

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan nye sikkerhedsoplysninger hurtigt tilvejebringes. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger. Se i pkt. 4.8, hvordan bivirkninger indberettes.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

REKAMBYS 600 mg depotinjektionsvæske, suspension
REKAMBYS 900 mg depotinjektionsvæske, suspension

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

2 ml hætteglas

Hvert hætteglas indeholder 600 mg rilpivirin

3 ml hætteglas

Hvert hætteglas indeholder 900 mg rilpivirin

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Depotinjektionsvæske, suspension
Hvid til offwhite suspension.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

REKAMBYS er indiceret, i kombination med injektion af cabotegravir, til behandling af infektion med human immundefektvirus type 1 (hiv 1) hos voksne og unge (mindst 12 år gamle og vejer mindst 35 kg), som er virologisk suppresserede (hiv 1-RNA < 50 kopier/ml) på et stabilt antiretroviralt regime, uden aktuel eller tidligere evidens for viral resistens over for, samt intet tidligere virologisk svigt med, midler i non-nukleosid-revers-transkriptasehæmmer (NNRTI)- og integrasehæmmer (INI)-klassen (se pkt. 4.2, 4.4 og 5.1).

4.2 Dosering og administration

Behandlingen bør ordineres af en læge med erfaring i behandling af hiv-infektion. Alle injektioner skal administreres af sundhedspersoner.

Inden der påbegyndes behandling med REKAMBYS, skal lægen sikre sig, at patienten er indforstået med den påkrævede plan for injektionerne, og rådgive patienten om vigtigheden af at møde op til de planlagte injektionsbesøg med henblik på at opretholde virussuppressionen og reducere risikoen for viral rebound og potentiel udvikling af resistens i forbindelse med oversprungne doser.

Efter seponering af REKAMBYS i kombination med injektion af cabotegravir er det afgørende, at påbegynde et alternativt fuldt suppresserende antiretroviralt regime senest én måned efter den sidste injektion 1 gang om måneden eller to måneder efter den sidste injektion hver 2. måned (se pkt. 4.4).

Se den anbefalede dosering i ordinationsinformationen for cabotegravir injektionsvæske.

Dosering

REKAMBY (injektion af rilpivirin) kan påbegyndes med indledende oral behandling eller uden (direkte injektion).

Lægen kan sammen med patienten beslutte at bruge rilpivirin-tabletter som indledende oral behandling, inden injektioner af rilpivirin påbegyndes, for at vurdere tolerabiliteten (se tabel 1), eller at gå direkte i gang med behandling med injektion af rilpivirin (se tabel 2 og 3 for anbefalinger om dosering henholdsvis hver og hver 2. måned).

Voksne og unge (mindst 12 år gamle og vejer mindst 35 kg)

Indledende oral behandling

Ved anvendelse som indledende oral behandling inden opstart af REKAMBY skal patienten tage rilpivirin i form af orale tabletter sammen med cabotegravir i form af orale tabletter i cirka 1 måned (mindst 28 dage) med henblik på at vurdere patientens tolerance over for rilpivirin og cabotegravir. Der skal tages én 25 mg rilpivirin-tablet sammen med én 30 mg cabotegravir-tablet én gang dagligt i forbindelse med et måltid (se tabel 1).

Tabel 1 Doseringsplan for indledende oral behandling

	Indledende oral behandling
Lægemiddel	I én måned (mindst 28 dage), efterfulgt af den indledende injektion^a
Rilpivirin	25 mg én gang dagligt i forbindelse med et måltid
Cabotegravir	30 mg én gang dagligt

^a se tabel 2 for doseringsplanen for månedlige injektioner og tabel 3 for doseringsplanen for injektioner hver 2. måned.

Administration 1 gang om måneden

Initial injektion (900 mg, svarende til 3 ml)

På den sidste dag med igangværende antiretroviral behandling eller indledende oral behandling er den anbefalede injektions startdosis 900 mg rilpivirin som en enkelt intramuskulær injektion.

Efterfølgende injektioner (600 mg, svarende til 2 ml)

Efter den initiale injektion er den anbefalede injektions vedligeholdelsesdosis 600 mg rilpivirin som en enkelt intramuskulær injektion én gang om måneden. Injektionerne kan gives op til 7 dage før eller efter datoen i planen for månedlige injektioner.

Tabel 2 Anbefalet doseringsplan for månedlige injektioner

Lægemiddel	Indledende injektion	Efterfølgende injektioner
	Påbegynd injektion på den sidste dag med enten igangværende ART-behandling eller indledende oral behandling (hvis anvendt)	Én måned efter indledende injektion og månedligt derefter
Rilpivirin	900 mg	600 mg
Cabotegravir	600 mg	400 mg

Administration hver 2. måned

Initiale injektioner – 1 måneds mellemrum (900 mg, svarende til 3 ml)

På den sidste dag med igangværende antiretroviral behandling eller indledende oral behandling er den anbefalede rilpivirin-injektions startdosis 900 mg som en enkelt intramuskulær injektion.

En måned senere skal endnu en intramuskulær injektion af 900 mg administreres. Patienterne kan få den anden injektion af 900 mg op til 7 dage før eller efter den planlagte doseringsdato.

Efterfølgende injektioner – 2 måneders mellemrum (900 mg, svarende til 3 ml)

Efter de initiale injektioner er den anbefalede injektions vedligeholdelsesdosis af rilpivirin en enkelt 900 mg intramuskulær injektion, der administreres hver 2. måned. Injektionerne kan gives op til 7 dage før eller efter datoen i planen for injektioner hver 2. måned.

Tabel 3 Anbefalet doseringsplan for intramuskulær injektion hver 2. måned

Lægemiddel	Indledende injektioner	Efterfølgende injektioner
	Påbegynd injektion på den sidste dag med enten igangværende ART-behandling eller indledende oral behandling (hvis anvendt). En måned senere skal endnu en indledende injektion administreres.	To måneder efter den sidste indledende injektion og hver 2. måned derefter
Rilpivirin	900 mg	900 mg
Cabotegravir	600 mg	600 mg

Anbefalinger vedrørende dosering ved skift fra månedlige injektioner til injektioner hver 2. måned

Patienter, der skifter fra månedlig vedligeholdelsesinjektion til vedligeholdelsesinjektion hver 2. måned, skal have en enkelt 900 mg intramuskulær injektion af REKAMBYS én måned efter den sidste 600 mg injektion af REKAMBYS og derefter 900 mg hver 2. måned.

Anbefalinger vedrørende dosering ved skift fra injektioner hver 2. måned til månedlige injektioner

Patienter, der skifter fra en plan med injektion hver 2. måned til en plan med injektion månedligt, skal have en enkelt 600 mg intramuskulær injektion af REKAMBYS to måneder efter den sidste 900 mg injektion af REKAMBYS og derefter 600 mg månedligt.

Oversprungne doser

Patienter, der udebliver fra et injektionsbesøg, skal revurderes klinisk for at sikre, at det er hensigtsmæssigt at genoptage behandlingen. Den anbefalede dosering efter en oversprunget injektion er angivet i tabel 4 og 5.

Oversprunget månedlig injektion (oral administration som erstatning for op til 2 på hinanden følgende månedlige injektioner)

Hvis en patient planlægger at springe en planlagt injektion over med mere end 7 dage, kan der anvendes daglig oral behandling (én rilpivirin-tablet [25 mg] og én cabotegravir-tablet [30 mg]) som erstatning for op til 2 på hinanden følgende månedlige injektionsbesøg. Der foreligger begrænsede data om oral bridging med anden fuldt suppresserende antiretroviral behandling (ART) (primært INI-baseret), se pkt. 5.1.

Den første dosis af den orale behandling bør tages 1 måned ($\pm$ 7 dage) efter de sidste injektionsdoser af REKAMBYS og cabotegravir. Administration via injektion bør genoptages samme dag som den orale dosering slutter, som anbefalet i tabel 4.

I tilfælde, hvor der skal gives erstatning for mere end to måneder, dvs. hvor mere end to månedlige injektioner springes over, bør der påbegyndes et alternativt oralt regimen én måned ($\pm$ 7 dage) efter den sidste injektion af REKAMBYS.

Tabel 4 Doseringsanbefalinger for REKAMBYS efter oversprungne injektioner eller oral behandling hos patienter, der får månedlige injektioner

Tid siden sidste injektion	Anbefaling
$\leq$ 2 måneder:	Fortsæt planen for månedlige injektioner af 600 mg hurtigst muligt.
> 2 måneder:	Genstart behandlingen med dosen på 900 mg, og følg så planen for månedlige injektioner af 600 mg.

Oversprunget 2-måneders injektion (oral dosering som erstatning for 1 injektion hver 2. måned)

Hvis en patient planlægger at springe en planlagt injektion over med mere end 7 dage, kan der anvendes daglig oral behandling (én rilpivirin-tablet [25 mg] og én cabotegravir-tablet [30 mg]) som erstatning for op til ét besøg med 2-måneders injektion. Der foreligger begrænsede data om oral bridging med anden fuldt suppresserende ART (primært INI-baseret), se pkt. 5.1.

Den første dosis af den orale behandling bør tages cirka to måneder (± 7 dage) efter de sidste injektionsdoser af REKAMBYs og cabotegravir. Dosering via injektion bør genoptages samme dag som den orale dosering slutter, som anbefalet i tabel 5.

I tilfælde, hvor der skal gives erstatning for mere end to måneder, dvs. hvor mere end én 2-måneders injektion springes over, skal der påbegyndes et alternativt oralt regimen to måneder (± 7 dage) efter den sidste injektion af REKAMBYs.

Tabel 5 Doseringsanbefalinger for REKAMBYs efter oversprungne injektioner eller oral behandling hos patienter, der får injektioner hver 2. måned

Oversprunget injektionsbesøg	Tid siden sidste injektion	Anbefaling (alle injektioner er 3 ml)
Injektion 2	≤ 2 måneder	Fortsæt med injektionen på 900 mg hurtigst muligt, og fortsæt så planen for injektioner hver 2. måned.
	> 2 måneder	Genstart behandlingen med dosen på 900 mg, efterfulgt af endnu en initial injektion på 900 mg én måned senere. Følg så planen for injektioner hver 2. måned.
Injektion 3 eller senere	≤ 3 måneder	Fortsæt med injektionen på 900 mg hurtigst muligt, og fortsæt så planen for injektioner hver 2. måned.
	> 3 måneder	Genstart behandlingen med dosen på 900 mg, efterfulgt af endnu en initial injektion på 900 mg én måned senere. Følg så planen for injektioner hver 2. måned.

Særlige populationer

Ældre

Der er begrænsede oplysninger vedrørende brug af REKAMBYs hos patienter > 65 år. Det er ikke nødvendigt at justere dosis af REKAMBYs hos ældre patienter (se pkt. 5.1 og 5.2).

Nedsat nyrefunktion

Det er ikke nødvendigt at justere dosis af REKAMBYs hos patienter med let eller moderat nedsat nyrefunktion. Hos patienter med svært nedsat nyrefunktion eller terminal nyresygdom bør kombination af REKAMBYs og en stærk CYP3A-hæmmer kun anvendes, hvis fordelene opvejer risikoen. Forsøgspersoner med estimeret creatininclearance < 50 ml/min/1,73 m² blev ikke inkluderet i fase 3-studierne. Der foreligger ingen data fra dialysepatienter, men der forventes ingen forskelle i farmakokinetikken i denne population (se pkt. 5.2).

Nedsat leverfunktion

Det er ikke nødvendigt at justere dosis hos patienter med let eller moderat nedsat leverfunktion (Child-Pugh-score A eller B), men der bør udvises forsigtighed hos patienter med moderat nedsat leverfunktion. Der foreligger ingen data fra patienter med svært nedsat leverfunktion (Child-Pugh-score C). Derfor frarådes REKAMBYs hos disse patienter (se pkt. 5.2).

Pædiatrisk population

REKAMBYs' sikkerhed og virkning hos børn under 12 år og unge, som vejer mindre end 35 kg, er ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

Administration

Til intramuskulær anvendelse.

Der skal udvises forsigtighed for at undgå utilsigtet injektion af REKAMBYs i et blodkar. Suspensionen skal injiceres langsomt (se pkt. 4.4).

Hætteglasset med REKAMBYs skal opnå stuetemperatur forud for administrationen.

For instruktioner om administration, se "Brugsanvisning" i indlægssedlen. Disse instruktioner skal følges nøje for at undgå lækage ved klargøring af injektionsvæske, suspension.

REKAMBYSS skal altid administreres samtidigt med en injektion af cabotegravir. Injektionerne af REKAMBYSS og cabotegravir skal administreres på separate injektionssteder i glutealområdet ved det samme besøg. Rækkefølgen af injektionerne er underordnet.

Ved administration af REKAMBYSS skal sundhedspersoner tage højde for patientens kropsmasseindeks (BMI) for at sikre, at kanylen er lang nok til at nå glutealmusklen. Pakningen indeholder 1 kanylen (se pkt. 6.5).

Hætteglasset skal holdes med et fast greb, og rystes kraftigt i hele 10 sekunder. Hætteglasset skal vendes om, og resuspensionen skal kontrolleres. Den skal se ensartet ud. Hvis suspensionen ikke er ensartet, skal hætteglasset rystes igen. Det er normalt at se små luftbobler.

Injektioner skal administreres i ventroglutealområdet (anbefalet) eller dorsoglutealområdet.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

Kombination med følgende lægemidler (se pkt. 4.5):

- antiepileptika: carbamazepin, oxcarbazepin, phenobarbital, phenytoin
- antibiotika med virkning på mykobakterier: rifabutin, rifampicin, rifapentin
- det systemiske glukokortikoid dexamethason, undtagen som enkeltdosis
- perikon (*Hypericum perforatum*).

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Risiko for resistens efter seponering af behandlingen

For at minimere risikoen for udvikling af viral resistens er det vigtigt, at påbegynde et alternativt, fuldt suppresserende antiretroviralt regimen senest 1 måned efter den sidste månedlige injektion af rilpivirin eller to måneder efter den sidste 2-måneders injektion af rilpivirin.

Ved mistanke om virologisk svigt bør der påbegyndes et alternativt regimen hurtigst muligt.

Langtidsvirkende egenskaber af rilpivirin-injektion

Restkoncentrationer af rilpivirin kan forblive i patienternes systemiske kredsløb i længere tid (op til 4 år hos visse patienter), hvilket skal tages i betragtning i forbindelse med seponering af rilpivirin (se pkt. 4.5, 4.6, 4.7, 4.9).

Baseline-faktorer, der er forbundet med virologisk svigt

Inden regimet påbegyndes, skal det tages i betragtning, at multivariabelanalyse tyder på, at en kombination af mindst 2 af følgende *baseline*-faktorer kan være forbundet med en øget risiko for virologisk svigt: arkiverede rilpivirinresistensmutationer, hiv 1-undertype A6/A1 eller BMI ≥ 30 kg/m². Tilgængelige data tyder på, at virologisk svigt forekommer oftere, når sådanne patienter behandles i henhold til planen med dosering hver 2. måned sammenlignet med regimet med månedlig dosering. Hos patienter med en ufuldstændig eller ukendt behandlingsanamnese uden resistensanalyser før behandlingen skal der udvises forsigtighed i tilfælde af BMI ≥ 30 kg/m² eller hiv 1-undertype A6/A1 (se pkt. 5.1).

Reaktioner efter injektionen

Utilsigtet intravenøs administration kan resultere i uønskede hændelser som følge af midlertidigt forhøjede plasmakoncentrationer. I kliniske studier blev alvorlige reaktioner rapporteret indenfor minutter efter injektion af rilpivirin. Disse hændelser omfattede symptomer som f.eks. dyspnø, bronkospasme, agitation, mavekramper, udslæt/urticaria, svimmelhed, rødmen, svedafsondring, oral følelseløshed, blodtryksændringer og smerter (f.eks. ryg og bryst). Disse hændelser var meget sjældne og begyndte at aftage indenfor minutter efter injektionen. Nogle af patienterne fik symptomatisk behandling efter den behandlende læges skøn.

Følg brugsanvisningen nøje i forbindelse med klargøring og administration af rilpivirin (se pkt. 4.2). Patienterne bør observeres kortvarigt (cirka 10 minutter) efter injektionen. I tilfælde af en reaktion efter injektionen skal patienten monitoreres og behandles som klinisk indiceret.

Hjerte og kar

Rilpivirin skal anvendes med forsigtighed, når det administreres samtidigt med et lægemiddel med kendt risiko for torsades de pointes. Oral rilpivirin i supratherapeutiske doser (75 og 300 mg én gang dagligt) er blevet forbundet med forlængelse af QTc-intervallet på elektrokardiogrammet (EKG) (se pkt. 4.5, 4.8 og 5.2). Oral rilpivirin i den anbefalede dosis på 25 mg én gang dagligt er ikke forbundet med en klinisk relevant indvirkning på QTc. Plasmakoncentrationen af rilpivirin efter injektion af rilpivirin er sammenlignelig med plasmakoncentrationen ved oral rilpivirinbehandling.

Samtidig HBV-/HCV-infektion

Patienter med samtidig hepatitis B-infektion blev udelukket fra studier med rilpivirin. Det frarådes at opstarte rilpivirin hos patienter med samtidig hepatitis B-infektion. Hos patienter med samtidig hepatitis B-infektion, der fik oral rilpivirin, var forekomsten af forhøjede leverenzymer højere end hos patienter, der fik oral rilpivirin, men ikke havde samtidig hepatitis B-infektion. Læger henvises til de gældende retningslinjer for behandling af hiv-infektion hos patienter med samtidig hepatitis B-virusinfektion.

Der foreligger begrænsede data fra patienter med samtidig hepatitis C-infektion. Hos patienter med samtidig hepatitis C-infektion, der fik oral rilpivirin, var forekomsten af forhøjede leverenzymer højere end hos patienter, der fik oral rilpivirin, men som ikke havde samtidig hepatitis C-infektion. Den farmakokinetiske eksponering for oral og injicerbar rilpivirin hos patienter med samtidig infektion var sammenlignelig med eksponeringen hos patienter uden samtidig hepatitis C-infektion. Det anbefales at monitorere leverfunktionen hos patienter med samtidig hepatitis C-infektion.

Interaktioner med andre lægemidler

Rilpivirin må ikke administreres sammen med andre antiretrovirale lægemidler, med undtagelse af injektion af cabotegravir til behandling af hiv 1-infektion (se pkt. 4.5).

Graviditet

Der er begrænset data for anvendelse af rilpivirin til gravide kvinder. Rilpivirin frarådes under graviditet, medmindre den forventede fordel opvejer den mulige risiko. Der blev observeret lavere eksponering for oral rilpivirin, når rilpivirin 25 mg blev taget én gang dagligt under graviditet. I fase 3-studierne med oral rilpivirin har lavere rilpivirin-eksponering svarende til den, der ses under graviditet, været forbundet med øget risiko for virologisk svigt, og virusbelastningen skal derfor overvåges nøje. Alternativt kan et skift til et andet ART-regimen overvejes. (se pkt. 4.6, 5.1 og 5.2).

Immunreaktiveringssyndrom

Hos hiv-inficerede patienter med svær immuninsufficiens på tidspunktet for opstart af antiretroviral kombinationsbehandling (CART) kan der opstå en inflammatorisk reaktion på asymptomatiske eller

residuale opportunistiske patogener, som kan forårsage alvorlige kliniske tilstande eller forværring af symptomer. Typisk er sådanne reaktioner blevet observeret inden for de første uger eller måneder efter påbegyndelse af CART. Relevante eksempler er cytomegalovirus retinitis, generaliserede og/eller fokale mykobakterielle infektioner og *Pneumocystis jirovecii*-pneumoni. Alle inflammatoriske symptomer skal evalueres, og behandling påbegyndes efter behov. Autoimmune lidelser (såsom Graves sygdom og autoimmun hepatitis) er også blevet rapporteret i forbindelse med immunreakivering. Tiden til udbrud er imidlertid mere variabel og kan være mange måneder efter behandlingsstart.

Opportunistiske infektioner

Patienterne bør informeres om, at rilpivirin, eller en hvilken som helst anden antiretroviral behandling, ikke kurerer hiv-infektion, og at de stadig kan udvikle opportunistiske infektioner og andre komplikationer fra hiv-infektion. Derfor bør patienterne holdes under tæt klinisk overvågning af læger med erfaring i behandling af disse hiv-relaterede sygdomme.

Hjælpstoffer

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. injektionsdosis, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Rilpivirin i kombination med cabotegravir-injektion er beregnet til brug som et komplet regimen til behandling af hiv 1-infektion, og må ikke administreres sammen med andre antiretrovirale lægemidler til behandling af hiv 1. Derfor gives der ingen oplysninger om interaktioner med andre antiretrovirale lægemidler. Ud fra et interaktionsperspektiv er der ingen begrænsninger for brug af andre antiretrovirale lægemidler efter seponering af rilpivirin.

Hvad angår den indledende orale behandling med rilpivirin og tilfælde, hvor oversprungne doser bliver erstattet af oral rilpivirinbehandling, henvises der til oplysningerne om lægemiddelinteraktioner i produktresuméet for orale rilpivirin-tabletter.

Lægemidler, som påvirker eksponeringen for rilpivirin

Rilpivirin metaboliseres primært af cytokrom P450 (CYP)3A. Lægemidler, der inducerer eller hæmmer CYP3A, kan således påvirke clearance af rilpivirin (se pkt. 5.2). Der er observeret nedsat plasmakonzentration af rilpivirin ved samtidig administration af rilpivirin og lægemidler, der inducerer CYP3A, hvilket kan reducere den terapeutiske virkning af rilpivirin.

Der er observeret øget plasmakonzentration af rilpivirin ved samtidig administration af rilpivirin og lægemidler, der hæmmer CYP3A.

Protonpumpehæmmere er kontraindicerede under brug af oral rilpivirin (se produktresuméet for rilpivirin-tabletter, pkt. 4.3).

Lægemidler, som påvirkes af rilpivirin

Det er ikke sandsynligt, at rilpivirin vil have en klinisk relevant virkning på eksponeringen for lægemidler, der metaboliseres af CYP-enzymet.

Rilpivirin hæmmer P-glykoprotein *in vitro* (IC₅₀ er 9,2 µM). I et klinisk studie påvirkede oral rilpivirin (25 mg én gang dagligt) ikke digoxins farmakokinetik i signifikant grad.

Rilpivirin hæmmer transportøren MATE-2K *in vitro* med en IC₅₀ < 2,7 nM. Den kliniske betydning af dette fund er endnu ikke klarlagt.

Interaktionstabel

Tabel 6 viser udvalgte fastlagte og teoretiske interaktioner mellem rilpivirin og samtidigt administrerede lægemidler. De er baseret på de gennemførte studier med oral rilpivirin eller er potentielle lægemiddelinteraktioner, som kan opstå (stigning angives med "↑", fald med "↓", ingen ændring med "↔", ikke relevant med "IR", konfidensinterval med "CI").

Tabel 6 Interaktioner og dosisanbefalinger med andre lægemidler

Lægemidler efter terapeutisk område	Interaktion Geometrisk middellændring (%) ^Ω	Anbefalinger vedrørende samtidig administration
ANTIVIRALE MIDLER		
Cabotegravir	cabotegravir AUC ↔ cabotegravir C _{min} ↔ cabotegravir C _{max} ↔ rilpivirin AUC ↔ rilpivirin C _{min} ↓ 8 % rilpivirin C _{max} ↔	Dosisjustering er ikke nødvendig.
Ribavirin	Ikke undersøgt. Der forventes ingen klinisk relevante lægemiddelinteraktioner.	Dosisjustering er ikke nødvendig.
ANTIPILEPTIKA		
Carbamazepin Oxcarbazepin Phenobarbital Phenytoin	Ikke undersøgt. Der forventes signifikante fald i rilpivirins plasmakonzentration. (induktion af CYP3A-enzymen)	Rilpivirin må ikke anvendes i kombination med disse antiepileptika, da samtidig administration kan medføre tab af terapeutisk virkning af rilpivirin (se pkt. 4.3).
AZOL-ANTIMYKOTIKA		
Ketoconazol* [#] 400 mg én gang dagligt	ketoconazol AUC ↓ 24 % ketoconazol C _{min} ↓ 66 % ketoconazol C _{max} ↔ (induktion af CYP3A pga. høj dosis rilpivirin i studiet) rilpivirin AUC ↑ 49 % rilpivirin C _{min} ↑ 76 % rilpivirin C _{max} ↑ 30 % (hæmning af CYP3A-enzymen)	Dosisjustering er ikke nødvendig.
Fluconazol Itraconazol Posaconazol Voriconazol	Ikke undersøgt. Samtidig brug af REKAMBYS og azol-antimykotika kan øge plasmakonzentrationen af rilpivirin. (hæmning af CYP3A-enzymen)	Dosisjustering er ikke nødvendig.
ANTIMYKOBAKTERIELLE MIDLER		
Rifabutin* [#] 300 mg én gang dagligt 300 mg én gang dagligt (+ 25 mg rilpivirin én gang dagligt)	rifabutin AUC ↔ rifabutin C _{min} ↔ rifabutin C _{max} ↔ 25-O-desacetyl-rifampicin AUC ↔ 25-O-desacetyl-rifampicin C _{min} ↔ 25-O-desacetyl-rifampicin C _{max} ↔ rilpivirin AUC ↓ 42 % rilpivirin C _{min} ↓ 48 % rilpivirin C _{max} ↓ 31 %	Rilpivirin må ikke anvendes i kombination med rifabutin, eftersom der ikke er fastlagt specifikke doseringsanbefalinger. Samtidig administration vil sandsynligvis medføre tab af terapeutisk virkning af rilpivirin (se pkt. 4.3).

300 mg én gang dagligt (+ 50 mg rilpivirin én gang dagligt)	rilpivirin AUC ↑ 16 %* rilpivirin C _{min} ↔* rilpivirin C _{max} ↑ 43 %* * sammenlignet med 25 mg rilpivirin én gang dagligt alene (induktion af CYP3A-enzymet)	
Rifampicin* [#] 600 mg én gang dagligt	rifampicin AUC ↔ rifampicin C _{min} IR rifampicin C _{max} ↔ 25-desacetyl-rifampicin AUC ↓ 9 % 25-desacetyl-rifampicin C _{min} IR 25-desacetyl-rifampicin C _{max} ↔ rilpivirin AUC ↓ 80 % rilpivirin C _{min} ↓ 89 % rilpivirin C _{max} ↓ 69 % (induktion af CYP3A-enzymet)	Rilpivirin må ikke anvendes i kombination med rifampicin, da samtidig administration sandsynligvis vil medføre tab af terapeutisk virkning af rilpivirin (se pkt. 4.3).
Rifapentin	Ikke undersøgt. Der forventes signifikante fald i rilpivirins plasmakonzentration. (induktion af CYP3A-enzymet)	Rilpivirin må ikke anvendes i kombination med rifapentin, da samtidig administration sandsynligvis vil medføre tab af terapeutisk virkning af rilpivirin (se pkt. 4.3).
MAKROLIDANTIBIOTIKA		
Clarithromycin Erythromycin	Ikke undersøgt. Der forventes øget eksponering for rilpivirin. (hæmning af CYP3A-enzymet)	Hvis det er muligt, bør alternativer som azithromycin overvejes.
GLUKOKORTIKOIDER ELLER KORTIKOSTEROIDER		
Dexamethason (systemisk, undtagen ved enkeltdosering)	Ikke undersøgt. Der forventes dosisafhængige fald i rilpivirins plasmakonzentration. (induktion af CYP3A-enzymet)	Rilpivirin bør ikke anvendes i kombination med systemisk dexamethason (undtagen som en enkeltdosis), da samtidig administration kan medføre tab af terapeutisk virkning af rilpivirin (se pkt. 4.3). Alternativer bør overvejes, især ved langtidsbehandling.
NARKOTISKE ANALGETIKA		
Methadon* 60-100 mg én gang dagligt, individuelt tilpasset dosis	R(-) methadon AUC ↓ 16 % R(-) methadon C _{min} ↓ 22 % R(-) methadon C _{max} ↓ 14 % rilpivirin AUC ↔* rilpivirin C _{min} ↔* rilpivirin C _{max} ↔* * baseret på historiske kontroller	Der kræves ingen dosisjustering ved indledning af samtidig administration af methadon og rilpivirin. Klinisk monitorering anbefales dog, da det hos nogle patienter kan være nødvendigt at justere vedligeholdelsesbehandling med methadon.
ANTIARYTMIKA		
Digoxin*	digoxin AUC ↔ digoxin C _{min} IR digoxin C _{max} ↔	Dosisjustering er ikke nødvendig.
ANTIDIABETIKA		
Metformin*	metformin AUC ↔ metformin C _{min} IR metformin C _{max} ↔	Dosisjustering er ikke nødvendig.

NATURLÆGEMIDLER		
Perikon (<i>Hypericum perforatum</i>)	Ikke undersøgt. Der forventes signifikante fald i rilpivirins plasmakoncentration. (induktion af CYP3A-enzymet)	Rilpivirin må ikke anvendes i kombination med produkter, der indeholder perikon, da samtidig administration kan medføre tab af terapeutisk virkning af rilpivirin (se pkt. 4.3).
ANALGETIKA		
Paracetamol*# 500 mg enkeltdosis	paracetamol AUC ↔ paracetamol C _{min} IR paracetamol C _{max} ↔ rilpivirin AUC ↔ rilpivirin C _{min} ↑ 26 % rilpivirin C _{max} ↔	Dosisjustering er ikke nødvendig.
ORALE ANTIKONCEPTIVA		
Ethinylestradiol* 0,035 mg én gang dagligt Norethisteron* 1 mg én gang dagligt	ethinylestradiol AUC ↔ ethinylestradiol C _{min} ↔ ethinylestradiol C _{max} ↑ 17 % norethisteron AUC ↔ norethisteron C _{min} ↔ norethisteron C _{max} ↔ rilpivirin AUC ↔* rilpivirin C _{min} ↔* rilpivirin C _{max} ↔* * baseret på historiske kontroller	Dosisjustering er ikke nødvendig.
HMG-CO-A-REDUKTASEHÆMMERE		
Atorvastatin*# 40 mg én gang dagligt	atorvastatin AUC ↔ atorvastatin C _{min} ↓ 15 % atorvastatin C _{max} ↑ 35 % rilpivirin AUC ↔ rilpivirin C _{min} ↔ rilpivirin C _{max} ↓ 9 %	Dosisjustering er ikke nødvendig.
FOSFODIESTERASE 5-HÆMMERE (PDE-5-HÆMMERE)		
Sildenafil*# 50 mg enkeltdosis	sildenafil AUC ↔ sildenafil C _{min} IR sildenafil C _{max} ↔ rilpivirin AUC ↔ rilpivirin C _{min} ↔ rilpivirin C _{max} ↔	Dosisjustering er ikke nødvendig.
Vardenafil Tadalafil	Ikke undersøgt.	Dosisjustering er ikke nødvendig.

Ω % stigning/reduktion baseret på lægemiddelinteraktionsstudier med oral rilpivirin.

* Interaktionen mellem rilpivirin og lægemidlet blev vurderet i et klinisk studie. Alle andre viste lægemiddelinteraktioner er forventede.

Dette interaktionsstudie blev udført med en højere dosis rilpivirin end den anbefalede dosis for at vurdere den maksimale virkning på det samtidigt indgivne lægemiddel. Doseringsanbefalingen gælder for den anbefalede dosis af rilpivirin på 25 mg én gang dagligt.

QT-forlængende lægemidler

Oral rilpivirin i den anbefalede dosis på 25 mg én gang dagligt er ikke forbundet med en klinisk relevant indvirkning på QTc. Plasmakoncentrationen af rilpivirin efter injektion af rilpivirin i den anbefalede dosis på 600 mg én gang om måneden eller 900 mg hver 2. måned er sammenlignelig med plasmakoncentrationen ved oral rilpivirin i en dosis på 25 mg én gang dagligt. I et studie med raske forsøgspersoner er det blevet påvist, at oral rilpivirin i supratherapeutiske doser (75 mg én gang dagligt og 300 mg én gang dagligt) forlænger QTc-intervallet på EKG'et (se pkt. 5.1). Rilpivirin skal anvendes med forsigtighed, når det administreres samtidigt med et lægemiddel med kendt risiko for torsades de pointes (se pkt. 4.4).

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Rilpivirins virkning på graviditet hos mennesker er ikke klarlagt.

Data fra anvendelse af oral rilpivirin hos et begrænset antal gravide kvinder (mellem 300 og 1 000) indikerer ingen misdannelser eller føtal/neonatal toksicitet af rilpivirin.

I et studie med 19 gravide kvinder, der blev behandlet med oral rilpivirin i kombination med et baggrundsregimen i andet og tredje trimester og postpartum, blev der set lavere eksponering for oral rilpivirin under graviditet. Derfor bør virusbelastningen overvåges nøje, hvis rilpivirin anvendes under graviditet.

Dyreforsøg indikerer ikke reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3).

Rilpivirin frarådes under graviditet, medmindre den forventede fordel opvejer den mulige risiko.

Det bør overvejes at anvende et alternativt oralt regimen i overensstemmelse med gældende behandlingsretningslinjer. Efter seponering af rilpivirin kan rilpivirin forblive i det systemiske kredsløb i op til 4 år hos visse patienter (se pkt. 4.4).

Amning

På baggrund af data fra dyr forventes det, at rilpivirin udskilles i human mælk, selvom dette ikke er blevet bekræftet hos mennesker. Rilpivirin kan være til stede i human mælk i op til 4 år hos visse patienter efter seponering af rilpivirin.

For at undgå overførsel af hiv til spædbarnet anbefales det, at hiv-inficerede kvinder undlader at amme deres spædbørn.

Fertilitet

Der findes ingen data om rilpivirins virkning på fertiliteten hos mennesker. Der er ikke set klinisk relevante virkninger på fertiliteten i dyreforsøg (se pkt. 5.3).

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Patienten skal informeres om, at der kan forekomme træthed, svimmelhed og døsighed under behandlingen med rilpivirin (se pkt. 4.8).

4.8 Bivirkninger

Resumé af sikkerhedsprofilen

De hyppigst indberettede bivirkninger var reaktioner på injektionsstedet, hovedpine og pyreksi.

Oversigt over bivirkningerne i tabelform

Bivirkninger, der er identificeret for rilpivirin og/eller cabotegravir, er angivet efter systemorganklasse (SOC) og hyppighed (se tabel 7). Hyppighederne er defineret som meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$) og ikke almindelig ($\geq 1/1\ 000$ til $< 1/100$).

Tabel 7 Oversigt over bivirkningerne i tabelform¹

MedDRA-systemorganklasse (SOC)	Hyppeghedskegator i	Bivirkninger ved regimenet med rilpivirin + cabotegravir
Blod og lymfesystem	Almindelig	nedsat antal hvide blodlegemer ² , nedsat hæmoglobin ² , nedsat antal trombocyter ²
Immunsystemet	Ikke almindelig	immunreaktiveringssyndrom ²
Metabolisme og ernæring	Meget almindelig	forhøjet totalcholesterol (fastende) ² , forhøjet LDL-cholesterol (fastende) ²
	Almindelig	nedsat appetit ² , øgede triclycerider (fastende) ²
Psyriske forstyrrelser	Almindelig	depression, angst, usædvanlige drømme, insomni, søvnforstyrrelser ² , nedtrykthed ²
Nervesystemet	Meget almindelig	hovedpine
	Almindelig	svimmelhed
	Ikke almindelig	somnolens, vasovagale reaktioner (som reaktion på injektioner)
Mave-tarm-kanalen	Meget almindelig	øget pankreatisk amylase ²
	Almindelig	kvalme, opkastning, abdominalsmerter ³ , flatulens, diarré, abdominalgener ² , mundtørhed ² , øget lipase ²
Lever og galdeveje	Ikke almindelig	hepatotoksicitet
Hud og subkutane væv	Almindelig	udslæt ⁴
Knogler, led, muskler og bindevæv	Almindelig	myalgi
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Meget almindelig	reaktioner på injektionsstedet (smerter og ubehag, knuder, induration), pyreksi ⁵
	Almindelig	reaktioner på injektionsstedet (hævelse, erytem, pruritus, blå mærker, varme, hæmatom), træthed, asteni, utilpashed
	Ikke almindelig	reaktioner på injektionsstedet (cellulitis, absces, følelsesløshed, hæmoragi, misfarvning)
Undersøgelser	Almindelig	vægtstigning
	Ikke almindelig	forhøjede transaminaser, forhøjet bilirubin i blodet

¹ Hyppegheden af de identificerede bivirkninger er baseret på alle rapporterede forekomster af hændelserne og er ikke begrænset til dem, som investigator vurderede til som minimum at have en mulig relation.

² Yderligere bivirkninger, der er set i andre studier med oral rilpivirin.

³ Abdominalsmerter omfatter følgende foretrukne MedDRA-termer: abdominalsmerter, øvre abdominalsmerter.

⁴ Udslæt omfatter følgende foretrukne MedDRA-termer: udslæt, erytematøst udslæt, generaliseret udslæt, makuløst udslæt, makulopapuløst udslæt, morbiliformt udslæt, papuløst udslæt, pruritisk udslæt.

⁵ Pyreksi omfatter følgende foretrukne MedDRA-termer: pyreksi, varmekølelse, stigning i legemstemperatur. De fleste pyreksihændelser blev rapporteret inden for en uge efter injektionen.

Den samlede sikkerhedsprofil i uge 96 og uge 124 i FLAIR-studiet svarede til det, der blev observeret i uge 48, og der blev ikke identificeret nogen nye sikkerhedsproblemer. I forlængelsesfasen af FLAIR-studiet var påbegyndelse af behandling med rilpivirin plus cabotegravir-injektion uden indledende oral behandling (direkte til injektion) ikke forbundet med nogen nye sikkerhedsproblemer der kunne henføres til udeladelsen af fasen med oral indledning af behandlingen.

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Lokale reaktioner på injektionsstedet

Op til 1 % af forsøgspersonerne seponerede behandlingen med rilpivirin- og cabotegravir-injektioner på grund af reaktioner på injektionsstedet.

Reaktionerne på injektionsstedet var generelt lette (grad 1: 70 %-75 % af forsøgspersonerne) eller moderate (grad 2: 27 %-36 % af forsøgspersonerne). 3-4 % af forsøgspersonerne oplevede svære (grad 3) reaktioner på injektionsstedet. Medianvarigheden af reaktioner på injektionsstedet var 3 dage. Procentdelen af forsøgspersoner, der rapporterede om reaktioner på injektionsstedet, faldt med tiden.

Vægtøgning

Ved uge 48 i fase 3-studierne FLAIR og ATLAS havde de forsøgspersoner, der fik rilpivirin plus cabotegravir, en median vægtøgning på 1,5 kg. De forsøgspersoner, der fortsatte med deres nuværende antiretrovirale regimen (CAR), havde en median vægtstigning på 1,0 kg (samlet analyse).

I de individuelle studier FLAIR og ATLAS var medianvægtøgningen i rilpivirin plus cabotegravir armen, henholdsvis 1,3 kg og 1,8 kg, sammenlignet med 1,5 kg og 0,3 kg i CAR-armene.

På tidspunktet for uge 48 i ATLAS-2M var medianvægtøgningen 1,0 kg i både armen med dosering af rilpivirin + cabotegravir månedligt og hver 2. måned.

Ændringer i laboratoriekemi

Der blev set forhøjede transaminaser (ALAT/ASAT) hos forsøgspersoner, der fik rilpivirin og cabotegravir, i de kliniske studier. Disse stigninger blev primært tilskrevet akut viral hepatitis. Nogle få forsøgspersoner, der fik behandling med oral rilpivirin og oral cabotegravir, havde transaminaseforhøjelser, der blev tilskrevet formodet lægemiddelrelateret hepatotoksicitet. Disse forandringer var reversible ved seponering af behandlingen.

Der blev observeret små, ikke-progressive stigninger i total bilirubin (uden klinisk ikterus) ved behandling med rilpivirin og cabotegravir. Disse forandringer ansås ikke at være klinisk relevante, da de sandsynligvis afspejler konkurrence mellem cabotegravir og ukonjugeret bilirubin om en fælles clearancevej (UGT1A1).

Der blev observeret forhøjede lipaser i kliniske forsøg med rilpivirin plus cabotegravir. Lipasestigninger af grad 3 og 4 forekom med en højere hyppighed med rilpivirin plus cabotegravir end med CAR. Stigningerne var som regel asymptomatiske og medførte ikke seponering af rilpivirin plus cabotegravir. Der blev indberettet ét tilfælde af letal pankreatitis med grad 4-lipase og konfunderende faktorer (herunder pankreatitis i anamnesen) i studie ATLAS-2M, for hvilket det ikke kunne udelukkes, at der var en årsagssammenhæng med injektionsregimet.

Pædiatrisk population

Baseret på analyser af data ved uge 16 (kohorte 1; n = 25) og uge 24 (kohorte 2; n = 144) i MOCHA-studiet (IMPAACT 2017) blev der ikke identificeret nye sikkerhedsproblemer hos unge (i alderen mindst 12 år og en vægt på mindst 35 kg) sammenlignet med den sikkerhedsprofil, der er fastlagt hos voksne.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via **det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V.**

4.9 Overdosering

Der er på nuværende tidspunkt begrænset erfaring med overdosering af rilpivirin. I tilfælde af overdosering skal patienten have understøttende behandling som klinisk indiceret med monitorering af vitale funktioner og EKG (QT-interval) efter behov. Eftersom rilpivirin i høj grad er bundet til plasmaproteiner, er det usandsynligt, at dialyse kan medføre signifikant eliminering af det aktive stof.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antiviralt middel til systemisk brug, non-nukleosid revers transkriptase-hæmmere, ATC-kode: J05AG05

Virkningsmekanisme

Rilpivirin er en diarylpyrimidin-NNRTI af hiv 1. Aktiviteten af rilpivirin medieres af ikke-kompetitiv hæmning af hiv 1 revers transkriptase (RT). Rilpivirin hæmmer ikke de humane cellulære DNA-polymeraser α , β og γ .

Antiviral aktivitet in vitro

Rilpivirin udviste aktivitet mod laboratoriestammer af vildtype hiv 1 i en akut inficeret T-cellelinje med en median EC₅₀-værdi for hiv 1/IIIB på 0,73 nM (0,27 ng/ml). Selv om der med rilpivirin er påvist begrænset *in vitro*-aktivitet mod hiv 2 med EC₅₀-værdier fra 2 510 til 10 830 nM (920 til 3 970 ng/ml), anbefales behandling af hiv 2-infektion med rilpivirin ikke på grund af fraværet af kliniske data.

Rilpivirin har også vist antiviral aktivitet mod et bredt panel af primære isolater i hiv 1-gruppe M (undertype A, B, C, D, F, G, H) med EC₅₀-værdier fra 0,07 til 1,01 nM (0,03 til 0,37 ng/ml) og primære isolater i gruppe O med EC₅₀-værdier fra 2,88 til 8,45 nM (1,06 til 3,10 ng/ml).

Resistens

I betragtning af alle de tilgængelige *in vitro*-data og *in vivo*-data, der er blevet indhentet med oral rilpivirin hos tidligere ubehandlede patienter, kan følgende resistensassocierede mutationer påvirke aktiviteten af rilpivirin, når de er til stede ved *baseline*: K101E, K101P, E138A, E138G, E138K, E138R, E138Q, V179L, Y181C, Y181I, Y181V, Y188L, H221Y, F227C, M230I, M230L og kombinationen L100I og K103N.

I cellekultur

Rilpivirin-resistente stammer blev selekteret i cellekultur startende fra vildtype hiv 1 af forskellige oprindelser og undertyper, samt NNRTI-resistent hiv 1. De hyppigst observerede resistensassocierede mutationer, der opstod, omfattede L100I, K101E, V108I, E138K, V179F, Y181C, H221Y, F227C og M230I.

Virologisk supprimerede voksne

Antallet af patienter, der opfyldte kriteriet for bekræftet virologisk svigt (CVF), var lavt på tværs af de samlede fase 3-studier, ATLAS og FLAIR. Der var 7 CVF'er med rilpivirin plus cabotegravir (7/591; 1,2 %) og 7 CVF'er med det aktuelle antiretrovirale regimen (7/591; 1,2 %) ved uge 48. I den gruppe, der fik rilpivirin og cabotegravir, viste den samlede analyse udvikling af resistens hos 5/591 (0,8 %) af forsøgspersonerne. Fordelingen af resistensassocierede mutationer for rilpivirin (K101E [n = 1], E138A/E/K/T [n = 1], E138A [n = 1] eller E138K [n = 2]) og/eller cabotegravir (G140R [n = 1], Q148R [n = 2] eller N155H [n = 1]) var henholdsvis 5/591 (0,8 %) og 4/591 (0,7 %). De 4 CVF'er, der fik cabotegravir plus rilpivirin i FLAIR, havde hiv 1-undertype A1 (n = 3) eller AG (n = 1). Én CVF i FLAIR fik aldrig en injektion. De 3 CVF'er, der fik cabotegravir plus rilpivirin i ATLAS, havde hiv 1-undertype A, A1 eller AG. Hos 2 af disse 3 CVF'er blev de rilpivirin-resistensforbundne mutationer, der blev observeret ved svigt, også observeret ved *baseline* i PBMC hiv 1-DNA. I ATLAS-2M-studiet opfyldte 10 forsøgspersoner CVF-kriteriet ved uge 48, heraf 8/522 (1,5 %) i Q8W-armen og 2/523 (0,4 %) i Q4W-armen. I Q8W-gruppen udviklede 5/522 (1,0 %) resistens. Fordelingen af resistensassocierede mutationer for rilpivirin (E138A [n = 1], E138K [n = 1], K101E [n = 2] eller Y188L [n = 1]) og/eller cabotegravir (Q148R [n = 3] eller N155H [n = 4]) var henholdsvis 4/522 (0,8 %) og 5/522 (1,0 %). I Q4W-gruppen udviklede 2/523 (0,4 %) resistens. Fordelingen af resistensassocierede mutationer for rilpivirin (K101E [n = 1], M230L [n = 1]) og/eller

cabotegravir (E138K [n = 1], Q148R [n = 1] eller N155H [n = 1]) var henholdsvis 1/523 (0,2 %) og 2/523 (0,4 %). Ved *baseline* i Q8W-armen havde 5 forsøgspersoner resistensassocierede mutationer for rilpivirin, og 1 af disse forsøgspersoner havde en resistensassocieret mutation for cabotegravir. Ingen af forsøgspersonerne i Q4W-armen havde resistensassocierede mutationer for rilpivirin eller cabotegravir ved *baseline*. De 10 CVF'er, der fik cabotegravir plus rilpivirin i ATLAS-2M, havde hiv 1-undertype A (n = 1), A1 (n = 2), B (n = 4), C (n = 2) eller kompleks (n = 1).

Krydsresistens

Site-directed NNRTI mutant virus

I et panel af 67 hiv 1-rekombinante laboratoriestammer med en mutation ved RT-positioner forbundet med NNRTI-resistens, herunder de hyppigst sete K103N og Y181C, viste rilpivirin antiviral aktivitet mod 64 (96 %) af disse stammer. De eneste resistensassocierede mutationer forbundet med tab af følsomhed over for rilpivirin var: K101P, Y181I og Y181V. K103N-mutationen alene medførte ikke nedsat følsomhed for rilpivirin, men kombinationen af K103N og L100I medførte en 7-dobbelt reduktion af følsomheden for rilpivirin.

Rekombinante kliniske isolater

Rilpivirin bibeholdt sensitivitet (foldændring $\leq$ biologisk skæringsværdi) over for 62 % af 4 786 hiv 1-rekombinante kliniske isolater, der var resistente over for efavirenz og/eller nevirapin.

Virologisk supprimerede voksne

I uge 48-analysen af fase 3-studierne ATLAS og FLAIR havde 5/7 CVF'er fænotypisk resistens over for rilpivirin ved svigtet. Blandt disse 5 patienter blev der set fænotypisk krydsresistens over for efavirenz (n = 4), etravirin (n = 3) og nevirapin (n = 4).

Indvirkning på elektrokardiogram

Der blev ikke påvist nogen indvirkning af oral rilpivirin i den anbefalede dosis på 25 mg én gang dagligt på QTcF-intervallet i et randomiseret, placebokontrolleret og aktivt kontrolleret (moxifloxacin 400 mg én gang dagligt) overkrydsningsstudie med 60 raske voksne, hvor der blev udført 13 målinger i løbet af 24 timer ved steady-state. Plasmakoncentrationen af rilpivirin efter injektion med REKAMBYS er sammenlignelig med den plasmakoncentration, der opnås med oral rilpivirin i en dosis på 25 mg én gang dagligt. Ved den anbefalede dosis på 600 mg én gang om måneden eller 900 mg én gang hver 2. måned er REKAMBYS ikke forbundet med en klinisk relevant indvirkning på QTc.

Ved undersøgelse af supratherapeutiske doser af oral rilpivirin på 75 mg én gang dagligt og 300 mg én gang dagligt til raske voksne var de højeste gennemsnitlige tidsmæssigt afstemte (95 % øvre konfidensgrænse) forskelle i QTcF-interval i forhold til placebo efter *baseline*-korrektur henholdsvis 10,7 (15,3) og 23,3 (28,4) msek. Steady-state-administration af oral rilpivirin 75 mg én gang dagligt og 300 mg én gang dagligt resulterede i et gennemsnitligt $C_{\max}$, der var henholdsvis ca. 4,4 og 11,6 gange højere end det gennemsnitlige $C_{\max}$ ved steady state, der blev observeret med den anbefalede dosis af REKAMBYS på 600 mg én gang om måneden. Steady-state-administration af oral rilpivirin 75 mg én gang dagligt og 300 mg én gang dagligt resulterede i et gennemsnitligt $C_{\max}$, der var henholdsvis ca. 4,1 og 10,7 gange højere end det gennemsnitlige $C_{\max}$ ved steady-state, der blev observeret med den anbefalede dosis af REKAMBYS på 900 mg hver 2. måned.

Klinisk virkning og sikkerhed

Voksne

Administration 1 gang om måneden

Virkingen af injektion af REKAMBYS og cabotegravir er blevet vurderet i to randomiserede, aktivt kontrollerede, ublindede fase 3-multicenterstudier med parallelle arme vedrørende non-

inferioritet, FLAIR (201584) og ATLAS (201585). Den primære analyse blev udført efter, at alle forsøgspersoner havde afsluttet deres uge 48-besøg eller var udgået af studiet før tid.

Virologisk suppresserede patienter (som tidligere havde fået et dolutegravir-baseret regimen i 20 uger)

I FLAIR fik 629 hiv 1-inficerede forsøgspersoner, der ikke havde fået antiretroviral behandling før (ART-naive), et regimen indeholdende en dolutegravir-INI i 20 uger (enten dolutegravir/abacavir/lamivudin eller dolutegravir + 2 andre nukleosid revers transkriptase-hæmmere, hvis forsøgspersonen var HLA-B*5701-positiv). Forsøgspersoner med virologisk suppression (hiv 1-RNA < 50 kopier pr. ml, n = 566) blev derefter randomiseret (1:1) til et regimen med rilpivirin plus cabotegravir eller fortsatte med CAR. De forsøgspersoner, der blev randomiseret til regimenet med rilpivirin plus cabotegravir, startede behandlingen med indledende oral administration med én cabotegravir-tablet (30 mg) plus én rilpivirin-tablet (25 mg) én gang dagligt i mindst 4 uger, efterfulgt af behandling med cabotegravir-injektion (måned 1: 600 mg, måned 2 og fremefter: 400 mg injektion) plus rilpivirin-injektion (måned 1: 900 mg injektion, måned 2 og fremefter: 600 mg injektion), månedligt, i op til 96 uger.

Virologisk suppresserede patienter (stabile med tidligere antiretroviral behandling i mindst 6 måneder)

I ATLAS blev 616 hiv 1-inficerede, ART-erfarne, virologisk suppresserede (i mindst 6 måneder) forsøgspersoner (hiv 1-RNA < 50 kopier pr. ml) randomiseret (1:1) til et regimen med rilpivirin plus cabotegravir eller fortsatte med CAR. De forsøgspersoner, der blev randomiseret til regimenet med rilpivirin plus cabotegravir, startede behandlingen med indledende oral administration med én cabotegravir-tablet (30 mg) plus én rilpivirin-tablet (25 mg) én gang dagligt i mindst 4 uger, efterfulgt af behandling med cabotegravir-injektion (måned 1: 600 mg, måned 2 og fremefter: 400 mg injektion) plus rilpivirin-injektion (måned 1: 900 mg injektion, måned 2 og fremefter: 600 mg injektion), månedligt, i yderligere 44 uger. I ATLAS fik 50 %, 17 % og 33 % af forsøgspersonerne henholdsvis en NNRTI, PI eller INI som tredje lægemiddelklasse i deres behandling inden randomiseringen, og dette var ensartet mellem behandlingsarmene.

Samlede fase 3-studier

I den samlede analyse ved *baseline* havde forsøgspersonerne i den arm, der fik rilpivirin plus cabotegravir, en median alder på 38 år, 27 % var kvinder, 27 % var ikke-hvide, 1 % var ≥ 65 år, og 7 % havde CD4+-celletal under 350 celler pr. mm³; disse karakteristika var ensartede mellem behandlingsarmene.

Det primære endepunkt i begge studier var andelen af forsøgspersoner med hiv 1-RNA i plasma ≥ 50 kopier/ml ved uge 48 (snapshot-algoritme for ITT-E-populationen).

I en samlet analyse af de to fase 3-studier var rilpivirin plus cabotegravir non-inferiør i forhold til CAR, hvad angik andelen af forsøgspersoner med hiv 1-RNA i plasma ≥ 50 kopier/ml (henholdsvis 1,9 % og 1,7 %) ved uge 48. Den justerede behandlingsforskel mellem rilpivirin plus cabotegravir og CAR (0,2; 95 % CI: -1,4; 1,7) opfyldte kriteriet for non-inferioritet (øvre grænse for 95 % CI under 4 %) [se tabel 8].

Det primære endepunkt og andre resultater ved uge 48, herunder resultater efter primære *baseline*-faktorer, i FLAIR, ATLAS og samlede data er vist i tabel 8 og tabel 9.

Tabel 8 Virologiske resultater ved randomiseret behandling i FLAIR og ATLAS ved uge 48 (snapshot-analyse)

	FLAIR		ATLAS		Samlede data	
	RPV + CAB N = 283	CAR N = 283	RPV + CAB N = 308	CAR N = 308	RPV + CAB N = 591	CAR N = 591
Hiv 1-RNA ≥ 50 kopier/ml†	6 (2,1)	7 (2,5)	5 (1,6)	3 (1,0)	11 (1,9)	10 (1,7)
Behandlingsforskel % (95 % CI)*	-0,4 (-2,8; 2,1)		0,7 (-1,2; 2,5)		0,2 (-1,4; 1,7)	

Hiv 1-RNA < 50 kopier/ml	265 (93,6)	264 (93,3)	285 (92,5)	294 (95,5)	550 (93,1)	558 (94,4)
Behandlingsforskel % (95 % CI)*	0,4 (-3,7; 4,5)		-3,0 (-6,7; 0,7)		-1,4 (-4,1; 1,4)	
Ingen virologiske data ved uge 48-vinduet	12 (4,2)	12 (4,2)	18 (5,8)	11 (3,6)	30 (5,1)	23 (3,9)
Årsager						
Afbrød studiet/studielægemidlet på grund af bivirkning eller dødsfald	8 (2,8)	2 (0,7)	11 (3,6)	5 (1,6)	19 (3,2)	7 (1,2)
Afbrød studiet/studielægemidlet af andre årsager	4 (1,4)	10 (3,5)	7 (2,3)	6 (1,9)	11 (1,9)	16 (2,7)
Manglende data i vinduet, men med i studiet	0	0	0	0	0	0

* Justeret for *baseline*-stratifikationsfaktorer.

† Omfatter forsøgspersoner, der afbrød på grund af manglende virkning, afbrød uden at være supprimerede.

N=antal forsøgspersoner i hver behandlingsgruppe, CI=konfidensinterval, CAR=aktuelt antiretroviralt regimen, RPV=rilpivirin, CAB=cabotegravir.

Tabel 9 Andel af forsøgspersoner med hiv 1-RNA i plasma $\geq$ 50 kopier/ml ved uge 48 for primære *baseline*-faktorer (snapshot-udfald)

Baseline-faktorer		Samlede data fra FLAIR og ATLAS	
		RPV + CAB N = 591 n/N (%)	CAR N = 591 n/N (%)
Baseline-CD4+ (celler/mm³)	< 350	0/42	2/54 (3,7)
	$\geq$ 350 til < 500	5/120 (4,2)	0/117
	$\geq$ 500	6/429 (1,4)	8/420 (1,9)
Køn	Mand	6/429 (1,4)	9/423 (2,1)
	Kvinde	5/162 (3,1)	1/168 (0,6)
Race	Hvid	9/430 (2,1)	7/408 (1,7)
	Sort/afrikansk amerikaner	2/109 (1,8)	3/133 (2,3)
	Asiat/andet	0/52	0/48
BMI	< 30 kg/m ²	6/491 (1,2)	8/488 (1,6)
	$\geq$ 30 kg/m ²	5/100 (5,0)	2/103 (1,9)
Alder (år)	< 50	9/492 (1,8)	8/466 (1,7)
	$\geq$ 50	2/99 (2,0)	2/125 (1,6)
Antiviral baseline-behandling ved randomisering	PI	1/51 (2,0)	0/54
	INI	6/385 (1,6)	9/382 (2,4)
	NNRTI	4/155 (2,6)	1/155 (0,6)

BMI=kropsmasseindeks, PI=proteasehæmmer, INI=integrasehæmmer, NNRTI=non-nukleosid revers transkriptase-hæmmer, RPV=rilpivirin, CAB=cabotegravir, CAR=aktuelt antiretroviralt regimen

I FLAIR- og ATLAS-studierne var behandlingsforskellene på tværs af *baseline*-karakteristika (CD4+-tal, køn, alder, race, BMI, klasse af tredje lægemiddel i *baseline*-behandling) sammenlignelige.

Uge 96 FLAIR

I FLAIR-studiet var resultaterne ved uge 96 i overensstemmelse med resultaterne ved uge 48. Andelen af forsøgspersoner med hiv 1-RNA $\geq$ 50 kopier/ml i plasma for rilpivirin plus cabotegravir (n = 283) og CAR (n = 283) var henholdsvis 3,2 % og 3,2 % (justeret behandlingsforskel mellem rilpivirin plus cabotegravir og CAR [0,0; 95 % CI: -2,9; 2,9]). Andelen af forsøgspersoner med hiv 1-RNA < 50 kopier/ml i plasma for rilpivirin plus cabotegravir og CAR var henholdsvis 87 % og 89 % (justeret behandlingsforskel mellem rilpivirin plus cabotegravir og CAR [-2,8; 95 % CI: -8,2; 2,5]).

Uge 124 FLAIR direkte til injektion *versus* indledende oral behandling

I FLAIR-studiet blev der udført en evaluering af sikkerhed og virkning i uge 124 for patienter, der i uge 100 valgte at skifte fra abacavir/dolutegravir/lamivudin til rilpivirin plus cabotegravir i forlængelsesfasen. Patienterne fik mulighed for at skifte med eller uden en fase med indledende oral behandling, hvorved der blev oprettet en gruppe, der fik indledende oral behandling, og en gruppe, der gik direkte til injektion.

I uge 124 var andelen af forsøgspersoner med hiv 1-RNA ≥ 50 kopier/ml i plasma 1/121 (0,8 %) og 1/111 (0,9 %) for henholdsvis den gruppe, der fik indledende oral behandling, og den gruppe, der gik direkte til injektion. Raterne for virologisk suppression (hiv 1-RNA < 50 kopier/ml) var ens i både den gruppe, der fik indledende oral behandling (113/121 [93,4 %]), og den gruppe, der gik direkte til injektion (110/111 [99,1 %]).

Administration hver 2. måned

Virologisk supprimerede patienter (stabile med tidligere antiretroviral behandling i mindst 6 måneder)

Virkning og sikkerhed af administration af rilpivirin-injektion hver 2. måned er blevet vurderet i ét randomiseret, ublindt fase 3-multicenterstudie med parallelle arme vedrørende non-inferioritet, ATLAS-2M (207966). Den primære analyse blev udført efter, at alle forsøgspersoner havde afsluttet deres uge 48-besøg eller var udgået af studiet før tid.

I ATLAS-2M blev 1 045 hiv 1-inficerede, ART-erfarne, virologisk supprimerede forsøgspersoner randomiseret (1:1) til et regimen med injektioner af rilpivirin og cabotegravir, der enten blev givet hver 2. måned eller månedligt. Forsøgspersoner, som initielt ikke fik behandling med cabotegravir/rilpivirin, fik indledende oral behandling, der bestod af én rilpivirin-tablet (25 mg) og én cabotegravir-tablet (30 mg) dagligt i mindst 4 uger. Forsøgspersoner randomiseret til månedlige rilpivirin-injektioner (måned 1: 900 mg injektion, måned 2 og herefter: 600 mg injektion) og cabotegravir-injektioner (måned 1: 600 mg injektion, måned 2 og herefter: 400 mg injektion), fik behandling i yderligere 44 uger. Forsøgspersoner randomiseret til rilpivirin-injektion hver 2. måned (900 mg injektion ved måned 1, 2, 4 og hver 2. måned derefter) og cabotegravir-injektion (600 mg injektion ved måned 1, 2, 4 og hver 2. måned derefter) fik behandling i yderligere 44 uger. Inden randomisering fik 63 %, 13 % og 24 % af forsøgspersonerne rilpivirin plus cabotegravir i henholdsvis 0 uger, 1 til 24 uger og > 24 uger.

Ved *baseline* var forsøgspersonernes mediane alder 42 år, 27 % var kvinder, 27 % var ikke-hvide, 4 % var ≥ 65 år, og 6 % havde et CD4⁺-celletal under 350 celler pr. mm³; disse karakteristika var ensartede mellem behandlingsarmene.

Det primære endepunkt i ATLAS-2M var andelen af forsøgspersoner med hiv 1-RNA i plasma ≥ 50 kopier/ml ved uge 48 (snapshot-algoritme for ITT-E-populationen).

I ATLAS-2M var administration af rilpivirin plus cabotegravir hver 2. måned non-inferior til administration månedligt, i forhold til andelen af forsøgspersoner med hiv 1-RNA i plasma ≥ 50 kopier/ml (henholdsvis 1,7 % og 1,0 %) ved uge 48. Den justerede behandlingsforskel mellem administration af cabotegravir plus rilpivirin hver 2. måned og månedligt (0,8; 95 % CI: -0,6; 2,2) opfyldte kriteriet for non-inferioritet (øvre grænse for 95 % CI under 4 %).

Tabel 10 Virologiske resultater ved randomiseret behandling i ATLAS-2M ved uge 48 (snapshot-analyse)

	Administration hver 2. måned (Q8W)	Administration månedligt (Q4W)
	N = 522 (%)	N = 523 (%)
Hiv 1-RNA ≥ 50 kopier/ml [†]	9 (1,7)	5 (1,0)
Behandlingsforskel % (95 % CI)*	0,8 (-0,6; 2,2)	
Hiv 1-RNA < 50 kopier/ml	492 (94,3)	489 (93,5)

Behandlingsforskel % (95 % CI)*	0,8 (-2,1; 3,7)	
Ingen virologiske data ved uge 48-vinduet	21 (4,0)	29 (5,5)
Årsager:		
Afbrød studiet på grund af bivirkning eller dødsfald	9 (1,7)	13 (2,5)
Afbrød studiet af andre årsager	12 (2,3)	16 (3,1)
Med i studiet, men manglende data i vinduet	0	0

* Justeret for *baseline*-stratifikationsfaktorer.

† Omfatter forsøgspersoner, der afbrød på grund af manglende virkning, afbrød uden at være supprimerede.

N=antal forsøgspersoner i hver behandlingsgruppe, CI=konfidensinterval, CAR=aktuelt antiretroviralt regimen.

Tabel 11 Andel af forsøgspersoner med hiv 1-RNA i plasma $\geq$ 50 kopier/ml i ATLAS-2M ved uge 48 for primære *baseline*-faktorer (snapshot-udfald)

<u><i>Baseline</i>-faktorer</u>		Antal med hiv 1-RNA $\geq$ 50 kopier/ml / vurderinger i alt (%)	
		Administration hver 2. måned (Q8W)	Administration månedligt (Q4W)
<i>Baseline</i>-CD4+-celletal (celler/mm³)	< 350	1/35 (2,9)	1/27 (3,7)
	350 til < 500	1/96 (1,0)	0/89
	$\geq$ 500	7/391 (1,8)	4/407 (1,0)
Køn	Mand	4/385 (1,0)	5/380 (1,3)
	Kvinde	5/137 (3,5)	0/143
Race	Hvid	5/370 (1,4)	5/393 (1,3)
	Ikke-hvid	4/152 (2,6)	0/130
	Sort/afrikansk amerikaner	4/101 (4,0)	0/90
	Ikke sort/afrikansk amerikaner	5/421 (1,2)	5/421 (1,2)
BMI	< 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)
Alder (år)	< 35	4/137 (2,9)	1/145 (0,7)
	35 til < 50	3/242 (1,2)	2/239 (0,8)
	$\geq$ 50	2/143 (1,4)	2/139 (1,4)
Tidligere eksponering for CAB/RPV	Ingen	5/327 (1,5)	5/327 (1,5)
	1-24 uger	3/69 (4,3)	0/68
	> 24 uger	1/126 (0,8)	0/128

BMI=kropsmasseindeks, CAB=cabotegravir, RPV=rilpivirin

I ATLAS-2M-studiet var behandlingsforskelle med hensyn til det primære endepunkt klinisk ubetydelige på tværs af *baseline*-karakteristika (CD4+-lymfocytal, køn, race, BMI, alder og tidligere eksponering for cabotegravir/rilpivirin).

Virkningsresultaterne i uge 96 er i overensstemmelse med resultaterne af det primære endepunkt i uge 48. Injektioner med rilpivirin plus cabotegravir, der bliver administreret hver 2. måned, er non-inferiore i forhold til rilpivirin og cabotegravir administreret hver måned. Andelen af forsøgspersoner med hiv 1-RNA i plasma $\geq$ 50 kopier/ml i uge 96 ved dosering af rilpivirin plus cabotegravir hver 2. måned (n = 522) og ved månedlig dosering af rilpivirin plus cabotegravir (n = 523) var henholdsvis 2,1 % og 1,1 % (justeret behandlingsforskel mellem dosering af rilpivirin plus cabotegravir hver 2. måned og månedlig dosering [1,0; 95 % CI: -0,6; 2,5]). Andelen af forsøgspersoner med hiv 1-RNA i plasma < 50 kopier/ml i uge 96 ved dosering af rilpivirin plus cabotegravir hver 2. måned og ved månedlig dosering af rilpivirin plus cabotegravir var henholdsvis 91 % og 90,2 % (justeret behandlingsforskel mellem dosering af rilpivirin plus cabotegravir hver 2. måned og månedlig dosering [0,8; 95 % CI: -2,8; 4,3]).

Virkningsresultaterne i uge 152 er i overensstemmelse med resultaterne af det primære endepunkt i uge 48 og i uge 96. Injektioner med rilpivirin plus cabotegravir, der bliver administreret hver 2. måned, er non-inferiore i forhold til rilpivirin og cabotegravir administreret hver måned. I en ITT-analyse var andelen af forsøgsdeltagere med hiv 1-RNA i plasma ≥ 50 kopier/ml i uge 152 ved dosering af rilpivirin plus cabotegravir hver 2. måned ($n = 522$) og ved månedlig dosering af rilpivirin plus cabotegravir ($n = 523$) henholdsvis 2,7 % og 1,0 % (justeret behandlingsforskel mellem dosering af rilpivirin plus cabotegravir hver 2. måned og månedlig dosering [1,7; 95 % CI: 0,1; 3,3]). I en ITT-analyse var andelen af forsøgsdeltagere med hiv 1-RNA i plasma < 50 kopier/ml i uge 152 ved dosering af rilpivirin plus cabotegravir hver 2. måned og ved månedlig dosering af rilpivirin plus cabotegravir henholdsvis 87 % og 86 % (justeret behandlingsforskel mellem dosering af rilpivirin plus cabotegravir hver 2. måned og månedlig dosering [1,5; 95 % CI: -2,6; 5,6]).

Post hoc-analyser

Multivariabelanalyser af samlede fase 3-studier (ATLAS til og med uge 96, FLAIR til og med uge 124, ATLAS-2M til og med uge 152) undersøgte indflydelsen af diverse faktorer på risikoen for CVF. Analysen af *baseline*-faktorer (BFA) undersøgte virus- og deltagerkarakteristika ved *baseline* og doseringsregime. Multivariabelanalysen (MVA) inkluderede *baseline*-faktorerne og inkorporerede forudsagte plasmakoncentrationer af lægemidlet efter *baseline* på CVF vha. regressionsmodellering med en variabel udvælgelsesprocedure. Efter i alt 4 291 personår var den ujusterede CVF-incidensrate 0,54 pr. 100 personår. Der blev rapporteret 23 CVF'er (1,4 % af 1 651 personer i disse studier).

BFA'en viste, at mutationer med resistens for rilpivirin (incidensrate-ratio IRR = 21,65; $p < 0,0001$), hiv 1-undertype A6/A1 (IRR = 12,87; $p < 0,0001$) og body mass index (IRR = 1,09 pr. stigning på 1 enhed; $p = 0,04$; IRR = 3,97 for ≥ 30 kg/m²; $p = 0,01$) var forbundet med CVF. Andre variabler, blandt andet Q4W- eller Q8W-dosering, kvindeligt køn eller CAB/INI-resistensmutationer var ikke signifikant forbundet med CVF. En kombination af mindst 2 af følgende nøgelfaktorer ved *baseline* var forbundet med en øget risiko for CVF: resistensassocierede mutationer for rilpivirin, hiv 1-undertype A6/A1 eller BMI ≥ 30 kg/m² (tabel 12).

Tabel 12 Virologiske resultater efter tilstedeværelse af de centrale *baseline*-faktorer for rilpivirin resistens mutationer, hiv 1 undertype A6/A1¹ og BMI ≥ 30 kg/m²

Faktor ved <i>baseline</i> (antal)	Virologisk succes ²	Bekræftet virologisk svigt (%) 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
I ALT (95 % konfidensinterval)	1 231/1 431 (86/0) (84,1 %; 87,8 %)	23/1 431 (1,6) ⁶ (1,0 %; 2,4 %)

¹ Klassifikation af hiv 1-undertype A1 eller A6 baseret på Los Alamos National Librarys panel fra HIV Sequence-databasen (Juni 2020)

² Baseret på FDA Snapshot-algoritmen ved RNA < 50 kopier/ml i uge 48 for ATLAS, i uge 124 for FLAIR, i uge 152 for ATLAS-2M.

³ Defineret som to på hinanden følgende målinger af hiv-RNA ≥ 200 kopier/ml.

⁴ Positiv forudsigelsesværdi (PPV) < 1 %, negativ forudsigelsesværdi (NPV) 98,5 %, sensitivitet 34,8 %, specificitet 71,94 %.

⁵ PPV 19,3 %, NPV 99,1 %, sensitivitet 47,8 %, specificitet 96,7 %.

⁶ Analysedatasæt med alle ikke-manglende kovariater for baselinefaktorer (ud af i alt 1 651 personer).

Hos patienter med mindst to af disse risikofaktorer var andelen af forsøgsdeltagere med et CVF højere end den andel, der blev set hos patienter uden nogen risikofaktorer eller med én risikofaktor, idet der blev identificeret CVF hos 6/24 patienter [25,0 %, 95 % CI (9,8 %; 46,7 %)], der blev behandlet med regimet med dosering hver 2. måned, og hos 5/33 patienter [15,2 %, 95 % CI (5,1 %; 31,9 %)], der blev behandlet med regimet med månedlig dosering.

Oral bridging med anden ART

I en retrospektiv analyse af samlede data fra 3 kliniske studier (FLAIR, ATLAS-2M og LATTE-2/studie 200056) blev der inkluderet 29 forsøgsdeltagere, som fik oral bridging med en median

varighed på 59 dage (25. og 75. percentil 53-135) med en anden ART end rilpivirin plus cabotegravir (alternativ oral bridging) under behandling med langtidsvirkende intramuskulære (i.m.) injektioner af rilpivirin plus cabotegravir. Forsøgspersonernes medianalder var 32 år, 14 % var kvinder, 31 % var ikke-hvide, 97 % fik et INI-baseret regime som alternativ oral bridging, 41 % fik en NNRTI som en del af deres alternative orale bridging-regime (inklusive rilpivirin i 11/12 tilfælde), og 62 % fik en NRTI. Tre forsøgspersoner trak sig under oral bridging eller kort tid efter oral bridging af ikke-sikkerhedsmæssige årsager. Størstedelen (≥ 96 %) af forsøgspersonerne opretholdt virologisk suppression (hiv 1-RNA i plasma < 50 kopier/ml). Under bridging med alternativ oral bridging og i perioden efter alternativ oral bridging (op til 2 injektioner af rilpivirin plus cabotegravir efter oral bridging) blev der ikke set nogen tilfælde af CVF (bekræftet hiv 1-RNA i plasma ≥ 200 kopier/ml).

Pædiatrisk population

Sikkerhed, acceptabilitet, tolerabilitet og farmakokinetik af rilpivirin plus cabotegravir er blevet evalueret i et igangværende fase 1/2 multicenter, åbent, ikke-komparativt studie, MOCHA (IMPAACT, 2017).

I kohorte 2 af dette studie afbrød 144 virologisk supprimerede unge deres præ-studie-cART-regime og fik en 25 mg rilpivirin-tablet plus en 30 mg cabotegravir-tablet dagligt i mindst 4 uger efterfulgt af rilpivirin i.m. injektioner hver anden måned (måned 1 og 2: 900 mg injektion, og derefter 900 mg injektion hver anden måned) og cabotegravir i.m. injektioner (måned 1 og 2: 600 mg injektion, og derefter 600 mg injektion hver 2. måned).

Ved baseline var medianalderen for deltagerne 15,0 år, medianvægten var 48,5 kg (interval: 35,2, 100,9), median-BMI var 19,5 kg/m² (interval: 16,0, 34,3), 51,4 % var piger, 98,6 % var ikke-hvide, og 4 deltagere havde et CD4⁺-celletal under 350 celler pr. mm³.

Den antivirale aktivitet blev vurderet som et sekundært mål, med 139 ud af 144 deltagere (96,5 % [*snapshot*-algoritme]), som forblev virologisk supprimeret (hiv 1-RNA i plasma < 50 kopier pr. ml) ved uge 24.

Det Europæiske Lægemiddelagentur har udsat forpligtelsen til at fremlægge resultaterne af studier med rilpivirin-injektion i en eller flere undergrupper af den pædiatriske population ved behandling af hiv 1-infektion (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Rilpivirins populationsfarmakokinetiske egenskaber er blevet vurderet hos raske og hiv 1-inficerede voksne.

Tabel 13 Farmakokinetiske parametre for rilpivirin efter oral dosering én gang dagligt, og efter intramuskulære injektioner af rilpivirin månedligt eller hver 2. måned hos voksne

Doseringsfase	Dosisregimen	Geometrisk middeltal (5.; 95. percentil)		
		AUC _(0-tau) ^b (ng•t/ml)	C _{max} (ng/ml)	C _{tau} ^b (ng/ml)
Indledende oral behandling ^c	25 mg peroralt én gang dagligt	2 083 (1 125; 3 748)	116 (49; 244)	79 (32; 177)
Indledende injektion ^{a,d}	900 mg i.m. indledende dosis	44 842 (21 712; 87 575)	144 (94; 221)	42 (22; 79)
Månedlig injektion ^{a,e}	600 mg i.m. månedligt	68 324 (39 042; 118 111)	121 (68; 210)	86 (50; 147)
Injektion hver 2. måned ^{a,e}	900 mg i.m. hver 2. måned	132 450 (76 638; 221 783)	138 (81; 228)	69 (38; 119)

-
- ^a Baseret på individuelle post hoc-estimer fra en populationsfarmakokinetisk model med i.m. rilpivirin (samlede data fra FLAIR, ATLAS og ATLAS-2M).
- ^b tau er doseringsinterval: 24 timer ved oral behandling; 1 eller 2 måneder ved i.m. injektioner hver eller hver 2. måned.
- ^c For oral rilpivirin repræsenterer C_{tau} de samlede observerede data fra FLAIR, ATLAS og ATLAS-2M, $AUC_{(0-\text{tau})}$ og C_{max} repræsenterer farmakokinetiske data fra fase 3-studier med oral rilpivirin.
- ^d Ved administration med indledende oral behandling afspejler C_{max} ved den indledende injektion primært oral administration, da den indledende injektion blev administreret på samme dag som den sidste orale dosis. Ved administration uden indledende oral behandling (direkte til injektion, $n = 110$) var C_{max} for observeret geometrisk middel for rilpivirin (5-, 95-percentil) (1 uge efter indledende injektion) 68,0 ng/ml (28; 220), og C_{tau} var 49 ng/ml (18; 138).
- ^e Uge 48 data.

Absorption

Rilpivirin depotinjektionsvæske udviser absorptionshastighedsbegrænset kinetik (dvs. flip-flop-farmakokinetik) som følge af langsom absorption fra glutealmusklen i det systemiske kredsløb, hvilket medfører langvarige plasmakoncentrationer af rilpivirin.

Efter en enkelt intramuskulær dosis er der en påviselig plasmakoncentration af rilpivirin den første dag. Plasmakoncentrationen stiger gradvist, indtil den maksimale plasmakoncentration er nået efter en median varighed på 3-4 dage. Der er påvist rilpivirin i plasma op til 52 uger eller mere efter administration af en enkelt dosis rilpivirin. Efter 1 år med injektioner månedligt eller hver 2. måned er cirka 80 % af rilpivirins farmakokinetiske steady-state-eksponering nået.

Plasmaeksponeringen for rilpivirin stiger proportionelt med dosis eller lidt mindre efter enkelte og gentagne i.m. injektioner af doser på 300 til 1 200 mg.

Fordeling

Rilpivirin er ca. 99,7 % bundet til plasmaproteiner *in vitro*, primært til albumin. Baseret på en populationsfarmakokinetisk analyse er det typiske tilsyneladende volumen i det centrale kompartment (V_c/F) for rilpivirin efter i.m. administration estimeret til 132 l, hvilket afspejler moderat fordeling til perifert væv.

Rilpivirin er til stede i cerebrospinalvæske (CSV). Hos hiv 1-inficerede forsøgspersoner, der fik et regimen med rilpivirin-injektion plus cabotegravir-injektion, var det mediane CSV/plasma-forhold for rilpivirin ($n = 16$) 1,07 til 1,32 % (interval: ikke-målelig til 1,69 %). I overensstemmelse med terapeutiske rilpivirin-koncentrationer i CSV var hiv 1-RNA i CSV ($n = 16$) < 50 kopier/ml hos 100 % og < 2 kopier/ml hos 15/16 (94 %) af forsøgspersonerne. Samtidig var hiv 1-RNA i plasma ($n = 18$) < 50 kopier/ml hos 100 % og < 2 kopier/ml hos 12/18 (66,7 %) af forsøgspersonerne.

Biotransformation

In vitro-studier tyder på, at rilpivirin primært gennemgår oxidativ metabolisme medieret af cytokrom P450 (CYP) 3A-systemet.

Elimination

Middeltallet for tilsyneladende halveringstid for rilpivirin efter administration af rilpivirin er absorptionshastighedsbegrænset og blev estimeret til 13-28 uger.

Den tilsyneladende plasmaclearance (CL/F) af rilpivirin blev estimeret til 5,08 l/t.

Efter administration af en enkelt oral dosis ^{14}C -rilpivirin kunne gennemsnitligt 85 % og 6,1 % af radioaktiviteten genfindes i henholdsvis fæces og urin. I fæces udgjorde uforandret rilpivirin gennemsnitligt 25 % af den administrerede dosis. Kun spormængder af uforandret rilpivirin (< 1 % af dosis) blev påvist i urin.

Særlige patientpopulationer

Køn

Der er ikke observeret nogen klinisk relevante forskelle i eksponeringen for rilpivirin mellem mænd og kvinder efter intramuskulær administration.

Race

Der er ikke observeret nogen klinisk relevant indvirkning af race på eksponeringen for rilpivirin efter intramuskulær administration.

BMI

Der er ikke observeret nogen klinisk relevant indvirkning af BMI på eksponeringen for rilpivirin efter intramuskulær administration.

Ældre

Der er ikke observeret nogen klinisk relevant indvirkning af alder på eksponeringen for rilpivirin efter intramuskulær administration. Der foreligger begrænsede farmakokinetiske data for rilpivirin hos forsøgspersoner > 65 år.

Nedsat nyrefunktion

Rilpivirins farmakokinetik er ikke undersøgt hos patienter med nyreinsufficiens. Renal elimination af rilpivirin er ubetydelig. Der er ikke behov for dosisjustering hos patienter med let eller moderat nedsat nyrefunktion. Rilpivirin bør anvendes med forsigtighed til patienter med svært nedsat nyrefunktion eller terminal nyresygdom, da plasmakoncentrationen kan øges som følge af ændring i lægemiddelabsorption, -fordeling og/eller -metabolisme, der er sekundær til nedsat nyrefunktion. Hos patienter med svært nedsat nyrefunktion eller terminal nyresygdom må kombinationen af rilpivirin og en stærk CYP3A-hæmmer kun anvendes, hvis fordelene opvejer risikoen. Eftersom rilpivirin i høj grad er bundet til plasmaproteiner, er det usandsynligt, at stoffet vil kunne elimineres signifikant ved hæmodialyse eller peritonealdialyse (se pkt. 4.2).

Nedsat leverfunktion

Rilpivirin metaboliseres og elimineres primært af leveren. I et studie, hvor 8 patienter med let nedsat leverfunktion (Child-Pugh-score A) blev sammenlignet med 8 matchede kontrolpersoner, og 8 patienter med moderat nedsat leverfunktion (Child-Pugh-score B) blev sammenlignet med 8 matchede kontrolpersoner, var eksponeringen ved gentagne orale doser af rilpivirin 47 % højere hos patienter med let nedsat leverfunktion og 5 % højere hos patienter med moderat nedsat leverfunktion. Det kan dog ikke udelukkes, at eksponeringen for farmakologisk aktivt, ubundet rilpivirin øges signifikant ved moderat nedsat leverfunktion. Der anbefales ingen dosisjustering, men forsigtighed tilrådes hos patienter med moderat nedsat leverfunktion. Rilpivirin er ikke undersøgt hos patienter med svært nedsat leverfunktion (Child-Pugh-score C). Rilpivirin frarådes derfor til patienter med svært nedsat leverfunktion (se pkt. 4.2).

Patienter med samtidig HBV-/HCV-infektion

Den populationsfarmakokinetiske analyse tydede på, at samtidig infektion med hepatitis B- og/eller C-virus ikke havde nogen klinisk relevant indvirkning på eksponeringen for rilpivirin efter oral indtagelse.

Pædiatriske patienter

Rilpivirins farmakokinetik hos børn under 12 år og unge, som vejer under 35 kg, er ikke klarlagt med rilpivirin.

Unge

Populationsfarmakokinetiske analyser viste ingen klinisk relevante forskelle i eksponering mellem unge deltagere (i alderen mindst 12 år og en vægt på mindst 35 kg) inficeret med hiv 1 og ikke-inficerede voksne deltagere. Derfor er dosisjustering ikke nødvendig for unge, der vejer > 35 kg.

Tabel 14 Farmakokinetiske parametre for rilpivirin efter oral dosering én gang dagligt, og efter intramuskulære injektioner af rilpivirin månedligt eller hver 2. måned hos unge (i alderen 12 år til under 18 år og en vægt ≥ 35 kg)

Population	Doseringsfase	Dosisregimen	Geometric mean (5 th ; 95 th Percentile)		
			AUC _(0-tau) ^b (ng•h/ml)	C _{max} (ng/ml)	C _{tau} ^b (ng/ml)
Unge	Indledende oral behandling ^c	25 mg peroralt én gang dagligt	2.389 (1.259; 4.414)	144 (81; 234)	76 (28; 184)
	Indledende injektion ^{a,d}	900 mg i.m. indledende dosis	35.259 (20.301; 63.047)	135 (86; 211)	37 (22; 59)
	Månedlig injektion ^{a,e}	600 mg i.m. månedligt	84.280 (49.444; 156.987)	146 (85; 269)	109 (65; 202)
	Injektion hver 2. måned ^{a,f}	900 mg i.m. hver 2. måned	110.686 (78.480; 151.744)	108 (68; 164)	62 (45; 88)

^a Baseret på individuelle post hoc-estimer fra en populationsfarmakokinetisk model med i.m. rilpivirin (MOCHA IMPAACT 2017).

^b tau er doseringsinterval: 24 timer ved oral behandling; 1 eller 2 måneder ved i.m. injektioner hver eller hver 2. måned.

^c OLI PK-værdierne repræsenterer *steady-state*.

^d Ved administration med indledende oral behandling afspejler C_{max} ved den indledende injektion primært oral administration, da den indledende injektion blev administreret på samme dag som den sidste orale dosis. Dog afspejler værdierne for AUC_{tau} og C_{tau} ved uge 4 den indledende injektion.

^e Injektion hver måned: 11. i.m. injektion af langtvirkende RPV (40-44 uger efter indledende injektion).

^f Injektion hver 2. måned: 6. i.m. injektion af langtvirkende RPV (36-44 uger efter indledende injektion).

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Alle studier blev udført med rilpivirin til oral anvendelse, med undtagelse af studier af lokal tolerance med injektioner af rilpivirin.

Toksicitet efter gentagne doser

Der er observeret levertoksicitet forbundet med leverenzyminduktion hos gnavere. Hos hunde er der set kolestaselignende virkninger.

Reproduktionstoksikologistudier

Dyreforsøg har ikke vist tegn på relevant embryonal eller føtal toksicitet eller indvirkning på den reproduktive funktion. Der var ingen teratogenicitet med oral rilpivirin hos rotter eller kaniner. Eksponeringerne ved embryoføtale niveauer uden observerede negative virkninger (NOAEL) hos rotter og kaniner var henholdsvis ≥ 12 og ≥ 57 gange højere end eksponeringen hos mennesker ved den anbefalede maksimaldosis på 25 mg én gang dagligt hos hiv 1-inficerede patienter eller intramuskulær injektion af langtidsvirkende rilpivirin i form af injicerbar suspension i en dosis på 600 mg eller 900 mg.

Karcinogenese og mutagenese

Oral rilpivirin er blevet vurderet med hensyn til karcinogent potentiale ved tvangsfodring *per os* af mus og rotter i op til 104 uger. Ved de laveste testede doser i karcinogenicitetsstudierne var den systemiske eksponering (baseret på AUC) for rilpivirin ≥ 17 (mus) og ≥ 2 (rotter) gange højere end eksponeringen hos mennesker ved den anbefalede maksimale dosis på 25 mg én gang dagligt hos hiv 1-inficerede patienter eller intramuskulær injektion af langtidsvirkende rilpivirin i form af

injicerbar suspension i en dosis på 600 mg eller 900 mg. Hos rotter var der ingen lægemiddelrelaterede neoplasmer. Hos både han- og hunmus var rilpivirin positivt for hepatocellulære neoplasmer. De observerede hepatocellulære fund hos mus kan være gnaverspecifikke.

Rilpivirin er testet negativt ved fravær og tilstedeværelse af et metabolisk aktiveringssystem i Ames' invers mutationsanalyse *in vitro* og klastogenicitetsanalyse af muselymfomer *in vitro*. Rilpivirin inducerede ikke kromosomskader i mikronukleustest hos mus *in vivo*.

Lokal tolerance af rilpivirin

Efter længere tids gentagen i.m. administration af rilpivirin hos hunde og minigrise blev der observeret let, kortvarigt (dvs. 1-4 dage hos minigrise) erytem, og der blev bemærket hvide aflejringer ved injektionsstederne ved nekropsi, ledsaget af hævede og misfarvede drænende lymfeknuder. Mikroskopundersøgelse viste makrofag-infiltration og eosinofile aflejringer på injektionsstederne. Disse fund blev vurderet at være en reaktion på det aflejrede materiale snarere end en manifestation af lokal irritation.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpstoffer

poloxamer 338
citronsyremonohydrat (E330)
glukosemonohydrat
natriumdihydrogenphosphatmonohydrat
natriumhydroxid (E524) (til justering af pH og sikring af isotonicitet)
vand til injektionsvæsker

6.2 Uforligeligheder

Dette lægemiddel må ikke blandes med andre lægemidler eller fortyndingsmidler.

6.3 Opbevaringstid

3 år

Der er påvist kemisk og fysisk holdbarhed i 6 timer ved 25 °C under brug.

Når suspensionen er blevet trukket op i sprøjten, bør injektionen administreres hurtigst muligt, og den må højst være i sprøjten i 2 timer. Hvis der er gået mere end 2 timer, skal lægemidlet, sprøjten og kanylen kasseres.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i køleskab (2 °C - 8 °C).
Må ikke nedfryses.

Inden administration skal hætteglasset opnå stuetemperatur (højst 25 °C). Hætteglasset kan efterlades i æsken ved stuetemperatur i op til 6 timer; det må ikke sættes tilbage i køleskabet. Hvis hætteglasset ikke er blevet anvendt inden for 6 timer, skal det kasseres (se pkt. 6.3).

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Hætteglas af type I-glas.

600 mg-pakning

Hver pakning indeholder ét 4 ml-hætteglas af klart glas og har en prop af butylelastomer og en aluminiumsforsegling med flip-off-hætte, 1 sprøjte (0,2 ml-graduering), 1 hætteglasadapter og 1 kanyle (23 gauge, 1½ tomme).

900 mg-pakning

Hver pakning indeholder ét 4 ml-hætteglas af klart glas og har en prop af butylelastomer og en aluminiumsforsegling med flip-off-hætte, 1 sprøjte (0,2 ml-graduering), 1 hætteglasadapter og 1 kanyle (23 gauge, 1½ tomme).

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

En detaljeret vejledning i brug og håndtering af REKAMBYs findes i indlægssedlen (se Brugsanvisning).

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 17. december 2020
Dato for seneste fornyelse:

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu>.

BILAG II

- A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR
 BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER
 VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR
 MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED
 HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE
 AF LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på den fremstiller (de fremstillere), der er ansvarlig(e) for batchfrigivelse

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgien

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

• Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

• Risikostyringsplan (RMP)

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

• Forpligtelse til at gennemføre foranstaltninger efter udstedelse af markedsføringstilladelse

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal inden for den fastsatte tidsramme gennemføre følgende foranstaltninger:

Beskrivelse	Tidsfrist
Indehaveren af markedsføringstilladelsen vil udføre et prospektivt kohortestudie (COMBINE-2-studiet) for at indhente data fra patienter med henblik på at vurdere klinisk virkning, behandlingsoverholdelse, varighed og seponeringer efter opstart af det langtidsvirkende regime med cabotegravir og rilpivirin. I studiet vil der også blive monitoreret for resistens og respons på efterfølgende antiretrovirale regimer hos patienter, der skifter fra det langtidsvirkende regime med cabotegravir og rilpivirin til et andet regime. Indehaveren af markedsføringstilladelsen vil indsende foreløbige studieresultater årligt og de endelige resultater af studiet inden september 2026.	September 2026

Indehaveren af markedsføringstilladelsen vil udføre et studie af brugen af lægemidlet i den virkelige verden (efter markedsføring). Dette observerende kohortestudie har til formål at få en bedre forståelse af den patientpopulation, der får regimer indeholdende langtidsvirkende cabotegravir-injektioner og/eller langtidsvirkende rilpivirin-injektioner i almindelig klinisk praksis. I studiet vil der blive foretaget vurderinger af brugsmønstre, behandlingsoverholdelse og klinisk virkning efter markedsføringen af disse regimer samt monitorering for resistens hos patienter med virologisk svigt, for hvem der foreligger resistenstestning. Indehaveren af markedsføringstilladelse vil indsende foreløbige studieresultater årligt og de endelige resultater af studiet inden september 2027.	September 2027
--	-----------------------

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETTERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDERKARTON – 600 mg****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

REKAMBYS 600 mg depotinjektionsvæske, suspension
rilpivirin

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hvert hætteglas indeholder 600 mg rilpivirin.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpesoffer: poloxamer 338, citronsyremonohydrat, glukosemonohydrat, natriumdihydrogenphosphatmonohydrat, natriumhydroxid til justering af pH og sikring af isotonicitet, vand til injektionsvæsker.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Depotinjektionsvæske, suspension

Indhold:

1 hætteglas

1 hætteglasadapter

1 sprøjte

1 kanyle

2 ml

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ

Læs indlægssedlen inden brug.

Til intramuskulær anvendelse.

Åbnes her

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares ved 2 °C - 8 °C. Må ikke nedfryses.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/20/1482/001

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT****17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN INDVENDIGE EMBALLAGE
KORT (I ÆSKEN) – 600 mg**

1. LÆGEMIDLETS NAVN

REKAMBYS 600 mg depotinjektionsvæske, suspension
rilpivirin

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

2 ml

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ

Til intramuskulær anvendelse.

Læs brugsanvisningen, inden du klargør REKAMBYS.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE
ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/20/1482/001

13. BATCHNUMMER

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING
--

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT
--

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA
--

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

HÆTTEGLAS – 600 mg

1. LÆGEMIDLETS NAVN

REKAMBYS 600 mg depotinjektionsvæske, suspension

rilpivirin
i.m.

2. ADMINISTRATIONSMETODE

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

2 ml

6. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDERKARTON – 900 mg****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

REKAMBYS 900 mg depotinjektionsvæske, suspension
rilpivirin

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hvert hætteglas indeholder 900 mg rilpivirin.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpemidler: poloxamer 338, citronsyremonohydrat, glukosemonohydrat, natriumdihydrogenphosphatmonohydrat, natriumhydroxid til justering af pH og sikring af isotonicitet, vand til injektionsvæsker.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Depotinjektionsvæske, suspension

Indhold:

1 hætteglas

1 hætteglasadapter

1 sprøjte

1 kanyle

3 ml

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ

Læs indlægssedlen inden brug.

Til intramuskulær anvendelse.

Åbnes her

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares ved 2 °C - 8 °C. Må ikke nedfryses.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/20/1482/002

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT****17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN INDVENDIGE EMBALLAGE
KORT (I ÆSKEN) – 900 mg**

1. LÆGEMIDLETS NAVN

REKAMBYS 900 mg depotinjektionsvæske, suspension
rilpivirin

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

3 ml

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ

Til intramuskulær anvendelse.

Læs brugsanvisningen, inden du klargør REKAMBYS.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE
ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/20/1482/002

13. BATCHNUMMER

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING
--

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT
--

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA
--

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

HÆTTEGLAS – 900 mg

1. LÆGEMIDLETS NAVN

REKAMBYSS 900 mg depotinjektionsvæske, suspension
rilpivirin
i.m.

2. ADMINISTRATIONSMETODE

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

3 ml

6. ANDET

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til brugeren

REKAMBYS 600 mg depotinjektionsvæske, suspension rilpivirin

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan der hurtigt tilvejebringes nye oplysninger om sikkerheden. Du kan hjælpe ved at indberette alle de bivirkninger, du får. Se sidst i afsnit 4, hvordan du indberetter bivirkninger.

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at bruge dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se afsnit 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at bruge REKAMBYS
3. Sådan får du REKAMBYS
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

REKAMBYS indeholder det aktive stof rilpivirin. Det er et af en gruppe af lægemidler, som kaldes non-nukleosid revers transkriptase-hæmmere (NNRTI'er), der anvendes til behandling af infektion med humant immundefektvirus af type 1 (hiv 1).

REKAMBYS virker sammen med anden hiv-medicin, ved at blokere virussens evne til at lave flere kopier af sig selv. Injektioner med REKAMBYS helbreder ikke hiv-infektion, men hjælper med til at reducere mængden af hiv i kroppen og holde den på et lavt niveau. Dette udskyder beskadigelsen af immunsystemet og udviklingen af infektioner og sygdomme forbundet med aids.

REKAMBYS gives altid sammen med injektion af cabotegravir, som er et andet hiv-lægemiddel. De anvendes sammen hos voksne og unge (mindst 12 år gamle og vejer mindst 35 kg), hvis hiv 1-infektion allerede er under kontrol.

2. Det skal du vide, før du begynder at bruge REKAMBYS

Brug ikke REKAMBYS, hvis du er allergisk over for rilpivirin eller et af de øvrige indholdsstoffer i REKAMBYS (angivet i afsnit 6).

Brug ikke REKAMBYS, hvis du tager nogen af følgende lægemidler, da det kan påvirke virkningen af REKAMBYS eller det andet lægemiddel:

- carbamazepin, oxcarbazepin, phenobarbital, phenytoin (medicin til behandling af epilepsi og til forebyggelse af krampeanfald)
- rifabutin, rifampicin, rifapentin (medicin til behandling af visse bakterielle infektioner, såsom tuberkulose)
- dexamethason (et kortikosteroid, som bruges til behandling af mange forskellige tilstande, f.eks. betændelse og allergiske reaktioner) som et behandlingsforløb taget gennem munden eller som injektion

- produkter, som indeholder perikon (*Hypericum perforatum*, et naturlægemiddel, som anvendes mod depression).

Spørg lægen om alternativer, hvis du tager et af disse lægemidler.

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen eller apotekspersonalet, før du bruger REKAMBYs.

Fortæl lægen om din situation

Læs følgende punkter, og fortæl det til lægen, hvis nogle af dem gælder for dig.

- Fortæl det til lægen, hvis du nogensinde har haft **problemer med leveren**, herunder hepatitis B eller hepatitis C, eller **problemer med nyrerne**. Lægen vil undersøge, hvor godt din lever eller dine nyrer fungerer, og så beslutte, om du kan bruge REKAMBYs. Se "Ikke almindelige bivirkninger" i afsnit 4 i denne indlægsseddel for at få oplysninger om tegn på leverskade.
- Fortæl det straks til lægen, hvis du mærker **symptomer på infektion** (f.eks. feber, kulderystelser, svedeture). Hos nogle patienter med hiv kan betændelse fra tidligere infektioner vise sig kort efter påbegyndelse af hiv-behandling. Det menes, at disse symptomer skyldes en forbedring af kroppens immunforsvar, der gør det muligt for kroppen at bekæmpe infektioner, som tidligere var til stede, men ikke gav nogen tydelige symptomer.
- Fortæl det også straks til lægen, hvis du bemærker symptomer som for eksempel muskelsvaghed, svaghed, der begynder i hænder og fødder og bevæger sig op mod overkroppen, hjertebanken, rysten eller hyperaktivitet. Det skyldes, at autoimmune lidelser (lidelser, hvor immunsystemet fejlagtigt angriber rask kropsvæv) også kan opstå, efter du er begyndt at tage medicin til behandling af din hiv-infektion. Autoimmune lidelser kan opstå mange måneder efter påbegyndt behandling.
- Fortæl det til lægen, hvis du tager lægemidler, som du har fået at vide kan forårsage livstruende uregelmæssig hjerterytme (kaldet torsades de pointes).

Reaktioner på injektioner

Hos nogle personer er der, inden for minutter efter at de har fået deres injektion med rilpivirin, forekommet symptomer på reaktioner efter injektionen. De fleste symptomer forsvandt inden for et par minutter efter injektionen. Symptomer på reaktioner efter injektionen kan omfatte: vejrtrækningsbesvær, mavekrampe, udslæt, svedetur, følelseløshed i munden, angst, varmeformelse, svimmelhed eller en fornemmelse af at være ved at besvime, ændringer i blodtrykket og smerter (f.eks. i ryggen og brystet). Fortæl det til sundhedspersonalet, hvis du oplever disse symptomer, når du har fået dine injektioner.

Regelmæssige besøg er vigtige

Det er vigtigt, at du **møder op til de aftalte besøg** for at få REKAMBYs, for at kontrollere din hiv-infektion og forhindre, at din sygdom bliver værre. Du må ikke springe et besøg over. Dette er meget vigtigt for, at behandlingen virker. Hvis du ikke kan møde til et planlagt besøg, skal du fortælle det til lægen hurtigst muligt. Tal med lægen, hvis du overvejer at stoppe behandlingen. Hvis du får din injektion af REKAMBYs for sent, eller hvis du stopper med at få REKAMBYs, skal du tage andre lægemidler for at behandle din hiv-infektion og for at nedsætte risikoen for, at virussen bliver resistent, da mængden af lægemiddel i din krop vil være for lille til at behandle hiv-infektionen.

Børn

REKAMBYs er ikke beregnet til børn i alderen under 12 år eller unge, som vejer mindre end 35 kg, da det ikke er undersøgt tilstrækkeligt hos disse patienter.

Brug af anden medicin sammen med REKAMBYs

Fortæl det altid til sundhedspersonalet, hvis du tager anden medicin, for nylig har taget anden medicin eller planlægger at tage anden medicin. Nogle lægemidler kan påvirke niveauet af REKAMBYs i blodet, hvis du tager dem, mens du er i behandling med REKAMBYs, eller REKAMBYs kan påvirke, hvor godt de andre lægemidler virker. **REKAMBYs må ikke gives sammen med visse andre lægemidler (se "Brug ikke REKAMBYs" i afsnit 2).**

Virkningen af REKAMBYSS eller af anden medicin kan blive ændret, hvis du bruger REKAMBYSS sammen med nedenstående medicin:

- clarithromycin, erythromycin (antibiotika)
- methadon (anvendes i forbindelse med nedtrapning eller afhængighed af narkotika).

Spørg lægen om alternativer, hvis du tager et af disse lægemidler.

Graviditet og amning

Fortæl det straks til lægen, hvis du er gravid eller planlægger at blive gravid. Din læge vil overveje fordele og risici for dig og dit barn ved at bruge REKAMBYSS, mens du er gravid. Hvis du planlægger at få et barn, skal du drøfte det med lægen først, da rilpivirin kan forblive i kroppen i op til 4 år efter den sidste injektion af REKAMBYSS.

Amning anbefales ikke hos kvinder, der er hiv-positive, da hiv-infektion kan overføres til barnet gennem modermælken.

Hvis du ammer eller påtænker at amme, bør du drøfte det med lægen hurtigst muligt.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Nogle patienter føler sig trætte, svimle eller sløve, mens de er i behandling med REKAMBYSS. Du må ikke køre bil eller motorcykel eller betjene maskiner, hvis du har nogen af disse bivirkninger.

Rekambyss indeholder natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. 2 ml-injektion, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

3. Sådan får du REKAMBYSS

En sygeplejerske eller læge vil give dig REKAMBYSS som en injektion i baldemusklens (intramuskulær (i.m.) injektion).

Du skal have din injektion **enten én gang om måneden eller én gang hver 2. måned** sammen med et andet lægemiddel, der hedder cabotegravir, som du også får som en injektion. Din læge vil forklare dig, hvor ofte du skal have medicinen.

Når du starter behandling med REKAMBYSS, vil du og din læge muligvis beslutte, at du skal starte med daglig behandling med én 25 mg-rilpivirin-tablet i forbindelse med et måltid og én 30 mg-cabotegravir-tablet i én måned, inden du får din første injektion af REKAMBYSS. Dette kaldes den **indledende periode** – når du tager tabletter, inden du får injektioner af REKAMBYSS og cabotegravir, kan lægen teste, hvor godt lægemidlerne er egnede til dig.

Den anden mulighed er, at du og din læge beslutter, at du skal starte direkte med injektion af REKAMBYSS.

Hvis du skal have REKAMBYSS månedligt, vil behandlingen være som følger:

Lægemiddel	Hvornår	
	Første injektion	Anden injektion og herefter, hver måned
Rilpivirin	en enkelt injektion, 900 mg	600 mg som injektion hver måned
Cabotegravir	en enkelt injektion, 600 mg	400 mg som injektion hver måned

Hvis du skal have REKAMBYSS hver 2. måned, vil behandlingen være som følger:

Hvornår	
---------	--

Lægemiddel	Første og anden injektion med en måneds mellemrum	Tredje injektion og herefter, hver 2. måned
Rilpivirin	en enkelt injektion, 900 mg	900 mg som injektion hver 2. måned
Cabotegravir	en enkelt injektion, 600 mg	600 mg som injektion hver 2. måned

Hvis du springer en injektion af REKAMBYSS over

Det er vigtigt, at du møder til de planlagte besøg for at få din injektion. Hvis du springer en aftale over, skal du kontakte lægen med det samme for at få en ny aftale.

Tal med lægen, hvis du tror, at du ikke kan få din injektion af REKAMBYSS på det sædvanlige tidspunkt. Lægen vil eventuelt bede dig om at tage tabletter i stedet, indtil du kan få en injektion af REKAMBYSS igen.

Hvis du har fået for meget REKAMBYSS

Du får indsprøjet dette lægemiddel af en læge eller sygeplejerske, så det er usandsynligt, at du får for meget. Fortæl det til lægen eller sygeplejersken, hvis du er bekymret.

Du må ikke holde op med at bruge REKAMBYSS uden at rådføre dig med lægen.

Du skal bruge REKAMBYSS, så længe lægen anbefaler det. Hold ikke op med behandlingen, medmindre lægen beder dig om det.

En lille mængde rilpivirin (det aktive stof i REKAMBYSS) kan forblive i kroppen i op til 4 år efter, at du er stoppet med behandlingen. Når du har fået din sidste injektion af REKAMBYSS, vil den lille mængde rilpivirin, som er tilbage, ikke virke godt nok mod virussen, som derefter kan blive resistent. For at holde din hiv 1-infektion under kontrol og forhindre, at virussen bliver resistent, skal du starte på en anden hiv-behandling senest på det tidspunkt, hvor du skulle have haft din næste injektion af REKAMBYSS.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

De bivirkninger, der er indberettet i forbindelse med brug af REKAMBYSS sammen med injektion af cabotegravir, er anført nedenfor.

Meget almindelige bivirkninger (forekommer hos mindst 1 ud af 10 personer)

- hovedpine
- reaktioner på injektionsstedet – disse reaktioner er som regel lette til moderate og blev mindre hyppige med tiden. Symptomerne kan omfatte: smerter og ubehag, en hård masse eller knude
- varmekølelse/feber (*pyreksi*), som kan forekomme inden for en uge efter injektionen.

Almindelige bivirkninger (forekommer hos mindre end 1 ud af 10 personer)

- depression
- angst
- usædvanlige drømme
- problemer med at sove (*insomni*)
- svimmelhed
- kvalme
- opkastning
- mavesmerter (*abdominalsmarter*)
- tarmluft (*flatulens*)
- diarré
- udslæt
- muskelsmerter (*myalgi*)
- træthed

- kraftsløshed (*asteni*)
- almen utilpashed
- vægtstigning
- reaktioner på injektionsstedet – disse reaktioner er som regel lette til moderate og blev mindre hyppige med tiden. Symptomerne kan omfatte: rødme, kløe, hævelse, varmekølelse eller blå mærker (som kan omfatte misfarvning eller en blodansamling under huden).

Ikke almindelige bivirkninger (forekommer hos mindre end 1 ud af 100 personer)

- døsighed (*somnolens*)
- svimmelhed under eller efter en injektion. Dette kan medføre besvimelse.
- leverskade (tegnene kan omfatte gulfarvning af huden og det hvide i øjnene, appetitløshed, kløe, ømhed i maven, lys afføring eller usædvanligt mørk urin)
- ændringer i levertal i blodprøver (stigning i *transaminaser*)
- stigning i *bilirubin* (et stof, der dannes i leveren) i blodet
- reaktioner på injektionsstedet – disse reaktioner er som regel lette til moderate og blev mindre hyppige med tiden. Symptomerne kan omfatte: følelsesløshed, mindre blødning, byld (ansamling af pus) eller infektion i huden (varme, hævelse eller rødme).

Andre bivirkninger

- kraftige mavesmerter på grund af betændelse i bugspytkirtlen (*pankreatitis*).

De følgende bivirkninger, som kan forekomme med rilpivirin i tabletform, kan også forekomme med REKAMBYL som injektion:

Meget almindelige bivirkninger (forekommer hos mindst 1 ud af 10 personer)

- stigning i kolesterol og/eller pankreatisk amylase i blodet.

Almindelige bivirkninger (forekommer hos mindre end 1 ud af 10 personer)

- nedsat appetit
- søvnforstyrrelser
- nedtrykthed
- mavegener
- mundtørhed
- lavt antal hvide blodlegemer og/eller blodplader, nedsat hæmoglobin i blodet, stigning i triglycerider og/eller lipase i blodet.

Ikke almindelige bivirkninger (forekommer hos mindre end 1 ud af 100 personer)

- symptomer på betændelsestilstand eller infektion, f.eks. feber, kulderystelser, svedeture (*immunreaktiveringssyndrom, se afsnit 2 for at få nærmere oplysninger*).

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge eller apotekspersonalet. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på æsken efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Opbevares i køleskab (2 °C - 8 °C). Må ikke nedfryses.

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toiletet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

REKAMBYS indeholder:

- Aktivt stof: rilpivirin. Hvert 2 ml-hætteglas indeholder 600 mg rilpivirin.
- Øvrige indholdsstoffer: poloxamer 338, citronsyremonohydrat (E330), glukosemonohydrat, natriumdihydrogenphosphatmonohydrat, natriumhydroxid (E524) til justering af pH og sikring af isotonicitet, vand til injektionsvæsker.

Udseende og pakningsstørrelser

Depotinjektionsvæske, suspension. REKAMBYS leveres i et hætteglas af glas. Pakningen indeholder også 1 sprøjte, 1 hætteglasadapter og 1 kanyle.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

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

Fremstiller

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgien

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

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

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

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

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

VIIIVHIV 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

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

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside: <https://www.ema.europa.eu>.

Nedenstående oplysninger er kun til sundhedspersoner:

Brugsanvisning til REKAMBY 2 ml injektionsvæske:

Oversigt

En komplet dosis kræver to injektioner:

2 ml cabotegravir og 2 ml rilpivirin.

Cabotegravir og rilpivirin er suspensioner, som ikke kræver yderligere fortynding eller rekonstitution.

Klargøringstrinnene er de samme for begge lægemidler. Følg disse instruktioner nøje for at undgå lækage ved klargøring af injektionsvæske, suspension.

Cabotegravir og rilpivirin er kun til intramuskulær anvendelse. Begge injektioner skal administreres på forskellige steder i glutealområdet.

Bemærk: Ventroglutealområdet anbefales. Administrationsrækkefølgen er ikke vigtig.



Opbevaring

- Opbevares i køleskab ved 2 °C - 8 °C.

Må ikke nedfryses.

Pakningen indeholder

- 1 hætteglas med rilpivirin
- 1 hætteglasadapter
- 1 sprøjte
- 1 kanyle (23 gauge, 1½ tomme)

Vurder patientens kropsbygning og vælg ud fra en lægefaglig vurdering en passende kanylélængde.

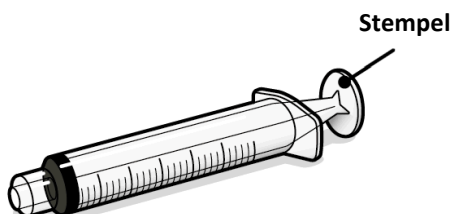
Hætteglas med rilpivirin



Hætteglasadapter

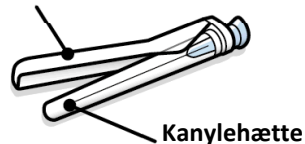


Sprøjte



Kanyle

Kanylebeskyttelse



Du skal også bruge

- Ikke-sterile handsker
- 2 alkoholservietter
- 2 gazekompresser
- En egnet beholder til skarpe genstande

+ 1 pakning med Cabotegravir
2 ml

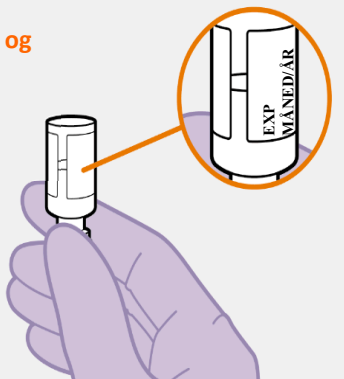


Find pakningen med cabotegravir frem, inden du går i gang.

Klargøring

1. Undersøg hætteglasset

Kontroller
udløbsdatoen og
lægemidlet



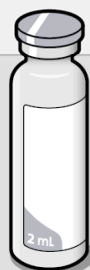
- Kontroller, at udløbsdatoen ikke er overskredet.
- Inspicer hætteglassene med det samme. Brug ikke produktet, hvis du kan se fremmedlegemer.

Brug **ikke** produktet, hvis udløbsdatoen er overskredet.

2. Vent 15 minutter

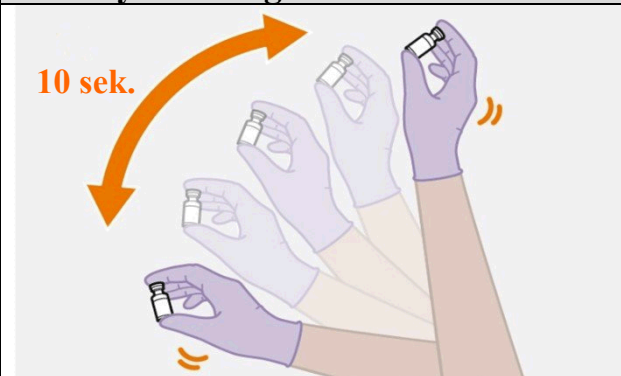


Vent 15 minutter



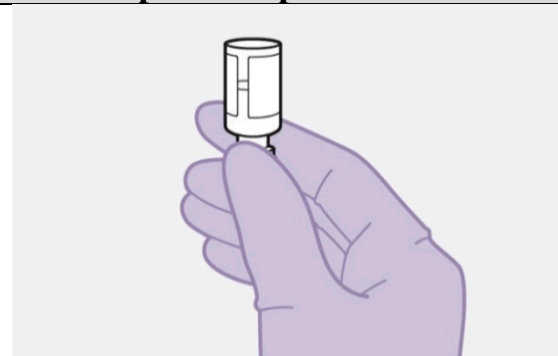
- Vent mindst 15 minutter, så lægemidlet opnår stuetemperatur, før du giver injektionen.

3. Ryst kraftigt



- Hold godt fat om hætteglasset, og ryst det kraftigt i 10 sekunder, som vist.

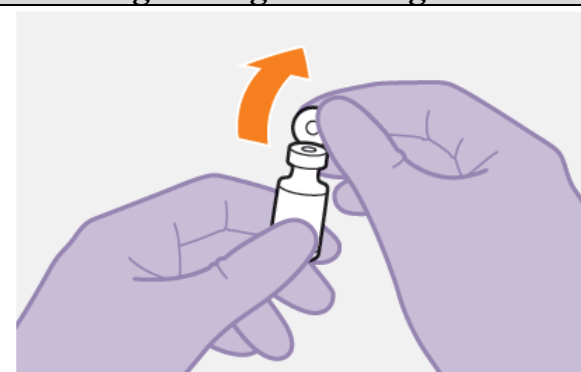
4. Inspicer suspensionen



- Vend hætteglasset på hovedet, og kontrollér den omrystede suspension. Den skal være ensartet. Hvis suspensionen ikke er ensartet, skal hætteglasset rystes igen.
- Det er også normalt at se små luftbobler.

Bemærk: Rækkefølgen af hætteglasklargøringen er ikke vigtig.

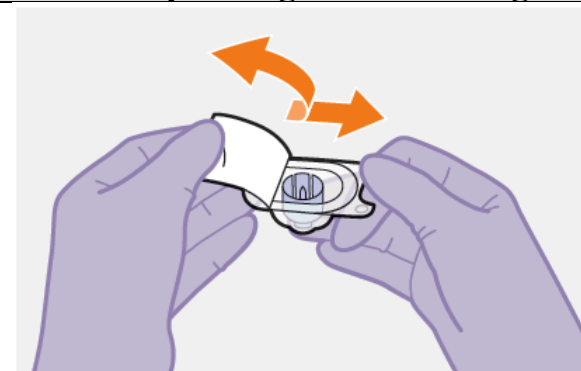
5. Tag hætteglassets låg af



- Tag hætteglassets låg af.
- Aftør gummiproppen med en spritserviet.

Lad ikke gummiproppen komme i berøring med noget, efter du har tørret den af.

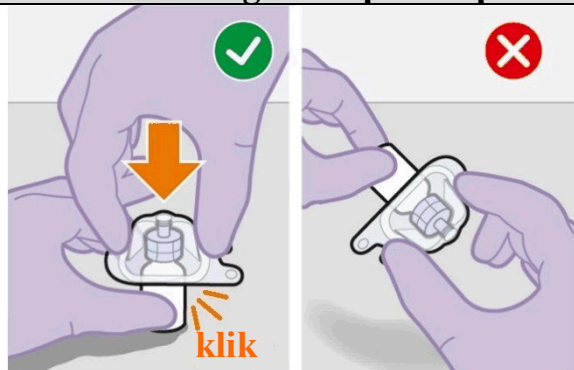
6. Åbn pakningen med hætteglasadapteren



- Træk papirbagsiden af pakningen med hætteglasadapteren.

Bemærk: Tag **ikke** adapteren ud af pakningen til næste trin. Adapteren falder **ikke** ud, når pakningen vendes på hovedet.

7. Sæt hætteglasadapteren på



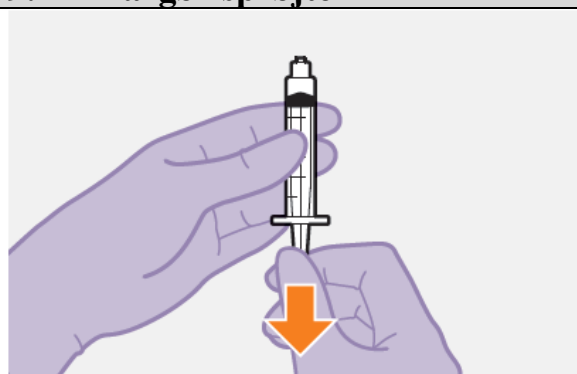
- Placer hætteglasset på en plan overflade.
- Tryk hætteglasadapteren lige ned på hætteglasset, som vist.
- Hætteglasadapteren bør klikke sikkert på plads.

8. Løft pakningen af



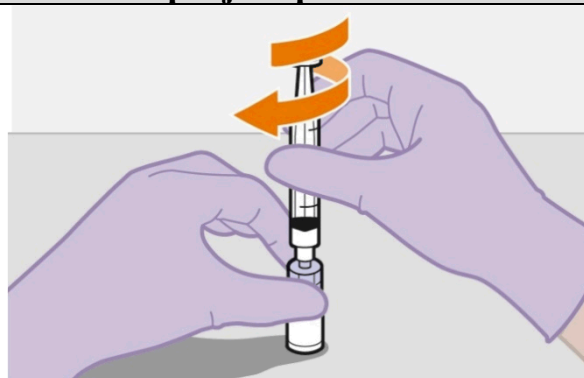
- Løft pakningen af hætteglasadapteren, som vist.

9. Klargør sprøjten



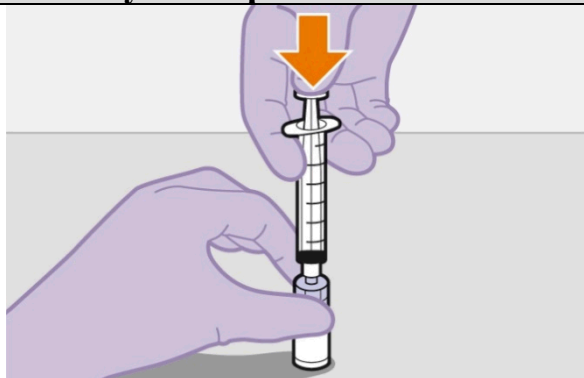
- Tag sprøjten ud af pakningen.
- Træk 1 ml luft ind i sprøjten. Det gør det lettere at trække væsken op senere.

10. Sæt sprøjten på



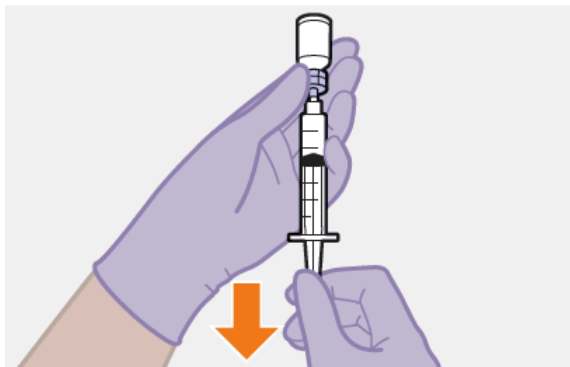
- Hold godt fast om hætteglasadapteren og hætteglasset, som vist.
- Skru sprøjten godt fast på hætteglasadapteren.

11. Tryk stemplet ned



- Tryk stemplet hele vejen ned for at trykke luften ind i hætteglasset.

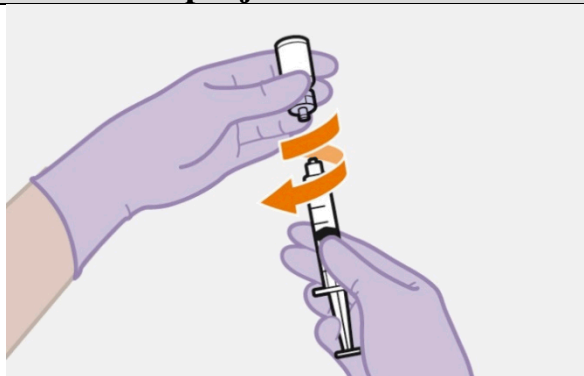
12. Træk langsomt dosis op



- Vend sprøjten og hætteglasset på hovedet, og træk langsomt så meget væske som muligt ind i sprøjten. Der kan være mere væske end dosismængden.

Bemærk: Hold sprøjten lodret for at undgå lækage.

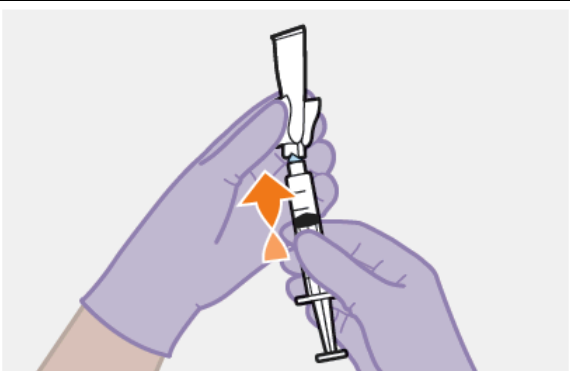
13. Skru sprøjten af



- Hold stemplet godt på plads som vist for at undgå lækage. Der er normalt at føle et vist modtryk.
- Hold hætteglasadapteren som vist, og skru sprøjten af.

Bemærk: Kontroller, at suspensionen er ensartet og mælkehvid.

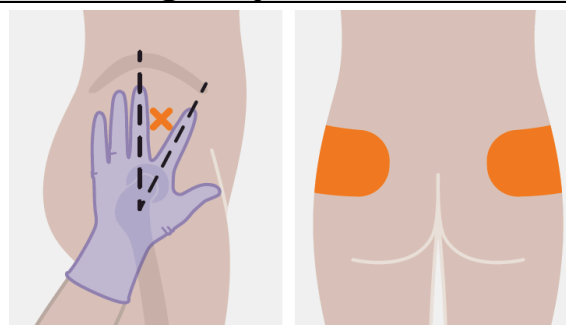
14. Sæt kanylen på



- Åbn kanyleemballagen delvist, så du har adgang til den nedeste del af kanylen.
- Hold sprøjten lodret, og skru den godt fast på kanylen.
- Fjern kanyleemballagen fra kanylen.

Injektion

15. Klargør injektionsstedet



Ventroglutealt

Dorsoglutealt

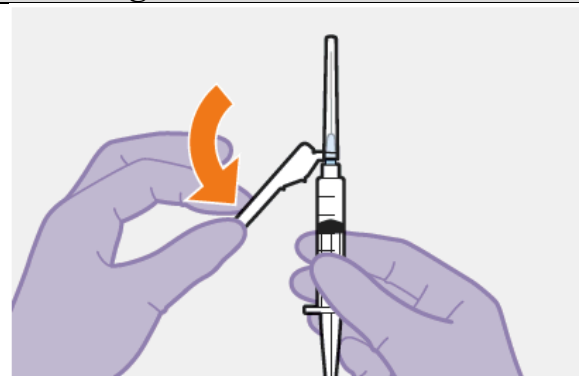
Injektionerne skal administreres i glutealområdet. Vælg mellem følgende områder til injektionen:

- Ventroglutealt (anbefalet)
- Dorsoglutealt (øvre ydre kvadrant)

Bemærk: Kun til intramuskulær anvendelse i glutealområdet.

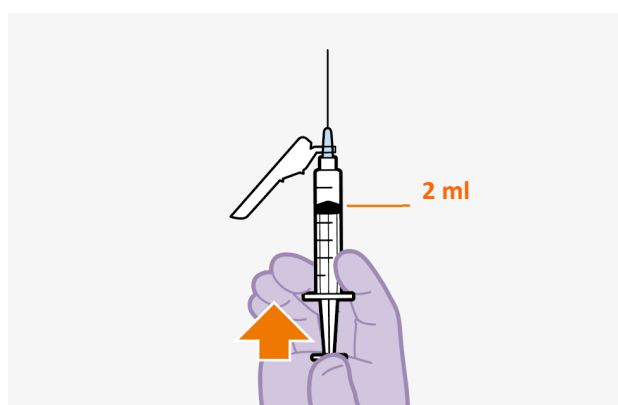
Må ikke gives som intravenøs injektion.

16. Tag hættten af



- Fold kanylebeskyttelsen væk fra kanylen.
- Træk hættten af kanylen.

17. Fjern overskydende væske



- Hold sprøjten med kanylen pegende opad. Tryk stemplet til 2 ml-dosen for at fjerne ekstra væske og eventuelle luftbobler.

Bemærk: Rens injektionsstedet med en alkoholserviet. Lad huden lufttørre, før du fortsætter.

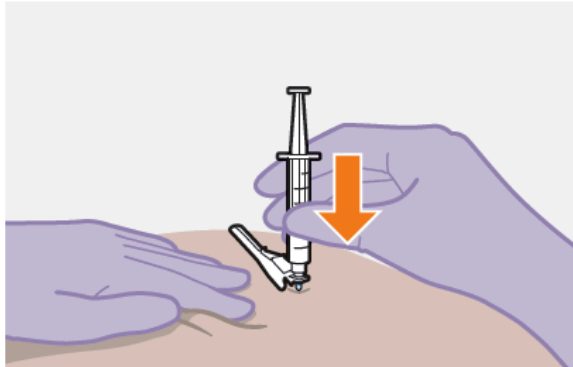
18. Stræk huden



Anvend z-sporings-injektionsteknik for at minimere lækage af lægemiddel fra injektionsstedet.

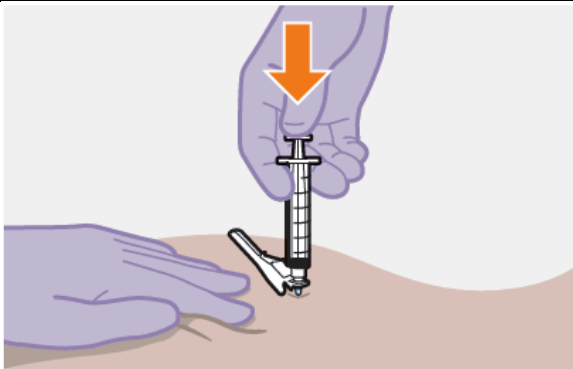
- Træk fast i huden som dækker injektionsstedet og forskyd den cirka 2,5 cm (1 tomme).
- Hold huden i denne position under injektionen.

19. Indfør kanylen



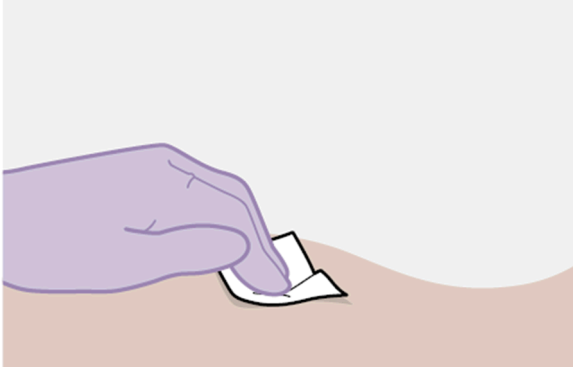
- Indfør kanylen i fuld dybde, eller dybt nok til at nå musklen.

20. Injicer dosis



- Bliv ved med at holde huden strakt, og tryk langsomt stemplet hele vejen ned.
- Sørg for, at sprøjten er tom.
- Træk kanylen ud, og slip straks huden.

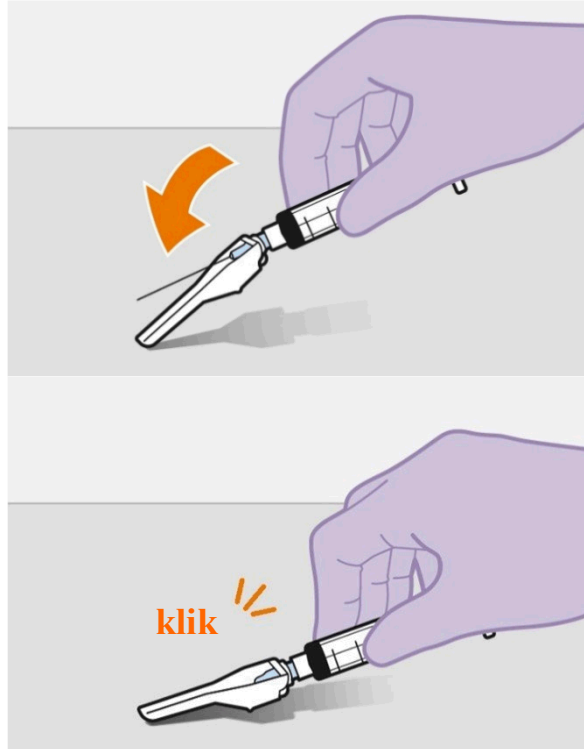
21. Undersøg injektionsstedet



- Læg tryk på injektionsstedet med et gazekompres.
- Der kan anvendes en lille bandage i tilfælde af blødning.

Du må ikke massere området.

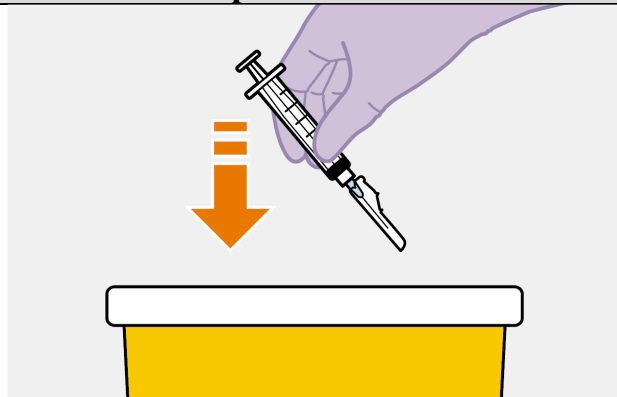
22. Gør kanylen sikker



- Fold kanylebeskyttelsen hen over kanylen.
- Læg forsigtigt tryk på ved at bruge en hård overflade til at låse kanylebeskyttelsen på plads.
- Der lyder et klik, når kanylebeskyttelsen låser sig fast.

Efter injektionen

23. Bortskaf på sikker vis



- Bortskaf anvendte kanyler, sprøjter, hætteglas og hætteglasadaptore i henhold til lokale sundheds- og sikkerhedskrav.

Gentag med det 2. lægemiddel



Hvis du ikke har injiceret cabotegravir endnu, skal du følge den specifikke brugsanvisning til cabotegravir for klargøring og injektion af lægemidlet.

Spørgsmål og svar

1. Hvor længe kan lægemidlet efterlades uden for køleskabet?

Det er bedst at injicere lægemidlet, så snart det opnår stuetemperatur. Hætteglasset kan dog efterlades i æsken ved stuetemperatur (temperatur på højst 25 °C) i op til 6 timer; det må ikke sættes tilbage i køleskabet. Hvis hætteglasset ikke er blevet anvendt inden for 6 timer, skal det kasseres.

2. Hvor længe kan lægemidlet efterlades i sprøjten?

Det er bedst at injicere (stuetemperaturs) lægemidlet hurtigst muligt efter optrækning. Lægemidlet kan dog efterlades i sprøjten i op til 2 timer inden injektion.

Hvis der går mere end 2 timer, skal lægemidlet, sprøjten og kanylen kasseres.

3. Hvorfor skal jeg injicere luft ind i hætteglasset?

Når du injicerer 1 ml luft ind i hætteglasset, er det nemmere at trække dosen op i sprøjten. Uden luften kan noget af væsken utilsigtet løbe tilbage i hætteglasset, så sprøjten ikke indeholder den tilsigtede mængde.

4. Har det betydning, i hvilken rækkefølge jeg giver lægemidlerne?

Nej, rækkefølgen er ikke vigtig.

5. Kan hætteglasset opvarmes hurtigere til stuetemperatur?

Det er bedst at lade hætteglasset opnå stuetemperatur på naturlig vis. Du kan dog varme hætteglasset mellem hænderne, så det går hurtigere, men sørg for, at hætteglasset ikke når en temperatur over 25 °C. Brug ikke andre opvarmningsmetoder.

6. Hvorfor anbefales administration i det ventrogluteale område?

Administration i det ventrogluteale område (m. gluteus medius) anbefales, fordi der er god afstand til større nerver og blodkar. Administration i det dorsogluteale område (m. gluteus maximus) er tilladt, hvis sundhedspersonen foretrækker det. Injektionen må ikke administreres nogen andre steder.

Indlægsseddel: Information til brugeren

REKAMBYS 900 mg depotinjektionsvæske, suspension rilpivirin

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan der hurtigt tilvejebringes nye oplysninger om sikkerheden. Du kan hjælpe ved at indberette alle de bivirkninger, du får. Se sidst i afsnit 4, hvordan du indberetter bivirkninger.

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at bruge dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se afsnit 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at bruge REKAMBYS
3. Sådan får du REKAMBYS
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

REKAMBYS indeholder det aktive stof rilpivirin. Det er et af en gruppe af lægemidler, som kaldes non-nukleosid revers transkriptase-hæmmere (NNRTI'er), der anvendes til behandling af infektion med humant immundefektvirus af type 1 (hiv 1).

REKAMBYS virker sammen med anden hiv-medicin, ved at blokere virussens evne til at lave flere kopier af sig selv. Injektioner med REKAMBYS helbreder ikke hiv-infektion, men hjælper med til at reducere mængden af hiv i kroppen og holde den på et lavt niveau. Dette udskyder beskadigelsen af immunsystemet og udviklingen af infektioner og sygdomme forbundet med aids.

REKAMBYS gives altid sammen med injektion af cabotegravir, som er et andet hiv-lægemiddel. De anvendes sammen hos voksne og unge (mindst 12 år gamle og vejer mindst 35 kg), hvis hiv 1-infektion allerede er under kontrol.

2. Det skal du vide, før du begynder at bruge REKAMBYS

Brug ikke REKAMBYS, hvis du er allergisk over for rilpivirin eller et af de øvrige indholdsstoffer i REKAMBYS (angivet i afsnit 6).

Brug ikke REKAMBYS, hvis du tager nogen af følgende lægemidler, da det kan påvirke virkningen af REKAMBYS eller det andet lægemiddel:

- carbamazepin, oxcarbazepin, phenobarbital, phenytoin (medicin til behandling af epilepsi og til forebyggelse af krampeanfald)
- rifabutin, rifampicin, rifapentin (medicin til behandling af visse bakterielle infektioner, såsom tuberkulose)
- dexamethason (et kortikosteroid, som bruges til behandling af mange forskellige tilstande, f.eks. betændelse og allergiske reaktioner) som et behandlingsforløb taget gennem munden eller som injektion

- produkter, som indeholder perikon (*Hypericum perforatum*, et naturlægemiddel, som anvendes mod depression).

Spørg lægen om alternativer, hvis du tager et af disse lægemidler.

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen eller apotekspersonalet, før du bruger REKAMBYs.

Fortæl lægen om din situation

Læs følgende punkter, og fortæl det til lægen, hvis nogle af dem gælder for dig.

- Fortæl det til lægen, hvis du nogensinde har haft **problemer med leveren**, herunder hepatitis B eller hepatitis C, eller **problemer med nyrerne**. Lægen vil undersøge, hvor godt din lever eller dine nyrer fungerer, og så beslutte, om du kan bruge REKAMBYs. Se "Ikke almindelige bivirkninger" i afsnit 4 i denne indlægsseddel for at få oplysninger om tegn på leverskade.
- Fortæl det straks til lægen, hvis du mærker **symptomer på infektion** (f.eks. feber, kulderystelser, svedeture). Hos nogle patienter med hiv kan betændelse fra tidligere infektioner vise sig kort efter påbegyndelse af hiv-behandling. Det menes, at disse symptomer skyldes en forbedring af kroppens immunforsvar, der gør det muligt for kroppen at bekæmpe infektioner, som tidligere var til stede, men ikke gav nogen tydelige symptomer.
- Fortæl det også straks til lægen, hvis du bemærker symptomer som for eksempel muskelsvaghed, svaghed, der begynder i hænder og fødder og bevæger sig op mod overkroppen, hjertebanken, rysten eller hyperaktivitet. Det skyldes, at autoimmune lidelser (lidelser, hvor immunsystemet fejlagtigt angriber rask kropsvæv) også kan opstå, efter du er begyndt at tage medicin til behandling af din hiv-infektion. Autoimmune lidelser kan opstå mange måneder efter påbegyndt behandling.
- Fortæl det til lægen, hvis du tager lægemidler, som du har fået at vide kan forårsage livstruende uregelmæssig hjerterytme (kaldet torsades de pointes).

Reaktioner på injektioner

Hos nogle personer er der, inden for minutter efter at de har fået deres injektion med rilpivirin, forekommet symptomer på reaktioner efter injektionen. De fleste symptomer forsvandt inden for et par minutter efter injektionen. Symptomer på reaktioner efter injektionen kan omfatte: vejrtrækningsbesvær, mavekrampe, udslæt, svedetur, følelseløshed i munden, angst, varmeformelse, svimmelhed eller en fornemmelse af at være ved at besvime, ændringer i blodtrykket og smerter (f.eks. i ryggen og brystet). Fortæl det til sundhedspersonalet, hvis du oplever disse symptomer, når du har fået dine injektioner.

Regelmæssige besøg er vigtige

Det er vigtigt, at du **møder op til de aftalte besøg** for at få REKAMBYs, for at kontrollere din hiv-infektion og forhindre, at din sygdom bliver værre. Du må ikke springe et besøg over. Dette er meget vigtigt for, at behandlingen virker. Hvis du ikke kan møde til et planlagt besøg, skal du fortælle det til lægen hurtigst muligt. Tal med lægen, hvis du overvejer at stoppe behandlingen. Hvis du får din injektion af REKAMBYs for sent, eller hvis du stopper med at få REKAMBYs, skal du tage andre lægemidler for at behandle din hiv-infektion og for at nedsætte risikoen for, at virussen bliver resistent, da mængden af lægemiddel i din krop vil være for lille til at behandle hiv-infektionen.

Børn

REKAMBYs er ikke beregnet til børn i alderen under 12 år eller unge, som vejer mindre end 35 kg, da det ikke er undersøgt tilstrækkeligt hos disse patienter.

Brug af anden medicin sammen med REKAMBYs

Fortæl det altid til sundhedspersonalet, hvis du tager anden medicin, for nylig har taget anden medicin eller planlægger at tage anden medicin. Nogle lægemidler kan påvirke niveauet af REKAMBYs i blodet, hvis du tager dem, mens du er i behandling med REKAMBYs, eller REKAMBYs kan påvirke, hvor godt de andre lægemidler virker. **REKAMBYs må ikke gives sammen med visse andre lægemidler (se "Brug ikke REKAMBYs" i afsnit 2).**

Virkningen af REKAMBYSS eller af anden medicin kan blive ændret, hvis du bruger REKAMBYSS sammen med nedenstående medicin:

- clarithromycin, erythromycin (antibiotika)
- methadon (anvendes i forbindelse med nedtrapning eller afhængighed af narkotika).

Spørg lægen om alternativer, hvis du tager et af disse lægemidler.

Graviditet og amning

Fortæl det straks til lægen, hvis du er gravid eller planlægger at blive gravid. Din læge vil overveje fordele og risici for dig og dit barn ved at bruge REKAMBYSS, mens du er gravid. Hvis du planlægger at få et barn, skal du drøfte det med lægen først, da rilpivirin kan forblive i kroppen i op til 4 år efter den sidste injektion af REKAMBYSS.

Amning anbefales ikke hos kvinder, der er hiv-positive, da hiv-infektion kan overføres til barnet gennem modermælken.

Hvis du ammer eller påtænker at amme, bør du drøfte det med lægen hurtigst muligt.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Nogle patienter føler sig trætte, svimle eller sløve, mens de er i behandling med REKAMBYSS. Du må ikke køre bil eller motorcykel eller betjene maskiner, hvis du har nogen af disse bivirkninger.

REKAMBYSS indeholder natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. 3 ml-injektion, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

3. Sådan får du REKAMBYSS

En sygeplejerske eller læge vil give dig REKAMBYSS som en injektion i baldemusklens (intramuskulær (i.m.) injektion).

Du skal have din injektion **enten én gang om måneden eller én gang hver 2. måned** sammen med et andet lægemiddel, der hedder cabotegravir, som du også får som en injektion. Din læge vil forklare dig, hvor ofte du skal have medicinen.

Når du starter behandling med REKAMBYSS, vil du og din læge muligvis beslutte, at du skal starte med daglig behandling med én 25 mg-rilpivirin-tablet i forbindelse med et måltid og én 30 mg-cabotegravir-tablet i én måned, inden du får din første injektion af REKAMBYSS. Dette kaldes den **indledende periode** – når du tager tabletter, inden du får injektioner af REKAMBYSS og cabotegravir, kan lægen teste, hvor godt lægemidlerne er egnede til dig.

Den anden mulighed er, at du og din læge beslutter, at du skal starte direkte med injektion af REKAMBYSS.

Hvis du skal have REKAMBYSS månedligt, vil behandlingen være som følger:

Lægemiddel	Hvornår	
	Første injektion	Anden injektion og herefter, hver måned
Rilpivirin	en enkelt injektion, 900 mg	600 mg som injektion hver måned
Cabotegravir	en enkelt injektion, 600 mg	400 mg som injektion hver måned

Hvis du skal have REKAMBYSS hver 2. måned, vil behandlingen være som følger:

Hvornår	
---------	--

Lægemiddel	Første og anden injektion med en måneds mellemrum	Tredje injektion og herefter, hver 2. måned
Rilpivirin	en enkelt injektion, 900 mg	900 mg som injektion hver 2. måned
Cabotegravir	en enkelt injektion, 600 mg	600 mg som injektion hver 2. måned

Hvis du springer en injektion af REKAMBYSS over

Det er vigtigt, at du møder til de planlagte besøg for at få din injektion. Hvis du springer en aftale over, skal du kontakte lægen med det samme for at få en ny aftale.

Tal med lægen, hvis du tror, at du ikke kan få din injektion af REKAMBYSS på det sædvanlige tidspunkt. Lægen vil eventuelt bede dig om at tage tabletter i stedet, indtil du kan få en injektion af REKAMBYSS igen.

Hvis du har fået for meget REKAMBYSS

Du får indsprøjet dette lægemiddel af en læge eller sygeplejerske, så det er usandsynligt, at du får for meget. Fortæl det til lægen eller sygeplejersken, hvis du er bekymret.

Du må ikke holde op med at bruge REKAMBYSS uden at rådføre dig med lægen.

Du skal bruge REKAMBYSS, så længe lægen anbefaler det. Hold ikke op med behandlingen, medmindre lægen beder dig om det.

En lille mængde rilpivirin (det aktive stof i REKAMBYSS) kan forblive i kroppen i op til 4 år efter, at du er stoppet med behandlingen. Når du har fået din sidste injektion af REKAMBYSS, vil den lille mængde rilpivirin, som er tilbage, ikke virke godt nok mod virussen, som derefter kan blive resistent. For at holde din hiv 1-infektion under kontrol og forhindre, at virussen bliver resistent, skal du starte på en anden hiv-behandling senest på det tidspunkt, hvor du skulle have haft din næste injektion af REKAMBYSS.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

De bivirkninger, der er indberettet i forbindelse med brug af REKAMBYSS sammen med injektion af cabotegravir, er anført nedenfor.

Meget almindelige bivirkninger (forekommer hos mindst 1 ud af 10 personer)

- hovedpine
- reaktioner på injektionsstedet – disse reaktioner er som regel lette til moderate og blev mindre hyppige med tiden. Symptomerne kan omfatte: smerter og ubehag, en hård masse eller knude
- varmekølelse/feber (*pyreksi*), som kan forekomme inden for en uge efter injektionen.

Almindelige bivirkninger (forekommer hos mindre end 1 ud af 10 personer)

- depression
- angst
- usædvanlige drømme
- problemer med at sove (*insomni*)
- svimmelhed
- kvalme
- opkastning
- mavesmerter (*abdominalsmarter*)
- tarmluft (*flatulens*)
- diarré
- udslæt
- muskelsmerter (*myalgi*)
- træthed

- kraftsløshed (*asteni*)
- almen utilpashed
- vægtstigning
- reaktioner på injektionsstedet – disse reaktioner er som regel lette til moderate og blev mindre hyppige med tiden. Symptomerne omfatter: rødme, kløe, hævelse, varmfølelse eller blå mærker (som kan omfatte misfarvning eller en blodansamling under huden).

Ikke almindelige bivirkninger (forekommer hos mindre end 1 ud af 100 personer)

- døsighed (*somnolens*)
- svimmelhed under eller efter en injektion. Dette kan medføre besvimelse.
- leverskade (tegnene kan omfatte gulfarvning af huden og det hvide i øjnene, appetitløshed, kløe, ømhed i maven, lys afføring eller usædvanligt mørk urin)
- ændringer i levertal i blodprøver (stigning i *transaminaser*)
- stigning i *bilirubin* (et stof, der dannes i leveren) i blodet
- reaktioner på injektionsstedet – disse reaktioner er som regel lette til moderate og blev mindre hyppige med tiden. Symptomerne omfatter: følelseløshed, mindre blødning, byld (ansamling af pus) eller infektion i huden (varme, hævelse eller rødme).

Andre bivirkninger

- kraftige mavesmerter på grund af betændelse i bugspytkirtlen (*pankreatitis*).

De følgende bivirkninger, som kan forekomme med rilpivirin i tabletform, kan også forekomme med REKAMBYSS som injektion:

Meget almindelige bivirkninger (forekommer hos mindst 1 ud af 10 personer)

- stigning i kolesterol og/eller pankreatisk amylase i blodet.

Almindelige bivirkninger (forekommer hos mindre end 1 ud af 10 personer)

- nedsat appetit
- søvnforstyrrelser
- nedtrykthed
- mavegener
- mundtørhed
- lavt antal hvide blodlegemer og/eller blodplader, nedsat hæmoglobin i blodet, stigning i triglycerider og/eller lipase i blodet.

Ikke almindelige bivirkninger (forekommer hos mindre end 1 ud af 100 personer)

- symptomer på betændelsestilstand eller infektion, f.eks. feber, kulderystelser, svedeture (*immunreaktiveringssyndrom, se afsnit 2 for at få nærmere oplysninger*).

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge eller apotekspersonalet. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V. Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på æsken efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Opbevares i køleskab (2 °C - 8 °C). Må ikke nedfryses.

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toiletet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

REKAMBYS indeholder:

- Aktivt stof: rilpivirin. Hvert 3 ml-hætteglas indeholder 900 mg rilpivirin.
- Øvrige indholdsstoffer: poloxamer 338, citronsyremonohydrat (E330), glukosemonohydrat, natriumdihydrogenphosphatmonohydrat, natriumhydroxid (E524) til justering af pH og sikring af isotonicitet, vand til injektionsvæsker.

Udseende og pakningsstørrelser

Depotinjektionsvæske, suspension. REKAMBYS leveres i et hætteglas af glas. Pakningen indeholder også 1 sprøjte, 1 hætteglasadapter og 1 kanyle.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

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

Fremstiller

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgien

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

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

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

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

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

VIIHVHIV 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

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

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside: <https://www.ema.europa.eu>.

Nedenstående oplysninger er kun til sundhedspersoner:

Brugsanvisning til REKAMBY 3 ml injektionsvæske:

Oversigt

En komplet dosis kræver to injektioner:

3 ml cabotegravir og 3 ml rilpivirin.

Cabotegravir og rilpivirin er suspensioner, som ikke kræver yderligere fortynding eller rekonstitution.

Klargøringstrinnene er de samme for begge lægemidler. Følg disse instruktioner nøje for at undgå lækage ved klargøring af injektionsvæske, suspension.

Cabotegravir og rilpivirin er kun til intramuskulær anvendelse. Begge injektioner skal administreres på forskellige steder i glutealområdet.

Bemærk: Ventroglutealområdet anbefales. Administrationsrækkefølgen er ikke vigtig.



Opbevaring

- Opbevares i køleskab ved 2 °C - 8 °C.

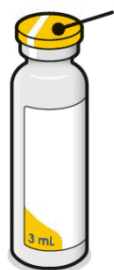
Må ikke nedfryses.

Pakningen indeholder

- 1 hætteglas med rilpivirin
- 1 hætteglasadapter
- 1 sprøjte
- 1 kanyle (23 gauge, 1½ tomme)

Vurder patientens kropsbygning og vælg ud fra en lægefaglig vurdering en passende kanylængde.

Hætteglas med rilpivirin

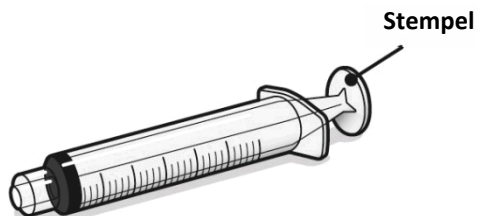


Hætteglassets låg
(Gummiprop under
hætten)

Hætteglasadapter



Sprøjte



Stempel

Kanyle

Kanylebeskyttelse



Kanylehætte

Du skal også bruge

- Ikke-sterile handsker
- 2 alkoholservietter
- 2 gazekompresser
- En egnet beholder til skarpe genstande



**1 pakning med 3 ml
cabotegravir**

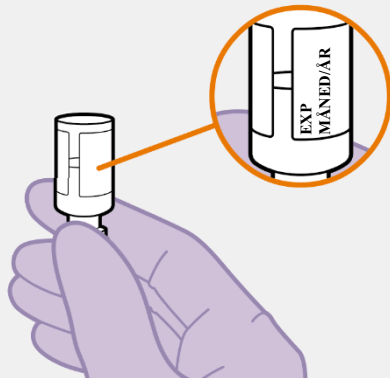


Find pakningen med cabotegravir frem, inden du går i gang.

Klargøring

1. Undersøg hætteglasset

Kontroller
udløbsdatoen
og lægemidlet

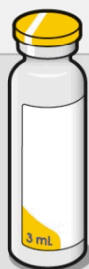


- Kontroller, at udløbsdatoen ikke er overskredet.
 - Inspicer hætteglassene med det samme. Brug ikke produktet, hvis du kan se fremmedlegemer.
- Brug **ikke** produktet, hvis udløbsdatoen er overskredet.

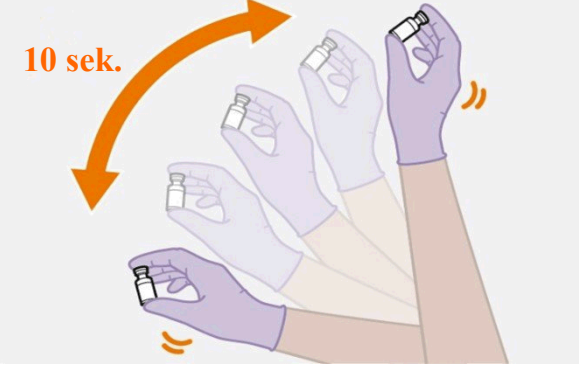
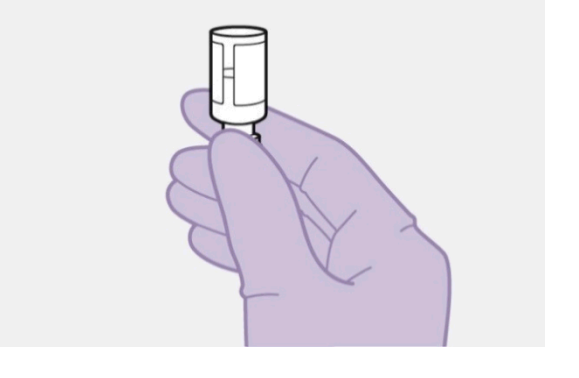
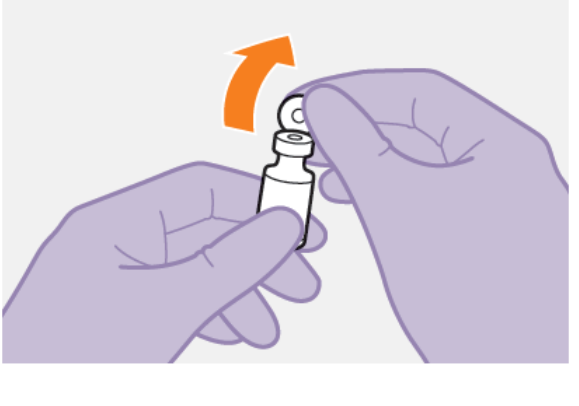
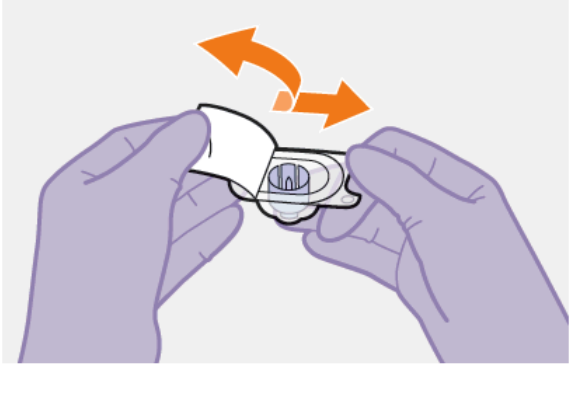
2. Vent 15 minutter

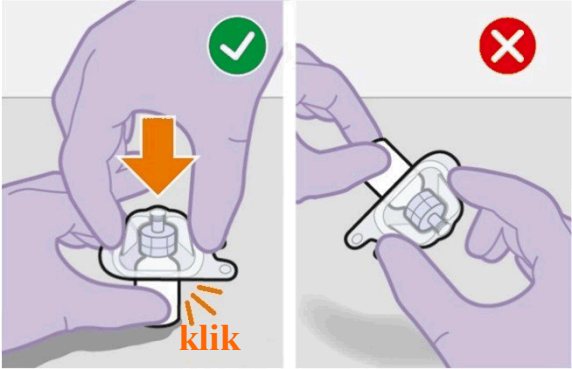
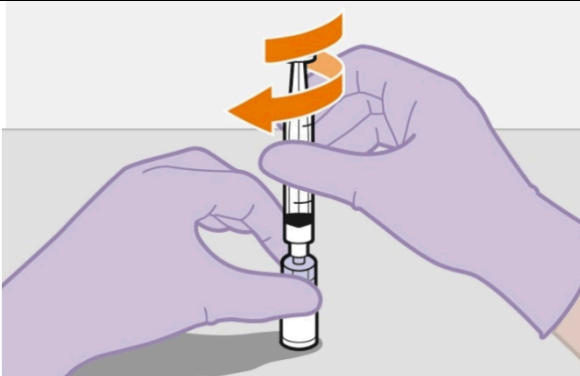


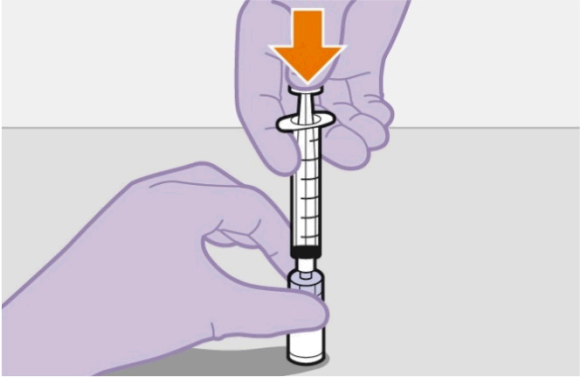
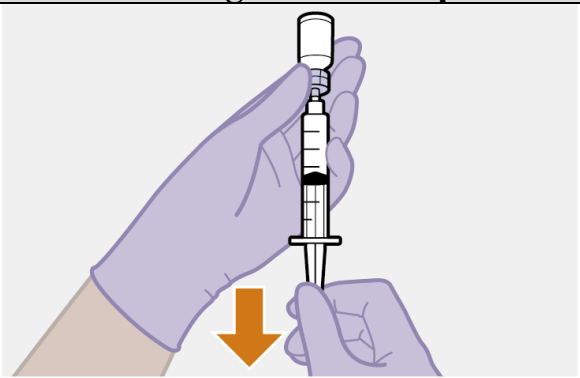
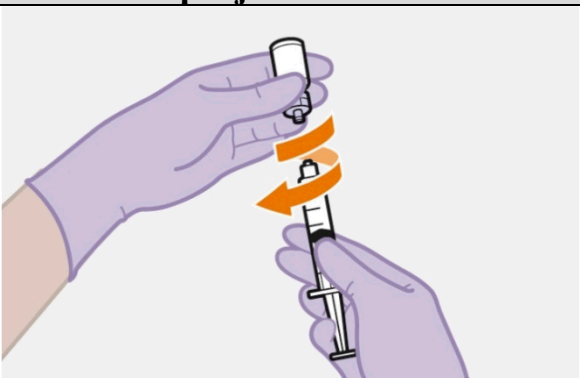
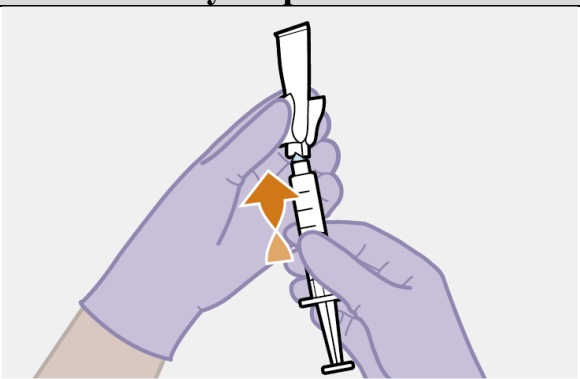
Vent 15 minutter



- Vent mindst 15 minutter, så lægemidlet opnår stuetemperatur, før du giver injektionen.

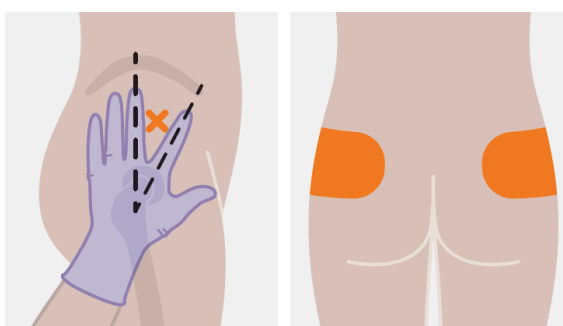
3. Ryst kraftigt	
	• Hold godt fat om hætteglasset, og ryst det kraftigt i 10 sekunder, som vist.
4. Inspicer suspensionen	
	• Vend hætteglasset på hovedet, og kontrollér den omrystede suspension. Den skal være ensartet. Hvis suspensionen ikke er ensartet, skal hætteglasset rystes igen. • Det er også normalt at se små luftbobler. Bemærk: Rækkefølgen af hætteglasklargøringen er ikke vigtig.
5. Tag hætteglassets låg af	
	• Tag hætteglassets låg af. • Aftør gummiproppen med en spritserviet. Lad ikke gummiproppen komme i berøring med noget, efter du har tørret den af.
6. Åbn pakningen med hætteglasadapteren	
	• Træk papirbagsiden af pakningen med hætteglasadapteren. Bemærk: Tag ikke adapteren ud af pakningen til næste trin. Adapteren falder ikke ud, når pakningen vendes på hovedet.

7. Sæt hætteglasadapteren på	
	• Placer hætteglasset på en plan overflade. • Tryk hætteglasadapteren lige ned på hætteglasset, som vist. • Hætteglasadapteren bør klikke sikkert på plads.
8. Løft pakningen af	
	• Løft pakningen af hætteglasadapteren, som vist.
9. Klargør sprøjten	
	• Tag sprøjten ud af pakningen. • Træk 1 ml luft ind i sprøjten. Det gør det lettere at trække væsken op senere.
10. Sæt sprøjten på	
	• Hold godt fast om hætteglasadapteren og hætteglasset, som vist. • Skru sprøjten godt fast på hætteglasadapteren.

11. Tryk stemplet ned	
	Tryk stemplet hele vejen ned for at trykke luften ind i hætteglasset.
12. Træk langsomt dosis op	
	Vend sprøjten og hætteglasset på hovedet, og træk langsomt så meget væske som muligt ind i sprøjten. Der kan være mere væske end dosismængden. Bemærk: Hold sprøjten lodret for at undgå lækage.
13. Skru sprøjten af	
	- Hold stemplet godt på plads som vist, for at undgå lækage. Der er normalt at føle et vist modtryk. - Hold hætteglasadapteren som vist, og skru sprøjten af. Bemærk: Kontroller, at suspensionen er ensartet og mælkehvid.
14. Sæt kanylen på	
	- Åbn kanyleemballagen delvist, så du har adgang til den nedeste del af kanylen. - Hold sprøjten lodret, og skru den godt fast på kanylen. - Fjern kanyleemballagen fra kanylen.

Injektion

15. Klargør injektionsstedet



Ventroglutealt

Dorsoglutealt

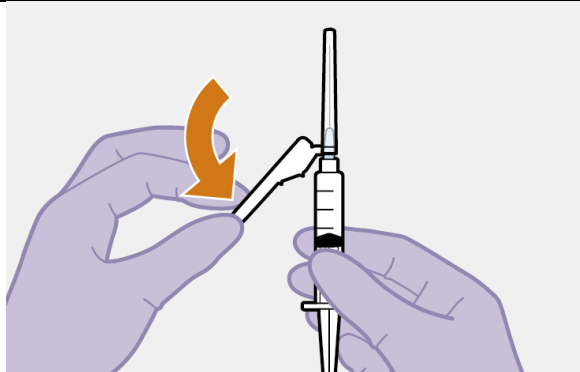
Injektionerne skal administreres i glutealområdet. Vælg mellem følgende områder til injektionen:

- Ventroglutealt (anbefalet)
- Dorsoglutealt (øvre ydre kvadrant)

Bemærk: Kun til intramuskulær anvendelse i glutealområdet.

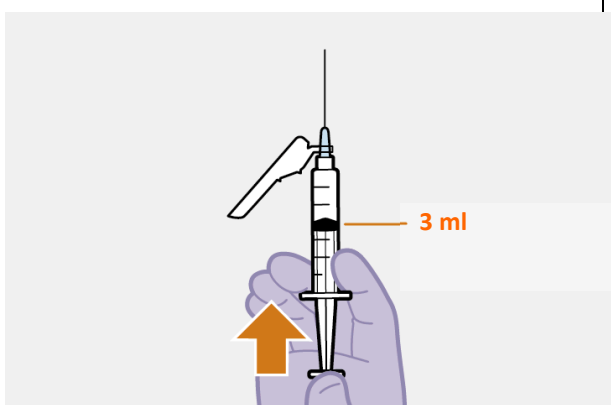
Må ikke gives som intravenøs injektion.

16. Tag hættten af



- Fold kanylebeskyttelsen væk fra kanylen.
- Træk hættten af kanylen.

17. Fjern overskydende væske



- Hold sprøjten med kanylen pegende opad. Tryk stemplet til 3 ml-dosen for at fjerne ekstra væske og eventuelle luftbobler.

Bemærk: Rens injektionsstedet med en alkoholserviet. Lad huden lufttørre, før du fortsætter.

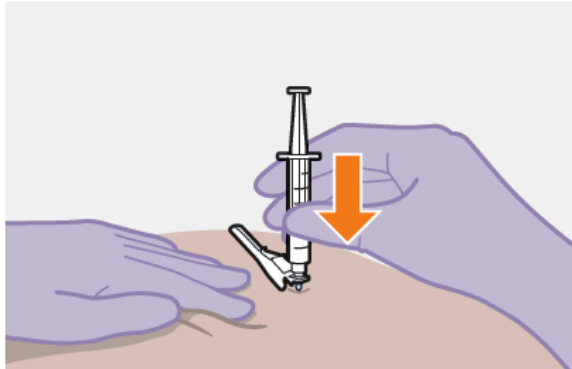
18. Stræk huden



Anvend z-sporings-injektionsteknik for at minimere lækage af lægemiddel fra injektionsstedet.

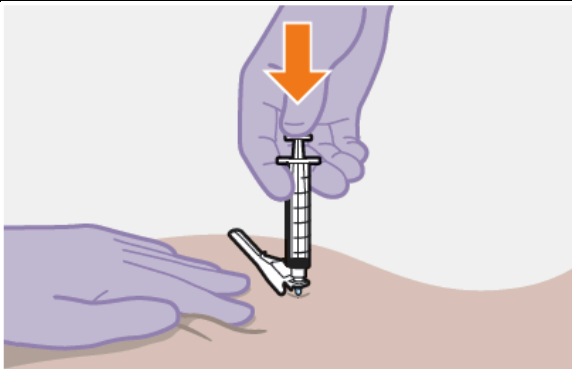
- Træk fast i huden som dækker injektionsstedet og forskyd den cirka 2,5 cm (1 tomme).
- Hold huden i denne position under injektionen.

19. Indfør kanylen



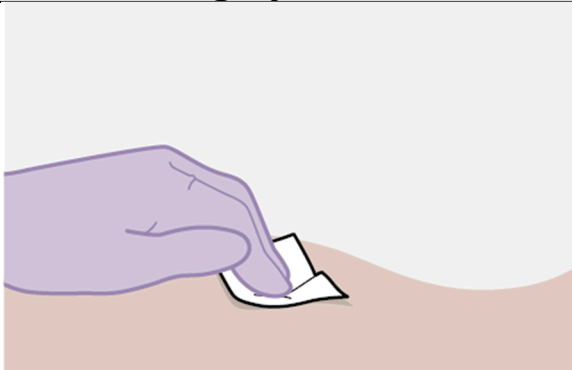
- Indfør kanylen i fuld dybde, eller dybt nok til at nå musklen.

20. Injicer dosis



- Bliv ved med at holde huden strakt, og tryk langsomt stemplet hele vejen ned.
- Sørg for, at sprøjten er tom.
- Træk kanylen ud, og slip straks huden.

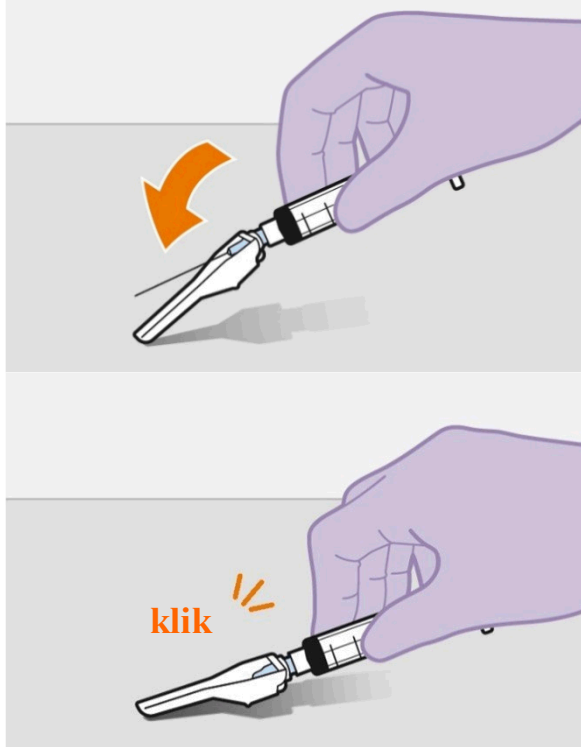
21. Undersøg injektionsstedet



- Læg tryk på injektionsstedet med et gazekompres.
- Der kan anvendes en lille bandage i tilfælde af blødning.

Du må ikke massere området.

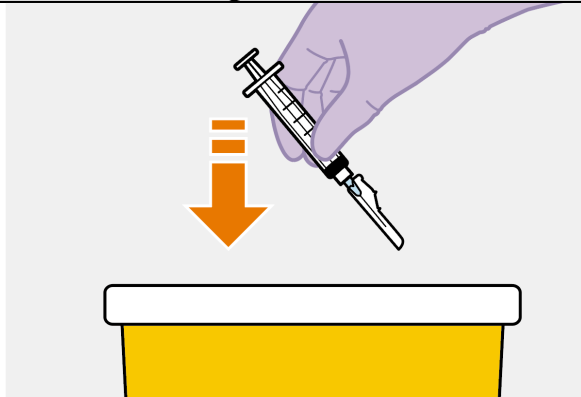
22. Gør kanylen sikker



- Fold kanylebeskyttelsen hen over kanylen.
- Læg forsigtigt tryk på ved at bruge en hård overflade til at låse kanylebeskyttelsen på plads.
- Der lyder et klik, når kanylebeskyttelsen låser sig fast.

Efter injektionen

23. Bortskaf på sikker vis



- Bortskaf anvendte kanyler, sprøjter, hætteglas og hætteglasadaptere i henhold til lokale sundheds- og sikkerhedskrav.

Gentag med det 2. lægemiddel



**Gentag alle
trinnene med det
2. lægemiddel**

Hvis du ikke har injiceret cabotegravir endnu, skal du følge den specifikke brugsanvisning til cabotegravir for klargøring og injektion af lægemidlet.

Spørgsmål og svar

1. Hvor længe kan lægemidlet efterlades uden for køleskabet?

Det er bedst at injicere lægemidlet, så snart det opnår stuetemperatur. Hætteglasset kan dog efterlades i æsken ved stuetemperatur (temperatur på højst 25 °C) i op til 6 timer; det må ikke sættes tilbage i køleskabet. Hvis hætteglasset ikke er blevet anvendt inden for 6 timer, skal det kasseres.

2. Hvor længe kan lægemidlet efterlades i sprøjten?

Det er bedst at injicere (stuetemperatur) lægemidlet hurtigst muligt efter optrækning. Lægemidlet kan dog efterlades i sprøjten i op til 2 timer inden injektion.

Hvis der går mere end 2 timer, skal lægemidlet, sprøjten og kanylen kasseres.

3. Hvorfor skal jeg injicere luft ind i hætteglasset?

Når du injicerer 1 ml luft ind i hætteglasset, er det nemmere at trække dosen op i sprøjten. Uden luften vil noget af væsken løbe tilbage i hætteglasset, så sprøjten ikke indeholder den tilsigtede mængde.

4. Har det betydning, i hvilken rækkefølge jeg giver lægemidlerne?

Nej, rækkefølgen er underordnet.

5. Kan hætteglasset opvarmes hurtigere til stuetemperatur?

Det er bedst at lade hætteglasset opnå stuetemperatur på naturlig vis. Du kan dog varme hætteglasset mellem hænderne, så det går hurtigere, men sørg for, at hætteglasset ikke når en temperatur over 25 °C. Brug ikke andre opvarmningsmetoder.

6. Hvorfor anbefales administration i det ventrogluteale område?

Administration i det ventrogluteale område (m. gluteus medius) anbefales, fordi der er god afstand til større nerver og blodkar. Administration i det dorsogluteale område (m. gluteus maximus) er tilladt, hvis sundhedspersonen foretrækker det. Injektionen må ikke administreres nogen andre steder.