в системното кръвообращение, което води до продължителни плазмени концентрации на рилпивиринов разтвор.

След единична интравенозна доза плазмените концентрации на рилпивиринов разтвор са измерими през първия ден и постепенно се повишават, докато достигнат максимални плазмени концентрации след медиана от 3-4 дни. Рилпивиринов разтвор се открива в плазмата до 52 или повече седмици след прилагане на единична доза рилпивиринов разтвор. След 1 година на инжектиране веднъж месечно или на всеки 2 месеца се достига приблизително 80% от фармакокинетичната стационарна експозиция на рилпивиринов разтвор.

Плазмената експозиция на рилпивиринов разтвор се увеличава пропорционално или малко по-бавно от пропорционално на дозата след еднократно и многократно i.m. инжектиране на дози, вариращи от 300 до 1200 mg.

Разпределение

Рилпивириин се свързва приблизително в 99,7% с плазмените протеини *in vitro*, предимно с албумина. Въз основа на популационен фармакокинетичен анализ е изчислено, че обичайният привиден обем на централния компартмент (V_c/F) за рилпивириин след *i.m.* приложение е 132 l, което отразява умерено разпределение в периферните тъкани.

Рилпивириин присъства в гръбначно-мозъчната течност (CSF). При HIV-1-инфектирани пациенти, получаващи схема на лечение с рилпивириин инжекция плюс каботегравир инжекция, медианата на съотношението концентрация в CSF към плазмената концентрация за рилпивириин ($n=16$) е 1,07 до 1,32% (диапазон: неизмеримо количество до 1,69%). В съответствие с терапевтичните концентрации на рилпивириин в CSF, HIV-1 РНК в CSF ($n=16$) е < 50 к/мл в 100% и < 2 к/мл при 15/16 (94%) от пациентите. В същата времева точка плазмената HIV-1 РНК ($n=18$) е < 50 к/мл при 100% и < 2 к/мл при 12/18 (66,7%) от пациентите.

Биотрансформация

Опити *in vitro* показват, че рилпивириин основно преминава оксидативен метаболизъм, медиран от системата на цитохром P450 (CYP) 3A.

Елиминиране

Средният привиден полуживот на рилпивириин след приложението му е ограничен от скоростта на абсорбция и е изчислен на 13-28 седмици.

Изчислено е, че привидният плазмен клирънс (CL/F) на рилпивириин е 5,08 l/h.

След перорално приложение на единична доза ^{14}C -рилпивириин средно 85% и 6,1% от радиоактивността се открива съответно във фецеса и урината. Във фецеса непромененият рилпивириин е средно 25% от приложената доза. Само следи от непроменен рилпивириин ($< 1\%$ от дозата) се откриват в урината.

Специални популации пациенти

Пол

Не се наблюдават клинично значими разлики между мъжете и жените в експозицията на рилпивириин след интрамускулно (*i.m.*) приложение.

Раса

Не се наблюдава клинично значим ефект на расата върху експозицията на рилпивириин след интрамускулно приложение.

ИТМ

Не се наблюдава клинично значим ефект на ИТМ върху експозицията на рилпивириин след интрамускулно приложение.

Старческа възраст

Не се наблюдава клинично значим ефект на възрастта върху експозицията на рилпивириин след интрамускулно приложение. Фармакокинетичните данни за рилпивириин при пациенти на възраст > 65 години са ограничени.

Бъбречно увреждане

Фармакокинетиката на рилпивириин не е проучвана при пациенти с бъбречна недостатъчност. Бъбречното елиминиране на рилпивириин е пренебрежимо малко. Не е необходимо коригиране на дозата при пациенти с лека или умерена степен на бъбречно увреждане. При пациенти с тежко бъбречно увреждане или терминална бъбречна недостатъчност рилпивириин трябва да се

използва внимателно, тъй като плазмените концентрации може да бъдат повишени поради промяна на абсорбцията, разпределението и/или метаболизма на лекарството вследствие на бъбречната дисфункция. При пациенти с тежка степен на бъбречно увреждане или терминална бъбречна недостатъчност комбинацията на рилпивирин с мощен инхибитор на СYP3A трябва да се използва само ако ползата надхвърля риска. Тъй като рилпивирин е свързан с плазмените протеини в голяма степен, няма вероятност той да се отстранява значително чрез хемодиализа или перитонеална диализа (вж. точка 4.2).

Чернодробно увреждане

Рилпивирин се метаболизира и елиминира предимно от черния дроб. В едно проучване, сравняващо 8 пациенти с лека степен на чернодробно увреждане (клас А по Child-Pugh) с 8 съответстващи си контроли и 8 пациенти с умерена степен на чернодробно увреждане (клас В по Child-Pugh) с 8 съответстващи си контроли, експозицията на многократни перорални дози рилпивирин е с 47% по-висока при пациентите с лека степен на чернодробно увреждане и с 5% по-висока при пациентите с умерена степен на чернодробно увреждане. Не може обаче да се изключи експозицията на фармакологично активен свободен рилпивирин да се повиши значимо при умерена степен на чернодробно увреждане. Не се предлага коригиране на дозата, но се препоръчва внимание при пациенти с умерена степен на чернодробно увреждане. Рилпивирин не е проучван при пациенти с тежка степен на чернодробно увреждане (клас С по Child-Pugh). Поради това рилпивирин не се препоръчва при пациенти с тежка степен на чернодробно увреждане (вж. точка 4.2).

Пациенти, инфектирани едновременно с HBV/HCV

Популационният фармакокинетичен анализ показва, че съпътстваща инфекция с вируса на хепатит В и/или С няма клинично значим ефект върху експозицията на рилпивирин след перорален прием на рилпивирин.

Педиатрични пациенти

Фармакокинетиката на рилпивирин при деца на възраст под 12 години и юноши с тегло под 35 kg не е установена.

Юноши

Популационните фармакокинетични анализи не показват клинично значими разлики в експозицията между участниците в юношеска възраст (на възраст най-малко 12 години и с тегло 35 kg или повече) и инфектираните с HIV-1 и неинфектираните възрастни участници. Поради това не е необходимо коригиране на дозата при юноши с тегло ≥ 35 kg.

Таблица 14 Фармакокинетични показатели на рилпивирин след перорално приложение веднъж дневно и след интрамускулни инжекции рилпивирин като начална доза, като месечни инжекции или като инжекции на всеки два месеца при юноши (на възраст от 12 до под 18 години и с тегло ≥ 35 kg)

Популация	Фаза на лечение	Схема на лечение	Средно геометрична стойност (5-ти; 95-ти перцентил)		
			$AUC_{(0-\tau)}^b$ (ng•h/ml)	C_{max} (ng/ml)	C_{tau}^b (ng/ml)
Юноши	Перорално въвеждане ^b	25 mg p.o. веднъж дневно	2 389 (1 259; 4 414)	144 (81; 234)	76 (28; 184)
	Начална инжекция ^{a,г}	900 mg i.m. начална доза	35 259 (20 301; 63 047)	135 (86; 211)	37 (22; 59)
	Месечна инжекция ^{a,д}	600 mg i.m. месечно	84 280 (49 444; 156 987)	146 (85; 269)	109 (65; 202)
	Инжекция на всеки 2 месеца ^{a,е}	900 mg i.m. на всеки 2 месеца	110 686 (78 480; 151 744)	108 (68; 164)	62 (45; 88)

-
- ^a Въз основа на индивидуалните post-hoc изчисления от i.m. популяционен фармакокинетичен модел на рилпивирин (МОСНА, IMPAACT 2017).
- ^б τ е интервал на прилагане: 24 часа за перорално приложение; 1 или 2 месеца за i.m. инжекции веднъж месечно или на всеки 2 месеца.
- ^в Стойностите на ФК показатели при перорално въвеждане са представени в стационарно състояние.
- ^г Когато се прилага с перорално въвеждане, C_{max} на началната инжекция отразява предимно пероралното приложение, защото началната инжекция се прилага в същия ден с последната перорална доза. Стойностите на AUC_{τ} и C_{τ} на Седмица 4 обаче отразяват началната инжекция.
- ^д Инжекция веднъж месечно: 11-та i.m. LA инжекция на RPV (40-44 седмици след началната инжекция).
- ^е Инжекция на всеки 2 месеца: 6-та i.m. LA инжекция на RPV (36-44 седмици след началната инжекция).

5.3 Предклинични данни за безопасност

Всички проучвания са извършвани с рилпивирин за перорално приложение с изключение на проучванията на локалната поносимост, където са използвани рилпивирин инжекции.

Токсичност при многократно прилагане

При гризачи се наблюдава чернодробна токсичност, свързана с индуциране на чернодробните ензими. При кучета се забелязват ефекти, подобни на холестаза.

Проучвания за репродуктивна токсичност

Проучванията при животни не показват данни за съответна ембрионална или фетална токсичност или ефект върху репродуктивната функция. При приложение на перорален рилпивирин не се наблюдава тератогенност при плъхове и зайци. Експозициите на ембриофеталните нива, при които не се наблюдават нежелани реакции (No Observed Adverse Effects Levels, NOAEL), при плъхове и зайци са съответно ≥ 12 пъти и ≥ 57 пъти по-високи, отколкото експозицията при хора при максималната препоръчителна дневна доза 25 mg веднъж дневно при HIV-1 инфектирани пациенти или 600 mg или 900 mg интрамускулна инжекция на рилпивирин дългодействаща инжекционна суспензия.

Канцерогенеза и мутагенеза

Пероралният рилпивирин е оценен за канцерогенен потенциал, приложен чрез перорална сонда на мишки и плъхове с продължителност до 104 седмици. В най-ниските изпитвани дози в проучванията за канцерогенност системните експозиции (въз основа на AUC) на рилпивирин са увеличени ≥ 17 пъти (мишки) и ≥ 2 пъти (плъхове) в сравнение с наблюдаваните при хора в максималната препоръчителна дневна доза 25 mg веднъж дневно при HIV-1 инфектирани пациенти или 600 mg или 900 mg интрамускулна инжекция на рилпивирин дългодействаща инжекционна суспензия. Не са наблюдавани неоплазми, свързани с лекарството, при плъхове. При мишки рилпивирин е положителен за хепатоцелуларни неоплазми и при мъжките, и при женските. Наблюдаваните хепатоцелуларни находки при мишките може да са специфични за гризачите.

Рилпивирин дава отрицателен резултат при липса и наличие на система за метаболитно активиране в *in vitro* тест на Ames за обратни мутации и в *in vitro* тест за кластогенност върху миши лимфом. Рилпивирин не предизвиква хромозомно увреждане в *in vivo* микронуклеарен тест при мишки.

Локална поносимост на рилпивирин

След продължително многократно i.m. приложение на рилпивирин на кучета и мини прасенца е наблюдаван лек, краткотраен (т.е. 1-4 дни при мини прасенца) еритем, като при некропсията се отбелязват бели отлагания на местата на инжектиране, придружени от подуване и промяна на цвета на дрениращите лимфни възли. Микроскопското изследване показва инфилтрация на макрофаги и еозинофилни отлагания на местата на инжектиране. Отговор с инфилтрация на

макрофаги се отбелязва също и в дрениращите/регионалните лимфни възли. Счита се, че тези находки са по-скоро реакция към отложения материал, а не проява на локално дразнене.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

полоксамер 338
лимонена киселина монохидрат (E330)
глюкоза монохидрат
натриев дихидрогенфосфат монохидрат
натриев хидроксид (E524) (за корекция на рН и осигуряване на изотоничност)
вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

Този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти или разтворители.

6.3 Срок на годност

3 години

Химическата и физическата стабилност в периода на използване е доказана в продължение на 6 часа на 25°C.

След изтегляне на суспензията в спринцовката, инжекцията трябва да се приложи възможно най-скоро, но лекарството може да остане в спринцовката до 2 часа. Ако се надхвърлят 2 часа, лекарството, спринцовката и иглата трябва да се изхвърлят.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник (2°C - 8°C).
Да не се замразява.

Преди приложение флаконът трябва да се остави да достигне стайна температура (да не се надхвърля 25°C). Флаконът може да остане в картонената опаковка на стайна температура до 6 часа; не прибирайте обратно в хладилника. Ако не се използва в рамките на 6 часа, флаконът трябва да се изхвърли (вж. точка 6.3).

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Флакон от стъкло тип I.

Опаковка с 600 mg

Всяка опаковка съдържа един флакон от 4 ml от прозрачно стъкло, със запушалка от бутилов еластомер и алуминиева обкатка с пластмасова отчупваща се капачка, 1 спринцовка (градуирана на 0,2 ml), 1 адаптор за флакон и 1 инжекционна игла (размер 23, 1½ инча).

Опаковка с 900 mg

Всяка опаковка съдържа един флакон от 4 ml от прозрачно стъкло, със запушалка от бутилов еластомер и алуминиева обкатка с пластмасова чупеща се капачка, 1 спринцовка (градуирана на 0,2 ml), 1 адаптор за флакон и 1 инжекционна игла (размер 23, 1½ инча).

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

Пълни указания за употреба и работа с REKAMBYС са предоставени в листовката (вж. „Указания за употреба“).

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 17 декември 2020 г.
Дата на последно подновяване:

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <https://www.ema.europa.eu>

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА
ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА
УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И
ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

А. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя(ите), отговорен(ни) за освобождаване на партидите

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Белгия

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

• Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

• План за управление на риска (ПУР)

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).
- **Задължение за провеждане на мерки след разрешаване за употреба**

В определения срок ПРУ трябва да изпълни следните мерки:

Описание	Срок
ПРУ ще проведе проспективно кохортно проучване (проучване COMBINE-2), за да събере данни от пациентите с цел да оцени клиничната ефективност, придържането към лечението, продължителността и случаите на прекратяване след започване на дългодействащата схема на лечение с каботегравир и рилпивирин. Проучването ще проследява също резистентността и отговорът на последващи антиретровирусни схеми при пациенти, които са преминали от дългодействаща схема на лечение с каботегравир и рилпивирин към други схеми. Всяка година ПРУ ще	Септември 2026 г.

представя междинни резултати от проучването, а до септември 2026 г. – и окончателните резултати.	
ПРУ ще проведе петгодишно проучване на употребата на лекарството (DUS) в реални клинични условия. Това наблюдателно кохортно проучване ще има за цел да предостави повече информация за популацията пациенти, лекувани със схеми, които съдържат дългодействащи инжекции каботегравир и/или дългодействащи инжекции рилпивирин, в редовната клинична практика. В проучването ще бъдат оценени моделите на употреба, придържането към лечението и постмаркетинговата клинична ефективност на тези схеми и ще се проследи резистентността сред случаите на вирусологичен неуспех, за които има налични данни от тестове за резистентност. Всяка година ПРУ ще представя междинни резултати от проучването, а до септември 2027 г. – и окончателните резултати от DUS.	Септември 2027 г.

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

A. ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

ВЪНШНА КАРТОНЕНА ОПАКОВКА – 600 mg

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

REKAMBYS 600 mg инжекционна суспензия с удължено освобождаване
рилпивирин

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всеки флакон съдържа 600 mg рилпивирин

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: полоксамер 338, лимонена киселина монохидрат, глюкоза монохидрат, натриев дихидрогенфосфат монохидрат, натриев хидроксид за корекция на рН и осигуряване на изотоничност, вода за инжекции

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционна суспензия с удължено освобождаване

Съдържание:

1 флакон

1 адаптор за флакон

1 спринцовка

1 инжекционна игла

2 ml

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.

За интрамускулно приложение.

Отворете тук

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява на 2°C - 8°C. Да не се замразява.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/20/1482/001

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА****17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

**ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА МЕЖДИННАТА ОПАКОВКА
ПОДДЪРЖАЩА КАРТА (В КАРТОНЕНАТА ОПАКОВКА) – 600 mg**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

REKAMBYС 600 mg инжекционна суспензия с удължено освобождаване
рилпивирин

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

2 ml

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

За интрамускулно приложение.

Прочетете указанията за употреба преди приготвяне на REKAMBYС

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА
ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА
ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ
ТАХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/20/1482/001

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ
ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

ФЛАКОН – 600 mg

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

REKAMBYSS 600 mg инжекционна суспензия с удължено освобождаване
рилпивириин
i.m.

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

2 ml

6. ДРУГО

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

ВЪНШНА КАРТОНЕНА ОПАКОВКА – 900 mg

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

REKAMBYС 900 mg инжекционна суспензия с удължено освобождаване
рилпивирип

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всеки флакон съдържа 900 mg рилпивирип

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: полоксамер 338, лимонена киселина монохидрат, глюкоза монохидрат, натриев дихидрогенфосфат монохидрат, натриев хидроксид за корекция на рН и осигуряване на изотоничност, вода за инъекции

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционна суспензия с удължено освобождаване

Съдържание:

1 флакон

1 адаптор за флакон

1 спринцовка

1 инжекционна игла

3 ml

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.

За интрамускулно приложение.

Отворете тук

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява на 2°C - 8°C. Да не се замразява.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/20/1482/002

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА****17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА МЕЖДИННАТА ОПАКОВКА
ПОДДЪРЖАЩАТА КАРТА (В КАРТОНЕНАТА ОПАКОВКА) – 900 mg**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

REKAMBYС 900 mg инжекционна суспензия с удължено освобождаване
рилпивирин

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

3 ml

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

За интрамускулно приложение.

Прочетете указанията за употреба преди приготвяне на REKAMBYС

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА
ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА
ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ
ТАХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/20/1482/002

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

**MINIMUM ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ
ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

ФЛАКОН – 900 mg

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

REKAMBYС 900 mg инжекционна суспензия с удължено освобождаване
рилпивирип
i.m.

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

3 ml

6. ДРУГО

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за потребителя
REKAMBYS 600 mg инжекционна суспензия с удължено освобождаване
рилпивириин (rilpivirine)

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. Можете да дадете своя принос като съобщите всяка нежелана реакция, която сте получили. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте края на точка 4.

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява REKAMBYS и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да използвате REKAMBYS
3. Как се прилага REKAMBYS
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате REKAMBYS
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява REKAMBYS и за какво се използва

REKAMBYS съдържа активната съставка рилпивириин. Той е част от група лекарства, наречени нуклеозидни инхибитори на обратната транскриптаза (NNRTI), които се използват за лечение на инфекция с човешки имунодефицитен вирус тип 1 (ХИВ-1).

REKAMBYS действа заедно с други лекарства против ХИВ, като блокира способността на вируса да прави повече копия на самия себе си. REKAMBYS инжекции не лекува инфекцията с ХИВ, но помага да се намали количеството на ХИВ във Вашия организъм и да се поддържа на ниско ниво. Това забавя увреждането на имунната система и развитието на инфекции и заболявания, свързани със СПИН.

REKAMBYS се прилага винаги с друго лекарство против ХИВ, наречено каботегравир инжекция. Те се използват заедно при възрастни и юноши (на възраст най-малко 12 години и с тегло поне 35 kg) на и над 18 години, чиято ХИВ-1 инфекция е вече под контрол.

2. Какво трябва да знаете, преди да използвате REKAMBYS

Не използвайте REKAMBYS, ако сте алергични към рилпивириин или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).

Не използвайте REKAMBYS, ако приемате някое от следните лекарства, тъй като те могат да повлияят действието на REKAMBYS или на другото лекарство:

- карбамазепин, окскарбазепин, фенобарбитал, фенитоин (лекарства за лечение на епилепсия и предотвратяване на припадъци)
- рифабутин, рифампицин, рифапентин (лекарства за лечение на някои бактериални инфекции като напр. туберкулоза)

- дексаметазон (кортикостероид, използван при различни заболявания, като напр. възпаление и алергични реакции) когато се приема като курс на лечение през устата или с инжекции
- продукти, които съдържат жълт кантарион (*Hypericum perforatum*, билково лекарство, използвано при депресия).

Ако приемате някое от горните лекарства, попитайте Вашия лекар за алтернативно лечение.

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар или фармацевт, преди да използвате REKAMBYS.

Трябва да кажете на Вашия лекар за състоянието си

Запознайте се с точките по-долу и информирайте Вашия лекар, ако някое от тези състояния се отнася за Вас

- Кажете на Вашия лекар, ако имате или сте имали **проблеми с черния дроб**, включително хепатит В или хепатит С, или **проблеми с бъбреците**. Вашият лекар може да провери функцията на Вашия черен дроб или бъбреци, за да вземе решение дали може да използвате REKAMBYS. Вижте „Нечести нежелани реакции“ в точка 4 на тази листовка за признаци на чернодробно увреждане.
- Кажете незабавно на Вашия лекар, ако забележите някакви **симптоми на инфекции** (например, повишена температура, студени тръпки, изпотяване). При някои пациенти с ХИВ възпаление от предходни инфекции може да се появи скоро след започване на лечението за ХИВ. Счита се, че тези симптоми се дължат на подобрение на имунния отговор, даващо възможност на организма да се бори с инфекциите, които може да са съществували преди това, но не са предизвикали видими симптоми.
- Кажете веднага на Вашия лекар също и ако забележите симптоми като мускулна слабост, слабост, която започва в дланите и стъпалата и се придвижва нагоре към тялото, сърцебиене, треперене или свръхактивност. Това се дължи на автоимунни нарушения (състояния, при които имунната система по погрешка атакува здравата тъкан на организма), след като започнете да приемате лекарства за лечение на ХИВ инфекцията. Автоимунните нарушения може да възникнат много месеци след началото на лечението.
- Кажете на Вашия лекар, ако приемате някакви лекарства, за които Ви е казано, че може да предизвикат животозастрашаващи нарушения на сърдечния ритъм.

Реакции към инжекциите

При някои хора минути след получаване на инжекция с рилпивирин настъпват симптоми на реакция след инжектиране. Повечето симптоми отзвучават в рамките на няколко минути след инжектирането. Симптомите на реакциите след инжектиране може да включват: затруднено дишане, стомашни спазми, обрив, изпотяване, изтръпване на устата, тревожност, усещане за затопляне, виене на свят или усещане като че ли ще припаднете, промени в кръвното налягане и болка (напр. в гърба и гръдния кош). Кажете на Вашия медицински специалист, ако получите тези симптоми след поставяне на инжекциите.

Редовните посещения при лекаря са важни

Важно е да **спазвате планираните посещения при лекар** за поставяне на REKAMBYS, за да се контролира ХИВ инфекцията и да се спре влошаването на заболяването Ви. Не пропускайте преглед, това е много важно за успеха на лечението Ви. Ако не можете да отидете на планиран преглед, уведомете Вашия лекар възможно най-скоро. Говорете с Вашия лекар, ако мислите да спрете лечението. Ако закъснеете или спрете получаването на REKAMBYS инжекция, ще трябва да приемате други лекарства за лечение на HIV инфекция и за намаляване на риска вирусът да стане резистентен, тъй като нивата на лекарството в организма Ви ще бъдат твърде ниски за лечение на ХИВ инфекцията.

Деца

REKAMBYS не е предназначен за употреба при деца под 12 години и юноши с тегло под 35 kg, защото не е проучен при такива пациенти.

Други лекарства и REKAMBYС

Трябва да кажете на Вашия медицински специалист, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства. Някои лекарства може да повлияят нивата на REKAMBYС в кръвта, когато се приемат едновременно с REKAMBYС, или REKAMBYС може да повлияе действието на други лекарства.

REKAMBYС не трябва да се прилага с някои други лекарства (вижте „Не използвайте REKAMBYС“ в точка 2).

Ефектите на REKAMBYС или други лекарства може да се променят, ако приемате REKAMBYС заедно с някое от следните лекарства:

- кларитромицин, еритромицин (антибиотици)
- метадон (използван за лечение на наркотична абстиненция и зависимост)

Ако приемате някое от горните, попитайте Вашия лекар за алтернативи.

Бременност и кърмене

Кажете незабавно на Вашия лекар, ако сте бременна или планирате бременност. Вашият лекар ще прецени ползата и риска за Вас и Вашето бебе от употребата на REKAMBYС, докато сте бременна. Ако планирате бременност, говорете предварително с Вашия лекар, тъй като рилпивириин може да остане в организма до 4 години след последната инжекция на REKAMBYС.

Не се препоръчва кърмене при жени, които са ХИВ-положителни, тъй като ХИВ инфекцията може да се предаде на бебето чрез кърмата.

Ако кърмите или смятате да кърмите, трябва да обсъдите това с Вашия лекар възможно най-скоро.

Шофиране и работа с машини

Някои пациенти може да изпитат умора, замаяност или сънливост по време на лечението с REKAMBYС. Не шофирайте и не работете с машини, ако имате някои от тези нежелани реакции.

REKAMBYС съдържа натрий

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на 2 ml инжекция, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

3. Как се прилага REKAMBYС

Медицинска сестра или лекар ще Ви приложи REKAMBYС като инжекция в мускула на седалището (*интрамускулна или i.m. инжекция*).

Инжекцията ще Ви бъде прилагана **или веднъж всеки месец, или веднъж на всеки 2 месеца** заедно с друго инжекционно лекарство, наречено каботегравир. Вашият лекар ще каже колко често ще се прилага лекарството.

Когато започнете лечение с REKAMBYС, Вие и Вашият лекар може да решите да започнете ежедневно лечение с една таблетка рилпивириин от 25 mg с храна и една таблетка каботегравир от 30 mg в продължение на един месец преди първата Ви инжекция REKAMBYС. Това се нарича **въвеждащ период** - приемането на таблетките преди да получите REKAMBYС и каботегравир инжекции ще даде възможност Вашият лекар да провери дали тези лекарства са подходящи за Вас.

Другата възможност е Вие и Вашият лекар да решите да започнете директно с REKAMBYС инжекции.

Ако REKAMBYС ще Ви се прилага всеки месец, Вашето лечение ще бъде както следва:

Лекарство	Кога	
	Първа инжекция	Втора инжекция и по-нататък, всеки месец
Рилпивириин	една инжекция от 900 mg	600 mg с инжекция всеки месец
Каботегравир	една инжекция от 600 mg	400 mg с инжекция всеки месец

Ако REKAMBYС ще Ви се прилага на всеки 2 месеца, Вашето лечение ще бъде както следва:

Лекарство	Кога	
	Първа и втора инжекции през един месец	Трета инжекция и по-нататък, на всеки 2 месеца
Рилпивириин	една инжекция от 900 mg	900 mg с инжекция на всеки 2 месеца
Каботегравир	една инжекция от 600 mg	600 mg с инжекция на всеки 2 месеца

Ако пропуснете REKAMBYС инжекция

Важно е да спазвате редовно планираните посещения при лекар за поставяне на инжекция. Ако пропуснете час, свържете се незабавно с Вашия лекар, за да си насрочите друг.

Говорете с Вашия лекар, ако мислите, че няма да можете да получите REKAMBYС инжекция в обичайното време. Вашият лекар може да препоръча вместо това да приемате таблетки, докато отново стане възможно да получите REKAMBYС инжекция.

Ако Ви е приложена повече от необходимата доза REKAMBYС

Това лекарство ще Ви се прилага от лекар или медицинска сестра, така че няма вероятност да Ви се приложи повече от необходимата доза. Ако сте притеснени, кажете на лекаря или на медицинска сестра.

Не спирайте използването на REKAMBYС, без да се посъветвате с Вашия лекар.

Използвайте REKAMBYС толкова дълго, колкото препоръчва Вашият лекар. Не го спирайте, освен ако Вашият лекар не Ви посъветва.

Ниски нива на рилпивириин (активната съставка на REKAMBYС) може да останат в организма Ви до 4 години след спиране на лечението. След като обаче получите последната инжекция REKAMBYС, оставащите ниски нива на рилпивириин няма да действат достатъчно ефективно срещу вируса, който тогава може да стане резистентен. За да запазите контрола над ХИВ-1 инфекцията и да предотвратите развитието на резистентност на вируса, трябва да започнете различно лечение за ХИВ по времето, за което е била планирана следващата инжекция REKAMBYС.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Следните нежелани реакции се съобщават, когато REKAMBYС се използва с каботегравир инжекция.

Много чести нежелани реакции (засягат най-малко 1 на 10 души)

- главоболие
- реакции на мястото на инжектиране - те обикновено са леки до умерени и честотата им намалява с времето. Симптомите може да включват: болка и дискомфорт, твърдо образуване или бучка

- усещане за топлина/повишена температура (*пирексия*), което може да възникне в рамките на една седмица след инжекциите.

Чести нежелани реакции (засягат по-малко 1 на 10 души)

- депресия
- тревожност
- необичайни сънища
- трудно заспиване (*безсъние*)
- замайване
- гадене (*позиви за повръщане*)
- повръщане
- болка в корема (*коремна болка*)
- газове (*метеоризъм*)
- диария
- обрив
- мускулна болка (*миалгия*)
- отпадналост (*умора*)
- усещане за слабост (*астения*)
- общо неразположение
- наддаване на тегло
- реакции на мястото на инжектиране - те обикновено са леки до умерени и честотата им намалява с времето. Симптомите може да включват: зачервяване, сърбеж, оток, затопляне или насиняване (което може да включва промяна на цвета или събиране на кръв под кожата)

Нечести нежелани реакции (засягат по-малко от 1 на 100 души)

- сънливост
- световъртеж по време на или след инжекция. Това може да доведе до припадане.
- чернодробно увреждане (признаците може да включват пожълтяване на кожата и бялото на очите, загуба на апетит, сърбеж, болезненост в корема, светли изпражнения или необичайно тъмна урина).
- промени в чернодробните кръвни изследвания (повишение на *трансаминазите*)
- повишение на *билирубина* (вещество, произвеждано в черния дроб) в кръвта.
- реакции на мястото на инжектиране - те обикновено са леки до умерени и честотата им намалява с времето. Симптомите може да включват: изтръпване, слабо кървене, абсцес (събиране на гной) или целулит (затопляне, оток или зачервяване).

Други нежелани реакции

- силна коремна болка, причинена от възпаление на панкреаса (*панкреатит*).

Следните нежелани реакции, които може да възникнат при лечение с рилпивирирн таблетки, може да възникнат и с REKAMBYS инжекции:

Много чести нежелани реакции (засягат най-малко 1 на 10 души)

- повишен холестерол и/или панкреатична амилаза в кръвта

Чести нежелани реакции (засягат по-малко от 1 на 10 души)

- намален апетит
- нарушения на съня
- потиснато настроение
- стомашен дискомфорт
- сухота в устата
- нисък брой на белите кръвни клетки и/или тромбоцити, понижено ниво на хемоглобина в кръвта, повишено ниво на триглицеридите и/или липазата в кръвта

Нечести нежелани реакции (засягат по-малко от 1 на 100 души)

- признаци или симптоми на възпаление или инфекция, например повишена температура, студени тръпки, изпотяване (*синдром на имунно реактивиране, вижте точка 2 за повече подробности*)

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно **чрез националната система за съобщаване, посочена в Приложение V**. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате REKAMBYS

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка след „Годен до:“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да се съхранява в хладилник (2°C - 8°C). Да не се замразява.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа REKAMBYS

- Активното вещество: рилпивирин. Всеки флакон от 2 ml съдържа 600 mg рилпивирин.
- Помощните вещества: полоксамер 338, лимонена киселина монохидрат (E330), глюкоза монохидрат, натриев дихидрогенфосфат монохидрат, натриев хидроксид (E524) за корекция на рН и осигуряване на изотоничност и вода за инжекции.

Как изглежда REKAMBYS и какво съдържа опаковката

Инжекционна суспензия с удължено освобождаване. REKAMBYS се съдържа в стъклен флакон. Опаковката съдържа също и 1 спринцовка, 1 адаптор за флакон и 1 инжекционна игла.

Притежател на разрешението за употреба

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

Производител

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Белгия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Malta
AM MANGION LTD
Tel: +356 2397 6000

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
viiiv.fi.pt@viiivhealthcare.com

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

Slovenija
Johnson & Johnson d.o.o.
Tel: +386 1 401 18 00
JNJ-SI-safety@its.jnj.com

Ísland

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

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Ατδ
Τηλ: +357 22 207 700

Sverige

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

Latvija

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

Дата на последно преразглеждане на листовката.

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <https://www.ema.europa.eu>

Посочената по-долу информация е предназначена само за медицински специалисти

Указания за употреба на REKAMBYС 2 ml инжекция:

Преглед

За пълна доза са необходими две инжекции:

2 ml каботегравиr и 2 ml рилпивиrин.

Каботегравиr и рилпивиrин са суспензии, които не се нуждаят от допълнително разреждане или реконституиране. Стъпките за подготовка на двете лекарства са еднакви. Тези указания трябва да се следват внимателно, когато се приготвя инжекционната суспензия, за да се избегне изтичане. Каботегравиr и рилпивиrин са само за интрамускулно приложение. Двете инжекции трябва да се прилагат на различни места на инжектиране в седалищния мускул. Редът на прилагане не е от значение.

Забележка: Препоръчва се вентроглуrутеално място. Редът на прилагане не е от значение.



Информация за съхранение

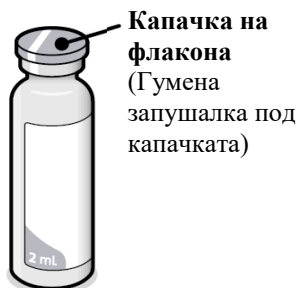
- Да се съхранява в хладилник на 2°C до 8°C.
- Да не се замразява.

Вашата опаковка съдържа

- 1 флакон рилпивиrин
- 1 адаптор за флакона
- 1 спринцовка
- 1 инжекционна игла (размер 23 G, 1½ инча)

Вземете предвид телосложението на пациента и изберете инжекционна игла с подходяща дължина според медицинската Ви преценка.

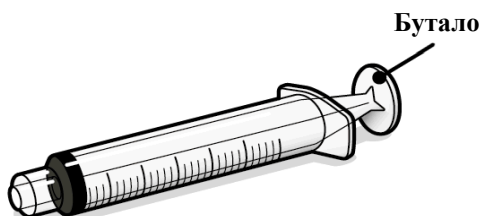
Флакон рилпивиrин



Адаптор за флакона



Спринцовка



Инжекционна игла



Ще Ви бъдат необходими също

- Нестерилни ръкавици
- 2 тампона, напоени със спирт
- 2 марлени тампона
- Подходящ контейнер за остри предмети

+ 1 опаковка каботегравир 2 ml



Преди да започнете, уверете се, че опаковката каботегравир Ви е под ръка.

Подготовка

1. Проверете флакона

Проверете срока на
годност и лекарството



- Проверете дали датата на изтичане на срока на годност не е изминала.
- Проверете веднага флаконите. Ако може да видите чужди частици, не използвайте продукта.

Не използвайте, ако датата на изтичане на срока на годност е минала.

2. Изчакайте 15 минути

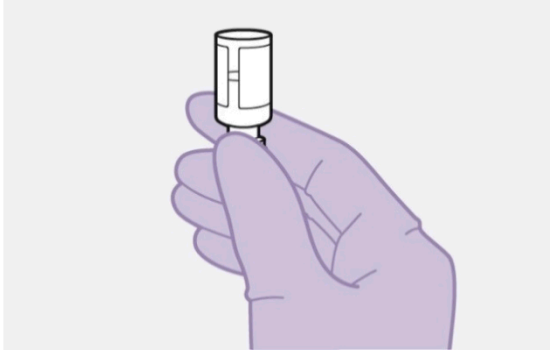
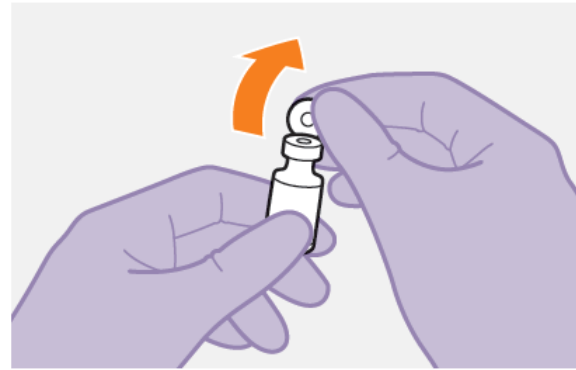
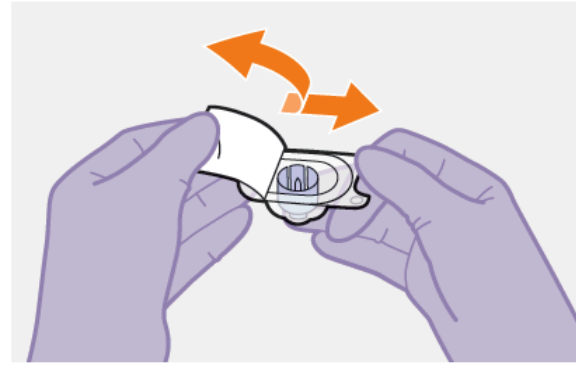
Изчакайте
15 минути



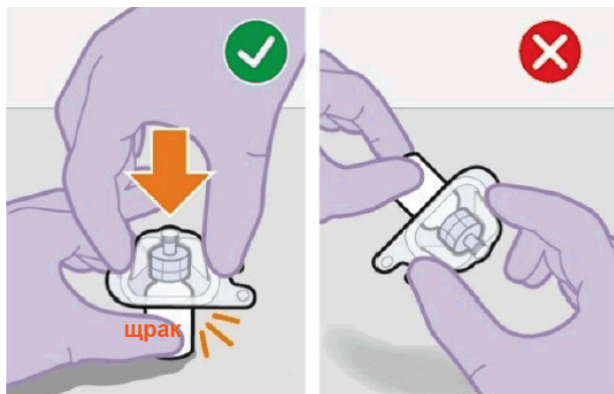
- Изчакайте най-малко 15 минути, преди да поставите инжекцията, за да може лекарството да достигне стайна температура.

3. Разклатете енергично

- Хванете флакона здраво и разклатете енергично в продължение на пълни 10 секунди, както е показано.

	
4. Проверете суспензията	
	- Обърнете флакона и проверете ресуспендирането. Суспензията трябва да изглежда еднородна. Ако не е еднородна, разклатете флакона отново. - Нормално е да виждате малки въздушни мехурчета. Забележка: Редът на приготвяне на флаконите не е от значение.
5. Отстранете капачката на флакона	
	- Отстранете капачката от флакона. - Избършете гумената запушалка с тампон със спирт. Не позволявайте нищо да докосва гумената запушалка след избърсването.
6. Отворете адаптора на флакона	
	Обелете хартиената подложка от опаковката на адаптора за флакона. Забележка: Не отстранявайте адаптора от опаковката му за следващата стъпка. Адапторът няма да изпадне, когато опаковката се обърне с отвора надолу.

7. Прикрепете адаптора към флакона



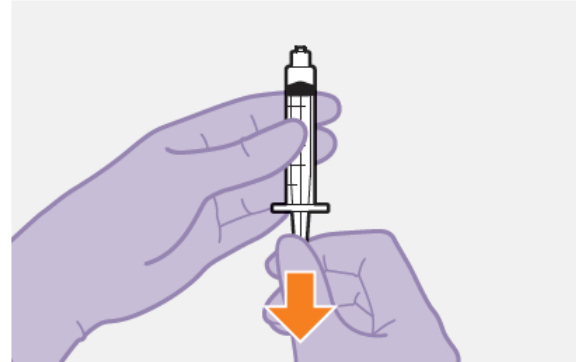
- Поставете флакона върху равна повърхност.
- Натиснете адаптора право надолу върху флакона, както е показано.
- Адапторът на флакона трябва да щракне и да се закрепи стабилно.
-

8. Вдигнете опаковката



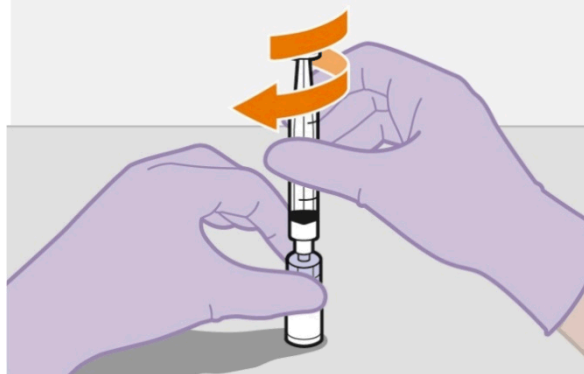
- Махнете опаковката от адаптора на флакона, както е показано.

9. Пригответе спринцовка

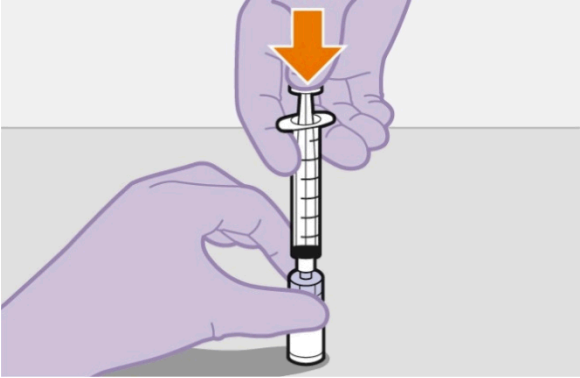
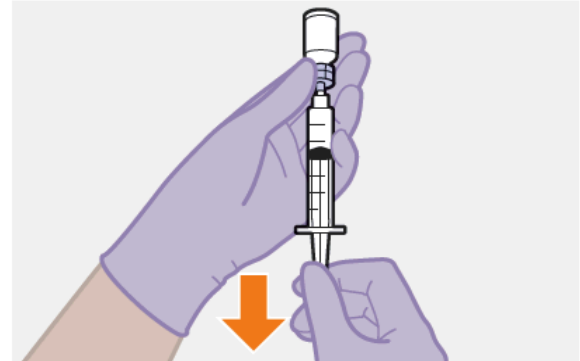
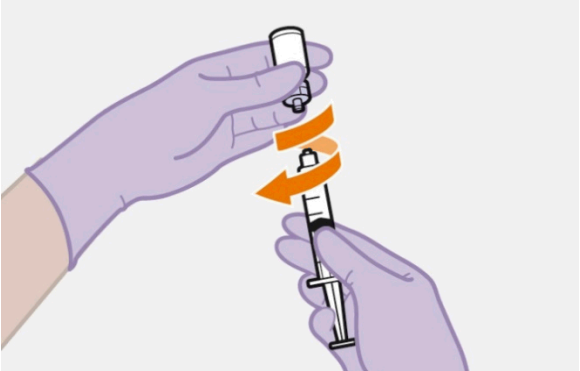
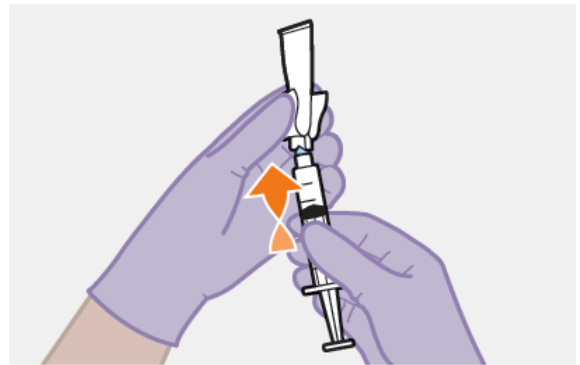


- Извадете спринцовката от опаковката.
- Изтеглете 1 ml въздух в спринцовката. Това ще улесни изтеглянето на течността по-късно.

10. Прикрепете спринцовката

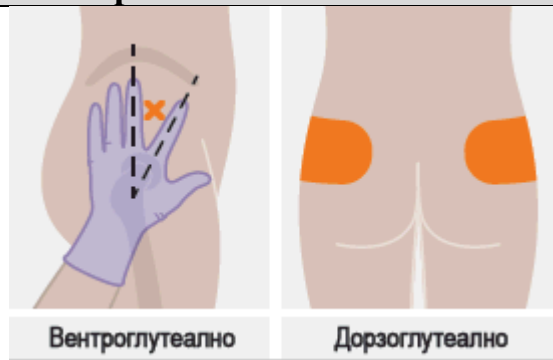


- Хванете адаптора и флакона здраво, както е показано.
- Завъртете спринцовката плътно върху адаптора на флакона.

11. Натиснете буталото 	Натиснете буталото докрай, за да вкарате въздуха във флакона.
12. Бавно изтеглете доза 	Обърнете спринцовката и флакона и бавно изтеглете възможно повече течност в спринцовката. Може да има повече течност от необходимото количество за дозата. Забележка: Дръжте спринцовката изправена, за да предотвратите изтичане.
13. Отвъртете спринцовката 	- Плътнo придържайте буталото на спринцовката, както е показано, за да предотвратите изтичане. Нормално е да се усеща известно противодействие. - Отвийте спринцовката от адаптора на флакона, като държите адаптора, както е показано. Забележка: Проверете дали суспензията изглежда еднородна и млечно бяла.
14. Прикрепете игла 	- Отворете опаковката на иглата частично, така че да се види основата на иглата. - Като държите спринцовката изправена, стабилно завъртете спринцовката към иглата. - Извадете иглата от опаковката.

Инжектиране

15. Пригответе мястото на инжектиране

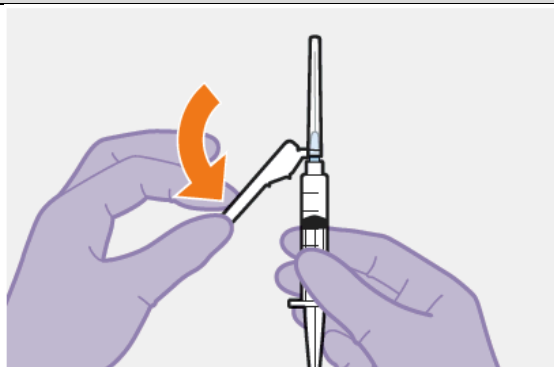


Инжекциите трябва да се поставят в седалището. Изберете следните области за инжектиране:

- Вентроглутеално (препоръчително)
- Дорзоглутеално (горния външен квадрант)

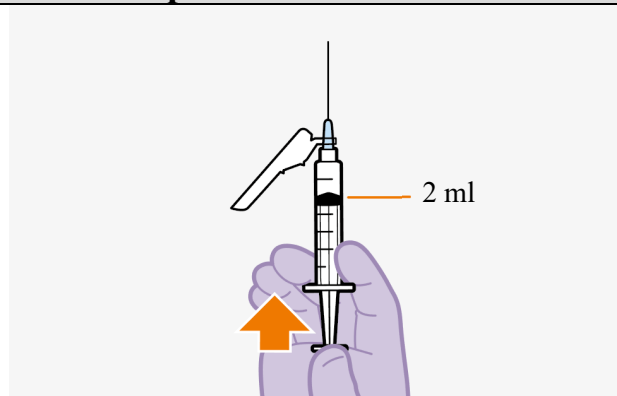
Забележка: За интрамускулно приложение само в седалищните мускули. **Не** инжектирайте интравенозно.

16. Махнете капачката



- Сгънете предпазителя на иглата.
- Изтеглете капачката от инжекционната игла.

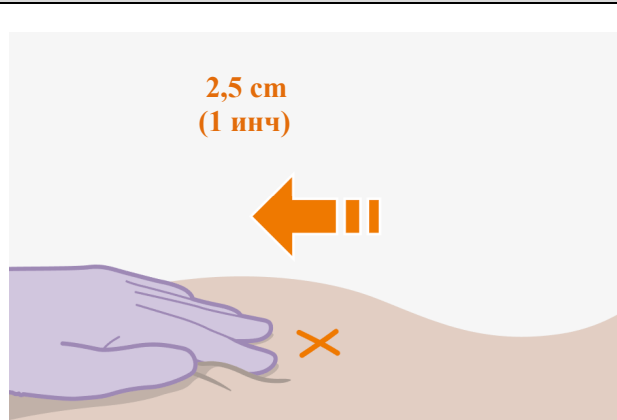
17. Отстранете излишната течност



- Дръжте спринцовката с иглата нагоре. Натиснете буталото до дозата от 2 ml, за да отстраните излишната течност и въздушните мехурчета.

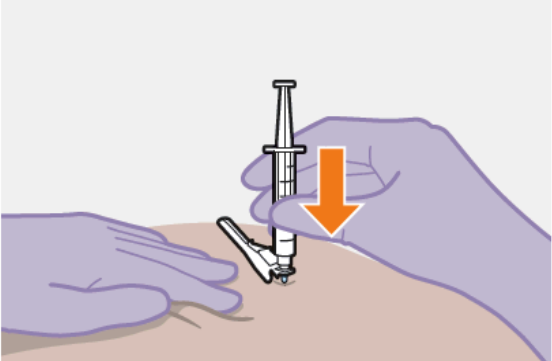
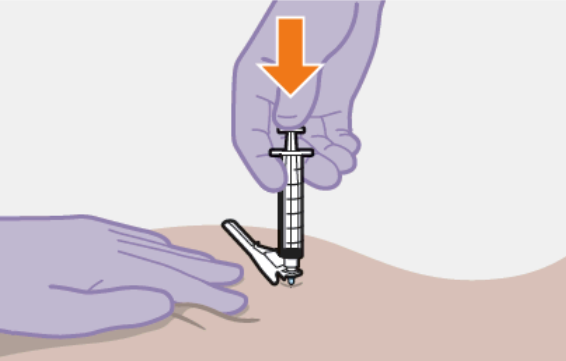
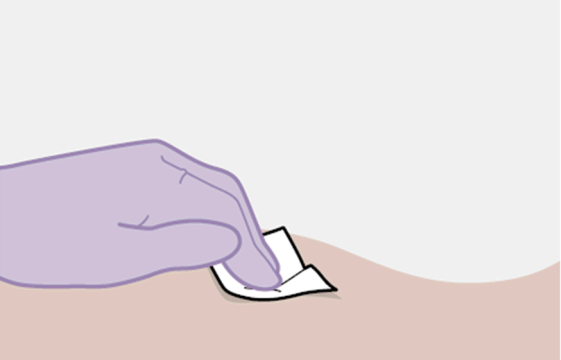
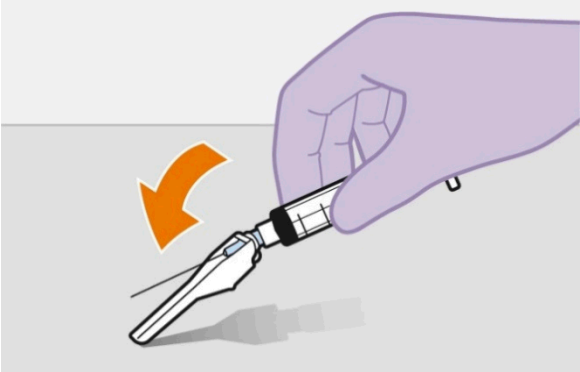
Забележка: Почистете мястото на инжектиране с тампон със спирт. Оставете кожата да изсъхне на въздуха, преди да продължите.

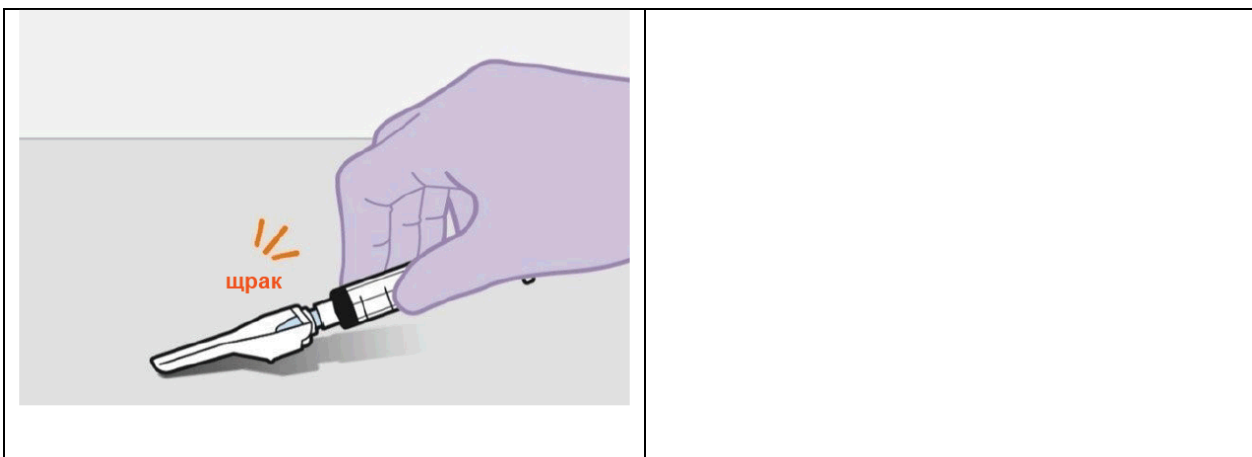
18. Опънете кожата



Използвайте техниката на инжектиране „z-track“, за да сведете до минимум изтичането на лекарството от мястото на инжектиране.

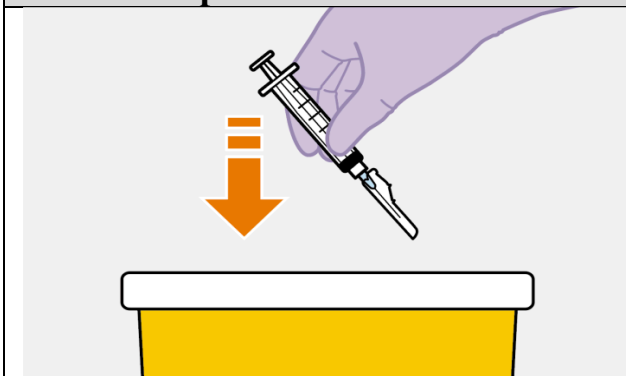
- Опънете силно кожата, покриваща мястото на инжектиране, като я отместите с около 2,5 cm (1 инч).
- Задръжте я в тази позиция за инжектирането.

19. Въведете иглата 	Въведете иглата докрай или достатъчно дълбоко, за да се достигне мускула.
20. Инжектирайте дозата 	- Като все още държите кожата опъната, бавно натиснете буталото докрай. - Убедете се, че спринцовката е празна. - Изтеглете иглата и веднага отпуснете опънатата кожа.
21. Прегледайте мястото на инжектиране 	- Притиснете мястото на инжектиране с марля. - При поява на кръвене може да се използва малка превръзка. Не масажирайте участъка.
22. Обезопасете иглата 	- Сгънете предпазителя на иглата над иглата. - Леко натиснете върху твърда повърхност, за да заключите предпазителя на иглата. - Предпазителят на иглата ще щракне, когато се заключва.



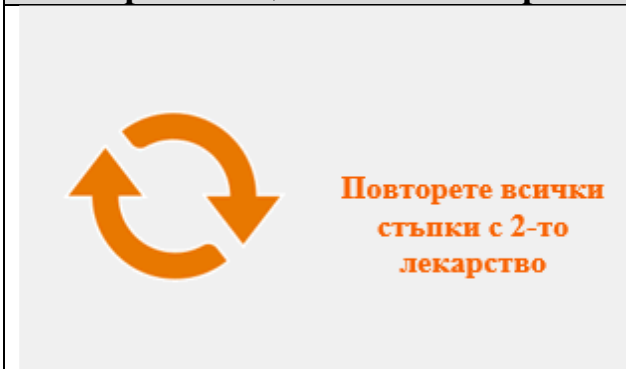
След инжектирането

23. Изхвърлете по безопасен начин



- Изхвърлете използваните игли, спринцовки, флакони и адаптери за флакон според местните изисквания за безопасност.

Повторете същото с 2-то лекарство



Ако още не сте инжектирали каботегравир, следвайте неговите конкретни указания за употреба, за да пригответе и инжектирате лекарството.

Въпроси и отговори

1. Колко дълго може лекарството да се остави извън хладилника?

Най-добре е лекарството да се инжектира веднага, след като достигне стайна температура. Флаконът обаче може да се държи в картонената опаковка на стайна температура (максимална температура 25°C) до 6 часа; не прибирайте обратно в хладилника. Ако не се използва в рамките на 6 часа, флаконът трябва да се изхвърли.

2. Колко дълго може лекарството да се остави в спринцовката?

Най-добре е лекарството (на стайна температура) да се инжектира възможно най-скоро след изтеглянето му. Лекарството обаче може да остане в спринцовката до 2 часа, преди да се инжектира.

Ако изминат повече от 2 часа, лекарството, спринцовката и иглата трябва да се изхвърлят.

3. Защо трябва да се инжектира въздух във флакона?

Инжектирането на 1 ml въздух във флакона улеснява изтеглянето на дозата в спринцовката. Без въздуха известно количество течност може неволно да изтече обратно във флакона, като в спринцовката остане по-малко от желаното количество.

4. Има ли значение редът, по който ще се инжектират лекарствата?

Не, редът е без значение.

5. Безопасно ли е да се затопли флакона до стайна температура по-бързо?

Най-добре е да се остави флаконът да достигне стайна температура естествено. Може обаче да използвате топлината на ръцете си, за да ускорите времето за затопляне, но трябва да се гарантира, че флаконът няма да се затопли над 25°C.

Не използвайте други начини за затопляне.

6. Защо се препоръчва вентроглутеалното приложение като подход?

Вентроглутеалният подход в мускул *gluteus medius* се препоръчва, защото той се намира далече от главните нерви и кръвоносни съдове. Дорзоглутеалният подход в мускул *gluteus maximus* е приемлив, ако се предпочита от медицинския специалист. Инжекцията не трябва да се прилага на друго място.

Листовка: информация за потребителя
REKAMBYS 900 mg инжекционна суспензия с удължено освобождаване
рилпивириин (rilpivirine)

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. Можете да дадете своя принос като съобщите всяка нежелана реакция, която сте получили. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте края на точка 4.

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява REKAMBYS и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да използвате REKAMBYS
3. Как се прилага REKAMBYS
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате REKAMBYS
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява REKAMBYS и за какво се използва

REKAMBYS съдържа активната съставка рилпивириин. Той е част от група лекарства, наречени нуклеозидни инхибитори на обратната транскриптаза (NNRTI), които се използват за лечение на инфекция с човешки имунодефицитен вирус тип 1 (ХИВ-1).

REKAMBYS действа заедно с други лекарства против ХИВ, като блокира способността на вируса да прави повече копия на самия себе си. REKAMBYS инжекции не лекува инфекцията с ХИВ, но помага да се намали количеството на ХИВ във Вашия организъм и да се поддържа на ниско ниво. Това забавя увреждането на имунната система и развитието на инфекции и заболявания, свързани със СПИН.

REKAMBYS се прилага винаги с друго лекарство против ХИВ, наречено каботегравир инжекция. Те се използват заедно при възрастни и юноши (на възраст най-малко 12 години и с тегло поне 35 kg), чиято ХИВ-1 инфекция е вече под контрол.

2. Какво трябва да знаете, преди да използвате REKAMBYS

Не използвайте REKAMBYS, ако сте алергични към рилпивириин или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).

Не използвайте REKAMBYS, ако приемате някое от следните лекарства, тъй като те могат да повлияят действието на REKAMBYS или на другото лекарство:

- карбамазепин, окскарбазепин, фенобарбитал, фенитоин (лекарства за лечение на епилепсия и предотвратяване на припадъци)
- рифабутин, рифампицин, рифапентин (лекарства за лечение на някои бактериални инфекции като напр. туберкулоза)

- дексаметазон (кортикостероид, използван при различни заболявания, като напр. възпаление и алергични реакции) когато се приема като курс на лечение през устата или с инжекции
- продукти, които съдържат жълт кантарион (*Hypericum perforatum*, билково лекарство, използвано при депресия).

Ако приемате някое от горните лекарства, попитайте Вашия лекар за алтернативно лечение.

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар или фармацевт, преди да използвате REKAMBYS.

Трябва да кажете на Вашия лекар за състоянието си

Запознайте се с точките по-долу и информирайте Вашия лекар, ако някое от тези състояния се отнася за Вас

- Кажете на Вашия лекар, ако имате или сте имали **проблеми с черния дроб**, включително хепатит В или хепатит С, или **проблеми с бъбреците**. Вашият лекар може да провери функцията на Вашия черен дроб или бъбреци, за да вземе решение дали може да използвате REKAMBYS. Вижте „Нечести нежелани реакции“ в точка 4 на тази листовка за признаци на чернодробно увреждане.
- Кажете незабавно на Вашия лекар, ако забележите никакви **симптоми на инфекции** (например, повишена температура, студени тръпки, изпотяване). При някои пациенти с ХИВ възпаление от предходни инфекции може да се появи скоро след започване на лечението за ХИВ. Счита се, че тези симптоми се дължат на подобрение на имунния отговор, даващо възможност на организма да се бори с инфекциите, които може да са съществували преди това, но не са предизвикали видими симптоми.
- Кажете веднага на Вашия лекар също и ако забележите симптоми като мускулна слабост, слабост, която започва в дланите и стъпалата и се придвижва нагоре към тялото, сърцебиене, треперене или свръхактивност. Това се дължи на автоимунни нарушения (състояния, при които имунната система по погрешка атакува здравата тъкан на организма), след като започнете да приемате лекарства за лечение на ХИВ инфекцията. Автоимунните нарушения може да възникнат много месеци след началото на лечението.
- Кажете на Вашия лекар, ако приемате никакви лекарства, за които Ви е казано, че може да предизвикат животозастрашаващи нарушения на сърдечния ритъм.

Реакции към инжекциите

При някои хора минути след получаване на инжекция с рилпивирин настъпват симптоми на реакция след инжектиране. Повечето симптоми отзвучават в рамките на няколко минути след инжектирането. Симптомите на реакциите след инжектиране може да включват: затруднено дишане, стомашни спазми, обрив, изпотяване, изтръпване на устата, тревожност, усещане за затопляне, виене на свят или усещане като че ли ще припаднете, промени в кръвното налягане и болка (напр. в гърба и гръдния кош). Кажете на Вашия медицински специалист, ако получите тези симптоми след поставяне на инжекциите.

Редовните посещения на лекаря са важни

Важно е да **спазвате планираните посещения при лекар** за поставяне на REKAMBYS, за да се контролира ХИВ инфекцията и да се спре влошаването на заболяването Ви. Не пропускайте преглед, това е много важно за успеха на лечението Ви. Ако не можете да отидете на планиран преглед, уведомете Вашия лекар възможно най-скоро. Говорете с Вашия лекар, ако мислите да спрете лечението. Ако закъснеете или спрете получаването на REKAMBYS инжекция, ще трябва да приемате други лекарства за лечение на HIV инфекция и за намаляване на риска вирусът да стане резистентен, тъй като нивата на лекарството в организма Ви ще бъдат твърде ниски за лечение на ХИВ инфекцията.

Деца

REKAMBYS не е предназначен за употреба при деца под 12 години и юноши с тегло под 35 kg, защото не е проучен при такива пациенти.

Други лекарства и REKAMBYС

Трябва да кажете на Вашия медицински специалист, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства. Някои лекарства може да повлияят нивата на REKAMBYС в кръвта, когато се приемат едновременно с REKAMBYС, или REKAMBYС може да повлияе действието на други лекарства.

REKAMBYС не трябва да се прилага с някои други лекарства (вижте „Не използвайте REKAMBYС“ в точка 2).

Ефектите на REKAMBYС или други лекарства може да се променят, ако приемате REKAMBYС заедно с някое от следните лекарства:

- кларитромицин, еритромицин (антибиотици)
- метадон (използван за лечение на наркотична абстиненция и зависимост)

Ако приемате някое от горните, попитайте Вашия лекар за алтернативи.

Бременност и кърмене

Кажете незабавно на Вашия лекар, ако сте бременна или планирате бременност. Вашият лекар ще прецени ползата и риска за Вас и Вашето бебе от употребата на REKAMBYС, докато сте бременна. Ако планирате бременност, говорете предварително с Вашия лекар, тъй като рилпивириин може да остане в организма до 4 години след последната инжекция на REKAMBYС.

Не се препоръчва кърмене при жени, които са ХИВ-положителни, тъй като ХИВ инфекцията може да се предаде на бебето чрез кърмата.

Ако кърмите или смятате да кърмите, трябва да обсъдите това с Вашия лекар възможно най-скоро.

Шофиране и работа с машини

Някои пациенти може да изпитат умора, замаяност или сънливост по време на лечението с REKAMBYС. Не шофирайте и не работете с машини, ако имате някои от тези нежелани реакции.

REKAMBYС съдържа натрий

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на 3 ml инжекция т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

3. Как се прилага REKAMBYС

Медицинска сестра или лекар ще Ви приложи REKAMBYС като инжекция в мускула на седалището (*интрамускулна или i.m. инжекция*).

Инжекцията ще Ви бъде прилагана **или веднъж всеки месец, или веднъж на всеки 2 месеца** заедно с друго инжекционно лекарство, наречено каботегравир. Вашият лекар ще каже колко често ще се прилага лекарството.

Когато започнете лечение с REKAMBYС, Вие и Вашият лекар може да решите да започнете ежедневно лечение с една таблетка рилпивириин от 25 mg с храна и една таблетка каботегравир от 30 mg в продължение на един месец преди първата Ви инжекция REKAMBYС. Това се нарича **въвеждащ период** - приемането на таблетките преди да получите REKAMBYС и каботегравир инжекции ще даде възможност Вашият лекар да провери дали тези лекарства са подходящи за Вас.

Другата възможност е Вие и Вашият лекар да решите да започнете директно с REKAMBYС инжекции.

Ако REKAMBYС ще Ви се прилага всеки месец, Вашето лечение ще бъде както следва:

Лекарство	Кога	
	Първа инжекция	Втора инжекция и по-нататък, всеки месец
Рилпивирип	една инжекция от 900 mg	600 mg с инжекция всеки месец
Каботегравир	една инжекция от 600 mg	400 mg с инжекция всеки месец

При приложение Ако REKAMBYС ще Ви се прилага на всеки 2 месеца, Вашето лечение ще бъде както следва:

Лекарство	Кога	
	Първа и втора инжекции през един месец	Трета инжекция и по-нататък, на всеки 2 месеца
Рилпивирип	една инжекция от 900 mg	900 mg с инжекция на всеки 2 месеца
Каботегравир	една инжекция от 600 mg	600 mg с инжекция на всеки 2 месеца

Ако пропуснете REKAMBYС инжекция

Важно е да спазвате редовно планираните посещения при лекар за поставяне на инжекция. Ако пропуснете час, свържете се незабавно с Вашия лекар, за да си насрочите друг.

Говорете с Вашия лекар, ако мислите, че няма да можете да получите REKAMBYС инжекция в обичайното време. Вашият лекар може да препоръча вместо това да приемате таблетки, докато отново стане възможно да получите REKAMBYС инжекция.

Ако Ви е приложена повече от необходимата доза REKAMBYС

Това лекарство ще Ви се прилага от лекар или медицинска сестра, така че няма вероятност да Ви се приложи повече от необходимата доза. Ако сте притеснени, кажете на лекаря или на медицинска сестра.

Не спирайте използването на REKAMBYС, без да се посъветвате с Вашия лекар.

Използвайте REKAMBYС толкова дълго, колкото препоръчва Вашият лекар. Не го спирайте, освен ако Вашият лекар не Ви посъветва.

Ниски нива на рилпивирип (активната съставка на REKAMBYС) може да останат в организма Ви до 4 години след спиране на лечението. След като обаче получите последната инжекция REKAMBYС, оставащите ниски нива на рилпивирип няма да действат достатъчно ефективно срещу вируса, който тогава може да стане резистентен. За да запазите контрола над ХИВ-1 инфекцията и да предотвратите развитието на резистентност на вируса, трябва да започнете различно лечение за ХИВ по времето, за което е била планирана следващата инжекция REKAMBYС.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Следните нежелани реакции се съобщават, когато REKAMBYС се използва с каботегравир инжекция.

Много чести нежелани реакции (засягат най-малко 1 на 10 души)

- главоболие

- реакции на мястото на инжектиране - те обикновено са леки до умерени и честотата им намалява с времето. Симптомите може да включват:
болка и дискомфорт, твърда маса или бучка
- усещане за топлина/повишена температура (*пирексия*), което може да възникне в рамките на една седмица след инжекциите.

Чести нежелани реакции (засягат по-малко 1 на 10 души)

- депресия
- тревожност
- необичайни сънища
- трудно заспиване (*безсъние*)
- замайване
- гадене (*позиви за повръщане*)
- повръщане
- болка в корема (*коремна болка*)
- газове (*метеоризъм*)
- диария
- обрив
- мускулна болка (*миалгия*)
- отпадналост (*умора*)
- усещане за слабост (*астения*)
- общо неразположение
- наддаване на тегло
- реакции на мястото на инжектиране - те обикновено са леки до умерени и честотата им намалява с времето. Симптомите може да включват: зачервяване, сърбеж, оток, затопляне или насиняване (което може да включва промяна на цвета или събиране на кръв под кожата)

Нечести нежелани реакции (засягат по-малко от 1 на 100 души)

- сънливост
- световъртеж по време на или след инжекция. Това може да доведе до припадане.
- чернодробно увреждане (признаците може да включват пожълтяване на кожата и бялото на очите, загуба на апетит, сърбеж, болестеност в корема, светли изпражнения или необичайно тъмна урина).
- промени в чернодробните кръвни изследвания (повишение на *трансаминазите*)
- повишение на *билирубина* (вещество, произвеждано в черния дроб) в кръвта.
- реакции на мястото на инжектиране - те обикновено са леки до умерени и честотата им намалява с времето. Симптомите може да включват: изтръпване, слабо кървене, абсцес (събиране на гной) или целулит (затопляне, оток или зачервяване).

Други нежелани реакции

- силна коремна болка, причинена от възпаление на панкреаса (*панкреатит*).

Следните нежелани реакции, които може да възникнат при лечение с рилпивиринови таблетки, може да възникнат и с REKAMBYS инжекции:

Много чести нежелани реакции (засягат най-малко 1 на 10 души)

- повишен холестерол и/или панкреатична амилаза в кръвта

Чести нежелани реакции (засягат по-малко от 1 на 10 души)

- намален апетит
- нарушения на съня
- потиснато настроение
- стомашен дискомфорт
- сухота в устата

- нисък брой на белите кръвни клетки и/или тромбоцити, понижено ниво на хемоглобина в кръвта, повишено ниво на триглицеридите и/или липазата в кръвта

Нечести нежелани реакции (засягат по-малко от 1 на 100 души)

- признаци или симптоми на възпаление или инфекция, например повишена температура, студени тръпки, изпотяване (*синдром на имунно реактивиране, вижте точка 2 за повече подробности*)

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез националната система за съобщаване, посочена в Приложение V. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате REKAMBYS

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка след „Годен до:“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да се съхранява в хладилник (2°C - 8°C). Да не се замразява.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа REKAMBYS

- Активното вещество: рилпивирин. Всеки флакон от 3 ml съдържа 900 mg рилпивирин
- Помощни вещества: полоксамер 338, лимонена киселина монохидрат (E330), глюкоза монохидрат, натриев дихидроген фосфат монохидрат, натриев хидроксид (E524) за корекция на pH и осигуряване на изотоничност и вода за инжекции.

Как изглежда REKAMBYS и какво съдържа опаковката

Инжекционна суспензия с удължено освобождаване. REKAMBYS се съдържа в стъклен флакон. Опаковката съдържа също и 1 спринцовка, 1 адаптор за флакон и 1 инжекционна игла.

Притежател на разрешението за употреба

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

Производител

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Белгия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

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

Hrvatska

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

România

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

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

Slovenija

Johnson & Johnson d.o.o.
Tel: +386 1 401 18 00
JNJ-SI-safety@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

Дата на последно преразглеждане на листовката.

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <https://www.ema.europa.eu>

Посочената по-долу информация е предназначена само за медицински специалисти

Указания за употреба на REKAMBYS 3 ml инжекция:

Преглед

За пълна доза са необходими две инжекции:

3 ml каботегравир и 3 ml рилпивири.

Каботегравир и рилпивири са суспензии, които не се нуждаят от допълнително разреждане или реконституиране. Стъпките за подготовка на двете лекарства са еднакви. Тези указания трябва да се следват внимателно, когато се приготвя инжекционната суспензия, за да се избегне изтичане. Каботегравир и рилпивири са само за интрамускулно приложение. Двете инжекции трябва да се прилагат на различни места за инжектиране в седалищните мускули.

Забележка: Препоръчва се вентро-глутеално място. Редът на прилагане не е от значение.



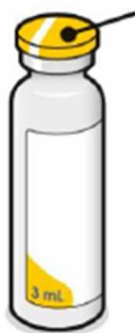
Информация за съхранение

- Да се съхранява в хладилник на 2°C до 8°C.
- Да не се замразява.

Вашата опаковка съдържа

- 1 флакон рилпивири
 - 1 адаптор за флакона
 - 1 спринцовка
 - 1 инжекционна игла (размер 23 G, 1½ инча)
- Вземете предвид телосложението на пациента и изберете инжекционна игла с подходяща дължина според медицинската Ви преценка.

Флакон рилпивири



Капачка на флакона
(Гумена запушалка под капачката)

Адаптор на Флакона



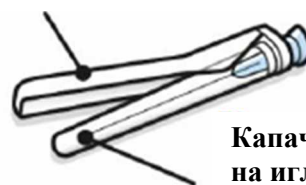
Спринцовка



Бутало

Инжекционна игла

Предпазител на иглата



Капачка на иглата

Ще Ви бъдат необходими също

- Нестерилни ръкавици
- 2 тампона, напоени със спирт
- 2 марлени тампона
- Подходящ контейнер за остри предмети

+ 1 опаковка каботегравир 3 ml

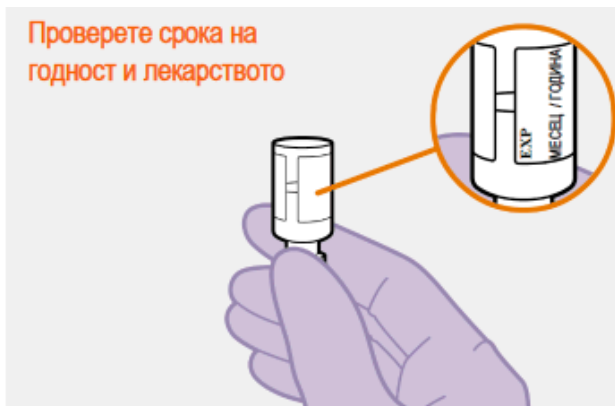


Преди да започнете, уверете се, че опаковката каботегравир Ви е под ръка.

Подготовка

1. Проверете флакона

Проверете срока на
годност и лекарството



- Проверете дали датата на изтичане на срока на годност не е изминала.
- Проверете веднага флаконите. Ако може да видите чужди частици, не използвайте продукта.

Не използвайте, ако датата на изтичане на срока на годност е минала.

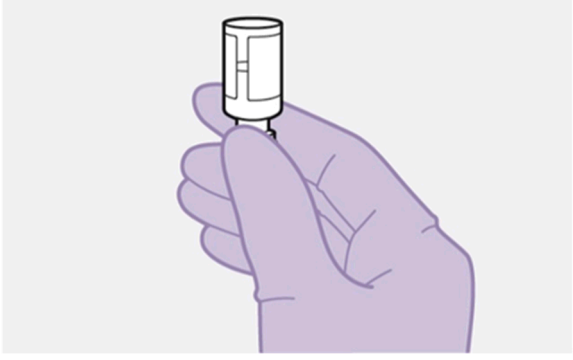
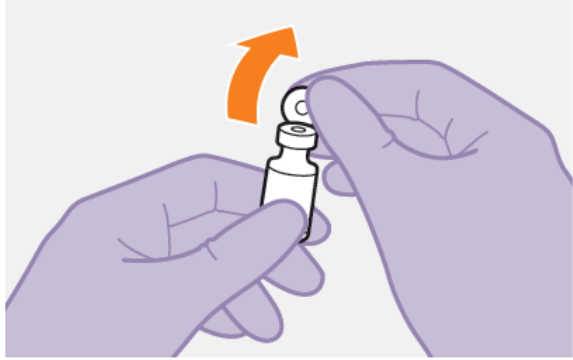
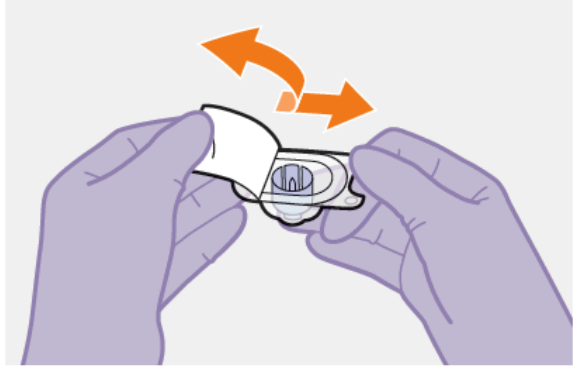
2. Изчакайте 15 минути

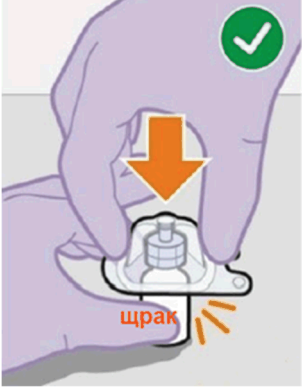
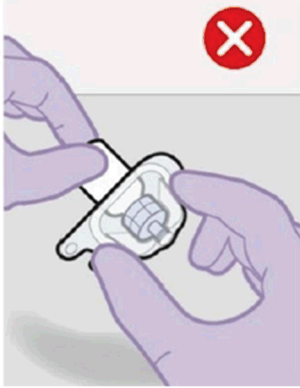


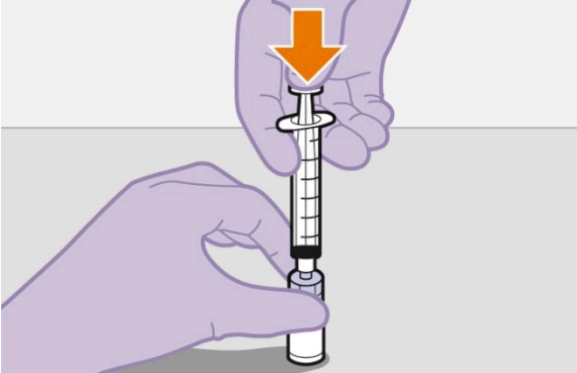
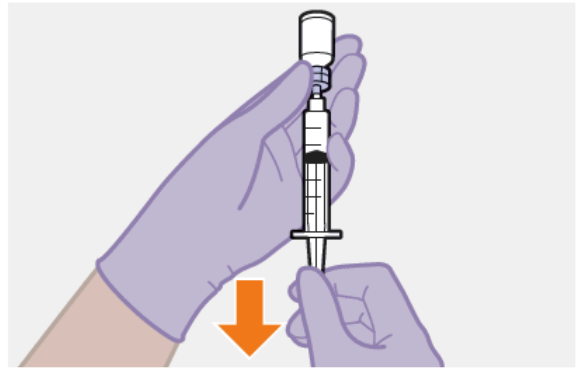
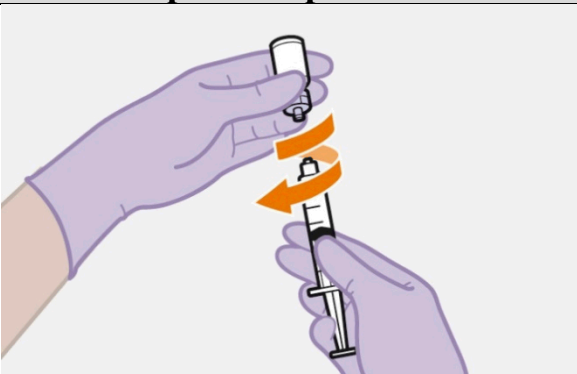
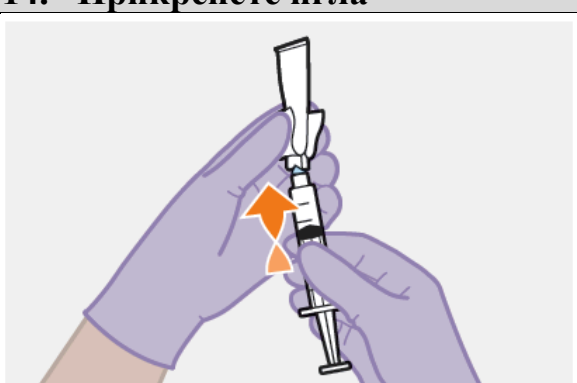
Изчакайте 15 минути



- Изчакайте най-малко 15 минути, преди да поставите инжекцията, за да може лекарството да достигне стайна температура.

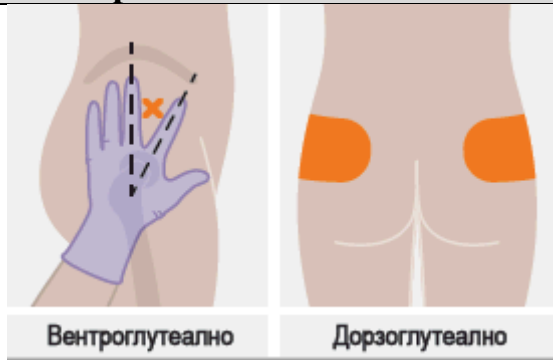
3. Разклатете енергично	
	Хванете флакона здраво и разклатете енергично в продължение на пълни 10 секунди, както е показано.
4. Проверете суспензията	
	- Обърнете флакона и проверете суспендирането. Трябва да изглежда еднородно. Ако суспензията не е еднородна, разклатете флакона отново. - Нормално е да виждате малки въздушни мехурчета. Забележка: Редът на приготвяне на флаконите не е от значение.
5. Отстранете капачката на флакона	
	- Отстранете капачката от флакона. - Избършете гумената запушалка с тампон със спирт. Не позволявайте нищо да докосва гумената запушалка след избърсването.
6. Отворете адаптора на флакона	
	Обелете хартиената подложка от опаковката на адаптора за флакона. Забележка: Не отстранявайте адаптора от опаковката му за следващата стъпка. Адапторът няма да изпадне, когато опаковката се обърне с отвора надолу.

7. Прикрепете адаптора към флакона	
 	- Поставете флакона върху равна повърхност. - Натиснете адаптора право надолу върху флакона, както е показано. - Адапторът на флакона трябва да щракне и да се закрепи стабилно.
8. Вдигнете опаковката	
	Махнете опаковката от адаптора на флакона, както е показано.
9. Пригответе спринцовка	
	- Извадете спринцовката от опаковката. - Изтеглете 1 ml въздух в спринцовката. Това ще улесни изтеглянето на течността по-късно.
10. Прикрепете спринцовката	
	- Хванете адаптора и флакона здраво, както е показано. - Завъртете спринцовката плътно върху адаптора на флакона.

11. Натиснете буталото 	Натиснете буталото докрай, за да вкарате въздуха във флакона.
12. Бавно изтеглете доза 	Обърнете спринцовката и флакона и бавно изтеглете възможно повече течност в спринцовката. Може да има повече течност от необходимото количество за дозата. Забележка: Дръжте спринцовката изправена, за да предотвратите изтичане.
13. Отвъртете спринцовката 	- Плътнo придържайте буталото на спринцовката, както е показано, за да предотвратите изтичане. Нормално е да се усеща известно противодействие. - Отвийте спринцовката от адаптора на флакона, като държите адаптора, както е показано. Забележка: Проверете дали суспензията изглежда еднородна и млечно бяла.
14. Прикрепете игла 	- Отворете опаковката на иглата частично, така че да се види основата на иглата. - Като държите спринцовката изправена, стабилно завъртете спринцовката към иглата. - Извадете иглата от опаковката.

Инжектиране

15. Пригответе мястото на инжектиране

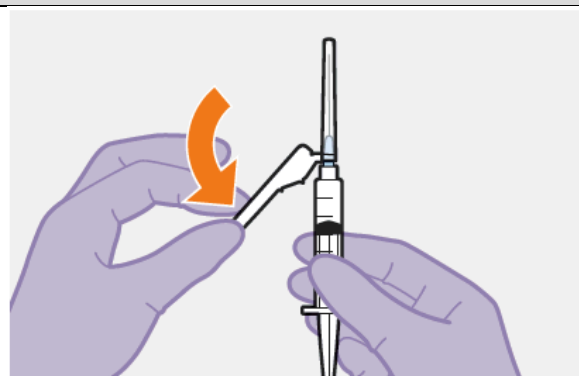


Инжекциите трябва да се поставят в седалището. Изберете следните области за инжектиране:

- Вентро-глутеално (препоръчително)
- Дорзо-глутеално (горния външен квадрант)

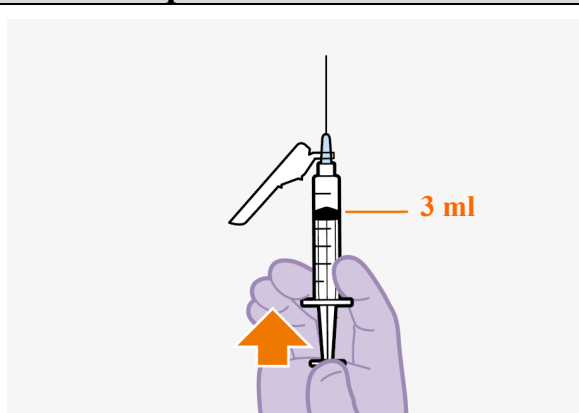
Забележка: За интрамускулно приложение само в седалищните мускули.
Не инжектирайте интравенозно.

16. Махнете капачката



- Сгънете предпазителя на иглата.
- Изтеглете капачката от инжекционната игла.

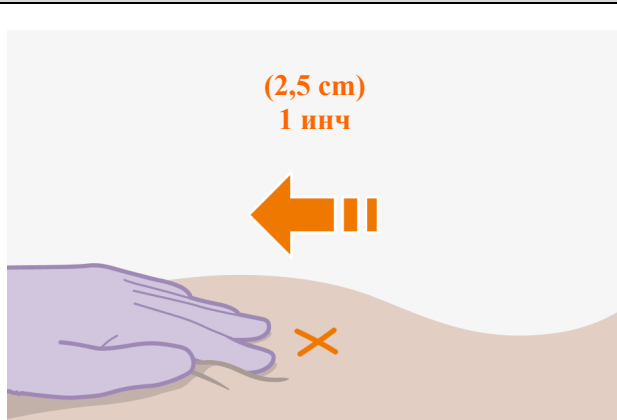
17. Отстранете излишната течност



- Дръжте спринцовката с иглата нагоре. Натиснете буталото до дозата от 3 ml, за да отстраните излишната течност и въздушните мехурчета.

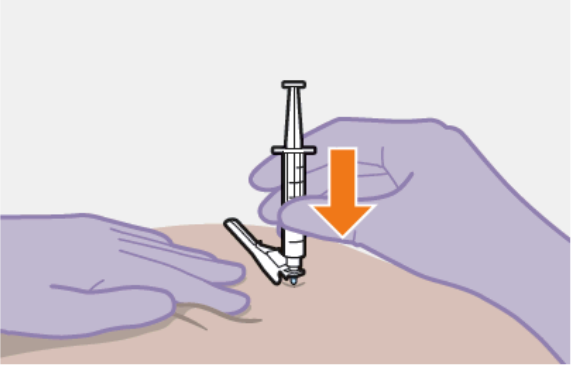
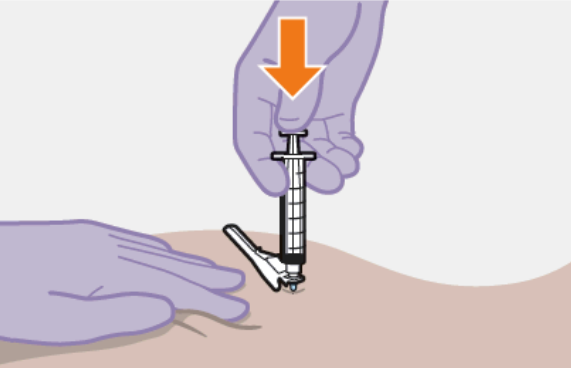
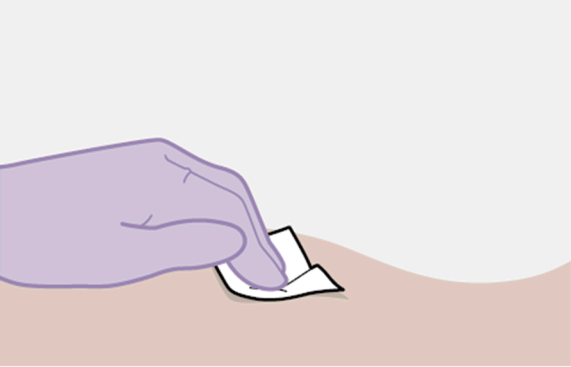
Забележка: Почистете мястото на инжектиране с тампон със спирт. Оставете кожата да изсъхне на въздуха, преди да продължите.

18. Опънете кожата

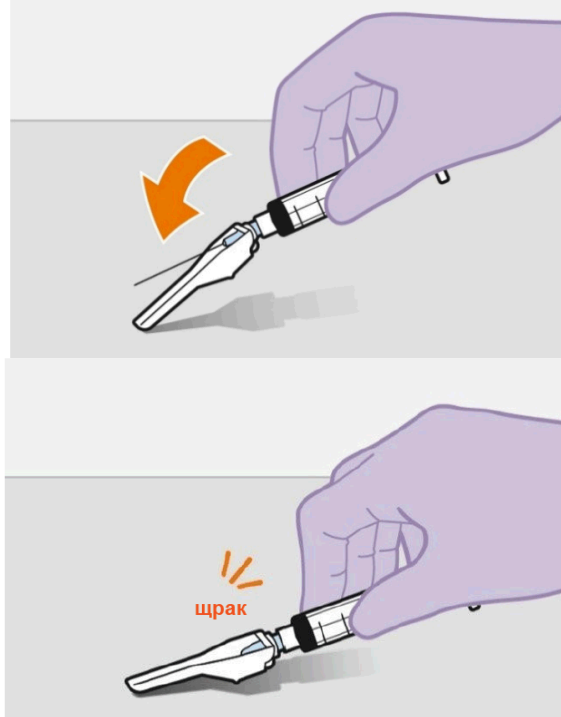


Използвайте техниката на инжектиране „z-track“, за да сведете до минимум изтичането на лекарството от мястото на инжектиране.

- Опънете силно кожата, покриваща мястото на инжектиране, като я отместите с около 2,5 cm (1 инч).
- Задръжте я в тази позиция за инжектирането.

19. Въведете иглата	
	Въведете иглата докрай или достатъчно дълбоко, за да се достигне мускула.
20. Инжектирайте дозата	
	- Като все още държите кожата опъната, бавно натиснете буталото докрай. - Убедете се, че спринцовката е празна. - Изтеглете иглата и веднага отпуснете опънатата кожа.
21. Прегледайте мястото на инжектиране	
	- Притиснете мястото на инжектиране с марля. - При поява на кръвене може да се използва малка превръзка. Не масажирайте участъка.

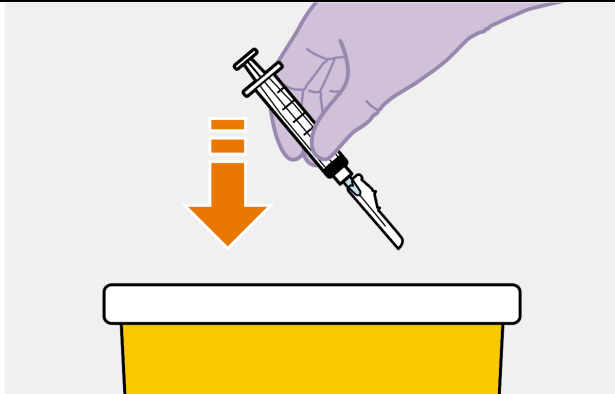
22. Обезопасете иглата



- Сгънете предпазителя на иглата над иглата.
- Леко натиснете върху твърда повърхност, за да заключите предпазителя на иглата.
- Предпазителят на иглата ще щракне, когато се заключва.

След инжектирането

23. Изхвърлете по безопасен начин



- Изхвърлете използваните игли, спринцовки, флакони и адаптери за флакон според местните изисквания за безопасност.

Повторете същото с 2-то лекарство	
 Повторете всички стъпки с 2-то лекарство	Ако още не сте инжектирали каботегравир, следвайте неговите конкретни указания за употреба, за да пригответе и инжектирате лекарството.

Въпроси и отговори	
1. Колко дълго може лекарството да се остави извън хладилника? Най-добре е лекарството да се инжектира веднага, след като достигне стайна температура. Флаконът обаче може да се държи в картонената опаковка на стайна температура (максимална температура 25°C) до 6 часа; не прибирайте обратно в хладилника. Ако не се използва в рамките на 6 часа, флаконът трябва да се изхвърли. 2. Колко дълго може лекарството да се остави в спринцовката? Най-добре е лекарството (на стайна температура) да се инжектира възможно най-скоро след изтеглянето му. Лекарството обаче може да остане в спринцовката до 2 часа, преди да се инжектира. Ако изминат повече от 2 часа, лекарството, спринцовката и иглата трябва да се изхвърлят. 3. Защо трябва да се инжектира въздух във флакона? Инжектирането на 1 ml въздух във флакона улеснява изтеглянето на дозата в спринцовката. Без въздуха известно количество течност може неволно да изтече обратно във флакона, като в спринцовката остане по-малко от желаното количество. 4. Има ли значение редът, по който ще се инжектират лекарствата? Не, редът е без значение. 5. Безопасно ли е да се затопли флакона до стайна температура по-бързо? Най-добре е да се остави флаконът да достигне стайна температура естествено. Може обаче да използвате топлината на ръцете си, за да ускорите времето за затопляне, но трябва да се гарантира, че флаконът няма да се затопли над 25°C. Не използвайте други начини за затопляне. 6. Защо се препоръчва вентро-глутеалното приложение като подход? Вентро-глутеалният подход в мускул gluteus medius се препоръчва, защото той се намира далеч от главните нерви и кръвоносни съдове. Дорзо-глутеалният подход в мускул gluteus maximus е приемлив, ако се предпочита от медицинския специалист. Инжекцията не трябва да се прилага на друго място.	