

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teatada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.8.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

REKAMBYS 600 mg toimeainet prolungeeritult vabastav süstesuspensioon
REKAMBYS 900 mg toimeainet prolungeeritult vabastav süstesuspensioon

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

2 ml viaal

Üks viaal sisaldab 600 mg rilpiviriini (*rilpivirinum*).

3 ml viaal

Üks viaal sisaldab 900 mg rilpiviriini (*rilpivirinum*).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Toimeainet prolungeeritult vabastav süstesuspensioon
Valge kuni valkjas suspensioon.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

REKAMBYS kombinatsioonis süstitava kabotegraviiriga on näidustatud inimese 1. tüüpi immuunpuudulikkuse viiruse (HIV-1) infektsiooni raviks täiskasvanutel, kellel on stabiilse retroviirusvastase raviga saavutatud viroloogiline supressioon (HIV-1 RNA < 50 koopiat/ml), kellel ei ole praegu ega varem esinenud viirusresistentsust ja ei ole varem esinenud viroloogilise ravivastuse puudumist ükskõik millise mittenukleosiidse pöördtranskriptaasi inhibiitori või integraasi inhibiitori suhtes (vt lõigud 4.2, 4.4 ja 5.1).

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi peab määrama HIV-infektsiooni ravis kogenud arst. Iga süste peab tegema tervishoiutöötaja.

Enne ravi alustamist REKAMBYSega peab tervishoiutöötaja hoolikalt välja valima patsiendid, kellele sobib nõutav süstete skeem, ning nõustama patsiente annustamisviiside ajakavast kinnipidamise olulisuse osas, selleks et aidata säilitada viiruse supressiooni ning vähendada riski viiruse tagasilöögiks ja võimalikuks resistentsuse kujunemiseks, mis on seotud annuste vahelejäämisega.

Pärast ravi katkestamist REKAMBYSega ja kabotegraviiri süstete kombinatsiooniga on esmatähtis rakendada teist täielikult supresseerivat retroviirusvastast raviskeemi mitte hiljem kui üks kuu pärast viimast üks kord kuus tehtavat REKAMBYSega sütet või kaks kuud pärast viimast iga kahe kuu järel tehtavat REKAMBYSega sütet (vt lõik 4.4).

Soovitava annustamise kohta tuleb lugeda kabotegraviiri ravimiteabest.

Annustamine

REKAMBYSega võib ravi alustada kas pärast suukaudset sissejuhatavat perioodi või ilma selleta (alustades kohe süstetega).

Tervishoiutöötaja ja patsient võivad enne REKAMBYSega süstete alustamist otsustada kasutada suukaudset sissejuhatavat perioodi rilpiviriini tablettidega, et hinnata taluvust (vt tabel 1), või jätkata kohe ravi REKAMBYSega (vt tabelid 2 ja 3, annustamissoovitused vastavalt üks kord kuus ja iga 2 kuu järel).

Suukaudne sissejuhatav periood

Kui enne ravi alustamist REKAMBYSega kasutatakse suukaudset sissejuhatavat perioodi, peab patsient ligikaudu 1 kuu (vähemalt 28 päeva) jooksul olema võtnud suu kaudu rilpiviriini tablette koos kabotegraviiri tablettidega, et saaks hinnata rilpiviriini ja kabotegraviiri taluvust. Võtta tuleb üks 25 mg rilpiviriini tablett koos toiduga ja üks 30 mg kabotegraviiri tablett üks kord ööpäevas (vt tabel 1).

Tabel 1 Suukaudse sissejuhatava perioodiga raviskeem täiskasvanutel

Ravim	Suukaudne sissejuhatav periood
	Ühe kuu (vähemalt 28 päeva) jooksul, seejärel süstete alustamine ^a
Rilpiviriin	25 mg üks kord ööpäevas koos toiduga
Kabotegraviir	30 mg üks kord ööpäevas

^a vt tabelist 2 annustamiskeemi üks kord kuus ja tabelist 3 annustamiskeemi iga 2 kuu järel.

Annustamine üks kord kuus

Alustussüste (900 mg, vastab 3 ml-le)

Rilpiviriini alustussüste soovitatav annus täiskasvanutel on 900 mg, mis manustatakse ühekordse intramuskulaarse süstena käimasoleva retroviirusvastase ravi või suukaudse sissejuhatava perioodi viimasel päeval.

Süstete jätkamine (600 mg, vastab 2 ml-le)

Pärast alustussüste on rilpiviriini süstete jätkamiseks soovitatav annus täiskasvanutel 600 mg intramuskulaarse süstena üks kord kuus. Patsiendid võivad saada süsteid ajavahemikus kuni 7 päeva enne või pärast üks kord kuus süstimise ajakavas kokkulepitud kuupäeva.

Tabel 2 Intramuskulaarsete süstete soovitatav annustamiskeem täiskasvanud patsientidel manustamisega üks kord kuus

Ravimpreparaat	Süstete alustamine	Süstete jätkamine
	Teha alustussüste kas käimasoleva retroviirusvastase ravi või suukaudse sissejuhatava perioodi (kui seda kasutatakse) viimasel päeval	Üks kuu pärast alustussüste ja seejärel üks kord kuus
Rilpiviriin	900 mg	600 mg
Kabotegraviir	600 mg	400 mg

Annustamine iga kahe kuu järel

Alustussüstet – ühekuulise vahega (900 mg, vastab 3 ml-le)

Rilpiviriini alustussüste soovitatav annus täiskasvanutel on 900 mg, mis manustatakse ühekordse intramuskulaarse süstena käimasoleva retroviirusvastase ravi või suukaudse sissejuhatava perioodi viimasel päeval.

Ühe kuu pärast tuleb teha teine 900 mg intramuskulaarne süste. Patsientidele võib teha teise 900 mg süste ajavahemikus kuni 7 päeva enne või pärast ajakavas kokkulepitud annustamiskuupäeva.

Süstete jätkamine – kahekuuliste vahedega (900 mg, vastab 3 ml-le)

Pärast alustussüsteid on rilpiviriini süstete jätkamiseks soovitatav annus täiskasvanutel 900 mg ühekordse intramuskulaarse süstena, mis tehakse iga kahe kuu järel. Patsiendid võivad saada süsteid ajavahemikus kuni 7 päeva enne või pärast iga kahe kuu järel toimuva süstimise ajakavas kokku lepitud kuupäeva.

Tabel 3 Intramuskulaarsete süstete soovitatav annustamisskeem täiskasvanud patsientidel manustamisega iga 2 kuu järel

Ravimpreparaat	Süstete alustamine	Süstete jätkamine
	Teha alustussüste kas käimasoleva retroviirusvastase ravi või suukaudse sissejuhatava perioodi (kui seda kasutatakse) viimasel päeval. Ühe kuu pärast tuleb manustada teine alustussüste.	Kaks kuud pärast viimast alustussüstet ja seejärel iga 2 kuu järel
Rilpiviriin	900 mg	900 mg
Kabotegraviir	600 mg	600 mg

Annustamissoovitused üleminekul üks kord kuus tehtavatelt süstetelt iga kahe kuu järel tehtavatele süstetele

Patsiendid, kes viiakse üle üks kord kuus tehtavate jätkusüstete skeemilt iga kahe kuu järel tehtavate jätkusüstete skeemile, peavad saama ühekordselt 900 mg REKAMBYSe intramuskulaarse süste üks kuu pärast viimast 600 mg REKAMBYSe jätkusüste annust ja seejärel 900 mg iga kahe kuu järel.

Annustamissoovitused üleminekul iga kahe kuu järel tehtavatelt süstetelt üks kord kuus tehtavatele süstetele

Patsiendid, kes viiakse üle iga kahe kuu järel tehtavate jätkusüstete skeemilt üks kord kuus tehtavate jätkusüstete skeemile, peavad saama ühekordselt 600 mg REKAMBYSe intramuskulaarse süste kaks kuud pärast viimast 900 mg REKAMBYSe jätkusüste annust ja seejärel 600 mg üks kord kuus.

Vahelejäänud annused

Patsiente, kellel jääb süstevisiidil käimata, tuleb kliiniliselt uuesti hinnata, et veenduda, kas ravi taasalustamine on sobiv. Annustamissoovitused pärast süste vahelejäämist: vt tabelid 4 ja 5.

Vahele jäi üks kord kuus tehtav süste (suukaudne annustamine kuni kahe järjestikuse kuu süstete asendamiseks)

Kui patsient plaanib kavakohase süste edasi lükata rohkem kui 7 päeva võrra, võib kuni kahe järjestikuse igakuise süste visiitide asendamiseks kasutada igapäevast suukaudset ravi (üks [25 mg] rilpiviriini tablett ja üks [30 mg] kabotegraviiri tablett). Olemas on piiratud andmed suukaudse üleminekuravi kohta teise täielikult supresseeriva retroviirusvastase (peamiselt integraasi inhibiitori põhise) ravi korral, vt lõik 5.1.

Esimene suukaudse ravi annus tuleb võtta üks kuu (\pm 7 päeva) pärast REKAMBYSe ja kabotegraviiri viimaste annuste süstimist. Süstetega tuleb jätkata viimasel suukaudse annuse võtmise päeval, nagu on soovitatud tabelis 4.

Juhul kui on vajalik katta kahest kuust pikem aeg, st vahele jäävad rohkem kui kahe kuu süsted, tuleb alustada alternatiivse suukaudse raviskeemiga üks kuu (\pm 7 päeva) pärast REKAMBYSe viimast süstet.

Tabel 4 REKAMBYSe annustamissoovitused pärast süstete vahelejäämist või suukaudset ravi patsientidele, kes saavad süsteid üks kord kuus

Viimasest süstest möödunud aeg	Soovitused
\leq 2 kuud:	Jätkata 600 mg süstetega üks kord kuus skeemi järgi niipea kui võimalik.
$>$ 2 kuud:	Taasalustada ravi 900 mg annusega ning seejärel jätkata 600 mg üks kord kuus skeemi järgi.

Vahele jäi iga kahe kuu järel tehtav süste (ühe iga kahe kuu järel tehtava süste asendamine suukaudse annustamisega)

Kui patsient plaanib kavakohase süste visiidi edasi lükata rohkem kui 7 päeva võrra, võib ühe „iga kahe kuu järel“ süste visiidi asendamiseks kasutada igapäevast suukaudset ravi (üks rilpiviriini [25 mg] tablett ja üks kabotegraviiri [30 mg] tablett). Olemas on piiratud andmed suukaudse üleminekuravi kohta teise täielikult supresseeriva retroviirusvastase (peamiselt integraasi inhibiitori põhise) ravi korral, vt lõik 5.1.

Esimene suukaudse ravi annus tuleb võtta ligikaudu kaks kuud (\pm 7 päeva) pärast REKAMBYSe ja kabotegraviiri viimaste annuste süstimist. Süstete manustamine tuleb taastada viimase suukaudse annuse võtmise päeval, nagu on soovitatud tabelis 5.

Juhul kui on vajalik katta kahest kuust pikem aeg, st vahele jääb rohkem kui üks „iga kahe kuu järel“ manustatavat süstet, tuleb alustada alternatiivse suukaudse raviskeemiga kaks kuud (\pm 7 päeva) pärast REKAMBYSe viimast süstet.

Tabel 5 REKAMBYSe annustamissoovitused pärast süstete vahelejäämist või suukaudset ravi patsientidele, kes saavad süsteid iga kahe kuu järel

Vahelejäänud süstimise visiit	Viimasest süstest möödunud aeg	Soovitused (kõik süsted on 3 ml)
2. süste	\leq 2 kuud	Jätkata 900 mg süstega niipea kui võimalik ja jätkata süsteid iga kahe kuu järel skeemi järgi.
	> 2 kuud	Taasalustada ravi 900 mg annusega, millele järgneb ühe kuu järel teine 900 mg alustussüste. Seejärel jätkata süsteid iga kahe kuu järel skeemi järgi.
3. süste või hilisem	\leq 3 kuud	Jätkata 900 mg süstetega niipea kui võimalik ja jätkata süsteid iga kahe kuu järel skeemi järgi.
	> 3 kuud	Taasalustada ravi 900 mg annusega, millele järgneb teine 900 mg alustussüste ühe kuu järel. Seejärel jätkata süsteid iga kahe kuu järel skeemi järgi.

Patsientide erirühmad

Eakad

REKAMBYSe kasutamise kohta > 65-aastastel patsientidel on vähe teavet. Vanematel patsientidel ei ole vaja REKAMBYSe annust kohandada (vt lõigud 5.1 ja 5.2).

Neerukahjustus

Kerge või mõõduka neerukahjustusega patsientidel ei ole vaja annust kohandada. Raske neerukahjustusega või lõppfaasis neeruhaigusega patsientidel tohib REKAMBYSe kombinatsiooni tugeva CYP3A inhibiitoriga kasutada üksnes juhul kui kasu kaalub üles riski. III faasi uuringutesse ei kaasatud isikuid hinnangulise kreatiniini kliirensiga < 50 ml/min/1,73 m². Puuduvad andmed dialüüsi saavate isikute kohta, kuid selles populatsioonis ei ole farmakokineetika muutusi oodata (vt lõik 5.2).

Maksakahjustus

Kerge või mõõduka maksakahjustusega (Child-Pugh' klass A või B) patsientidel ei ole vaja annust kohandada, kuid mõõduka maksakahjustusega patsientide puhul on soovitatav ettevaatus. Puuduvad andmed raske maksakahjustusega (Child-Pugh' klass C) patsientide kohta; seetõttu ei ole REKAMBYSe kasutamine neil patsientidel soovitatav (vt lõik 5.2).

Lapsed

REKAMBYSe ohutus ja efektiivsus lastel ja noorukitel vanuses < 18 aastat ei ole tõestatud. Andmed puuduvad.

Manustamisviis

Intramuskulaarne.

Rakendada ettevaatust, et vältida REKAMBYSe tahtmatut süstimist veresoonde. Suspensiooni peab süstima aeglaselt (vt lõik 4.4).

Enne manustamist peab REKAMBYSe vial olema soojenenud toatemperatuurini.

REKAMBYSt peab manustama tervishoiutöötaja. Juhiseid ravimi manustamiseks lugege pakendi infolehest lõigus „Kasutusjuhend“:

REKAMBYSt tuleb alati manustada koos süstitava kabotegraviiriga. REKAMBYSe ja kabotegraviiri süsted tuleb teha kumbki erinevasse tuharal asuvasse süstekohta sama visiidi jooksul. Süstete järjekord ei ole tähtis.

REKAMBYSe manustamisel peab tervishoiutöötaja võtma arvesse patsiendi kehamassi indeksit (KMI), et valida õige pikkusega nõel, tagamaks et nõela pikkus on piisav tuharalihasesse jõudmiseks. Pakendis on 1 süstlanõel (vt lõik 6.5).

Viaali tuleb hoida kindlalt käes ja loksutada jõuliselt 10 sekundi jooksul. Vial tuleb pöörata tagurpidi ja kontrollida, kas suspensioon on korralikult segunenud. See peab välja nägema ühtlane. Kui suspensioon ei ole veel ühtlase välimusega, tuleb vial uuesti loksutada. Väikeste õhumullide nägemine on normaalne.

Süstet tuleb teha tuhara eesmise (keskmine tuharalihas, soovitatav) või tagumisse (suur tuharalihas) süstekohta.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes suhtes.

REKAMBYSt ei tohi manustada koos järgmiste ravimpreparaatidega, sest rilpiviriini plasmakontsentratsioon võib märkimisväärselt väheneda (CYP3A ensüümi indutseerimise tõttu), mis võib põhjustada REKAMBYSe ravitoime kadumise (vt lõik 4.5):

- antikongulsandid karbamasepiin, okskarbasepiin, fenobarbitaal, fenütoiin;
- seenevastased ained rifabutiin, rifampitsiin, rifapentiin;
- süsteemne glükokortikosteroid deksametasoon, välja arvatud ravi üksikannusega;
- naistepuna ürt (*Hypericum perforatum*).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Risk resistentsuse tekkeks pärast ravi katkestamist

Minimeerimaks viirusresistentsuse tekkimise riski, on hädavajalik rakendada alternatiivset, täielikku supressiooni tagavat retroviirusvastast raviskeemi mitte hiljem kui 1 kuu pärast REKAMBYSe süstimist üks kord kuus või kaks kuud pärast REKAMBYSe süstimist iga kahe kuu järel.

Kui kahtlustatakse viroloogilise ravivastuse puudumist, tuleb niipea kui võimalik alustada ravi alternatiivse raviskeemiga.

Süstitava rilpiviriiniga saavutatav kauakestev toime

Rilpiviriini jääkkontsentratsioonid võivad jääda patsiendi süsteemsesse ringesse püsima pikemaks ajaks (mõnel patsiendil kuni 4 aastaks). Sellega tuleb arvestada REKAMBYSega ravi lõpetamisel (vt lõigud 4.5, 4.6, 4.7, 4.9).

Ravieelsed tegurid, mis on seotud virooloogilise ravivastuse puudumisega

Enne raviskeemiga alustamist tuleb arvestada mitme muutujaga analüüsides täheldatud asjaoluga, et kombinatsioon vähemalt 2 järgmisest ravieelsest tegurist võib olla seotud virooloogilise ravivastuse puudumise suurema riskiga: dokumenteeritud rilpiviriini resistentsuse mutatsioonid, HIV-1 alatüüp A6/A1 või $KMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$. Olemasolevad andmed näitavad, et virooloogilist ebaõnnestumist esineb sagedamini, kui need patsiendid saavad ravi iga kahe kuu järel toimuva annustamise skeemi järgi võrreldes igakuise annustamisskeemiga. Patsientide puhul, kelle kohta puudub täielik ravianamnees või see on ebaselge ja puuduvad ravieelsed resistentsuse uuringud, on põhjendatud ettevaatus, kui riskiteguritest esineb kas $KMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$ või HIV-1 alatüüp A6/A1 (vt lõik 5.1).

Süstejärgsed reaktsioonid

Juhuslik intravenoosne manustamine võib põhjustada kõrvaltoimeid, mis tulenevad ajutistest suurtest plasmakontsentratsioonidest. Kliinilistes uuringutes teatati tõsistest süstejärgsetest reaktsioonidest minutite jooksul pärast rilpiviriini süstimist. Nende nähtude hulka kuulusid sellised sümptomid, nagu düspnoe, bronhospasm, agiteeritus, kõhukrambid, lööve/nõgeslööve, pearinglus, õhetus, higistamine, suu tuimus, vererõhu muutused ja valu (nt seljas ja rinnus). Need kõrvaltoimed esinesid väga harva ja hakkasid taanduma minutite jooksul pärast süstimist. Mõned patsiendid said sümptomeid leevendavat ravi raviarsti valikul.

REKAMBYSe ettevalmistamisel ja manustamisel järgige hoolikalt kasutusjuhendit (vt lõik 4.2). Pärast süstet jälgige patsiente lühiajaliselt (ligikaudu 10 minutit). Kui patsiendil tekib süstejärgne reaktsioon, tuleb teda jälgida ja ravida vastavalt kliinilisele näidustusele.

Kardiovaskulaarne

REKAMBYSt tuleb kasutada ettevaatusega, kui seda manustatakse koos ravimpreparaadiga, millel on teadaolev risk *Torsade de Pointes*'i tekkeks. Supraterapeutilistes annustes (75 ja 300 mg üks kord ööpäevas) on suukaudset rilpiviriini seostatud QTc intervalli pikenemisega elektrokardiogrammil (EKG) (vt lõigud 4.5, 4.8 ja 5.2). Suukaudse rilpiviriini soovitatavat annust 25 mg üks kord ööpäevas ei ole seostatud kliiniliselt olulise toimega QTc intervallile. Rilpiviriini plasmakontsentratsioonid pärast REKAMBYSe süsteid on võrreldavad rilpiviriini suukaudse ravi ajal esinevatega.

Kaasuv HBV/HCV infektsioon

REKAMBYSe uuringutest jäeti välja kaasuva B-hepatiidi infektsiooniga patsiendid. Kaasuva B-hepatiidi infektsiooniga patsientidel ei ole soovitatav REKAMBYSega ravi alustada. Kaasuva B-hepatiidi infektsiooniga patsientidel, kes said suukaudset rilpiviriini, oli maksaensüümide aktiivsuse tõusu esinemissagedus suurem kui suukaudset rilpiviriini saanud patsientidel, kellel ei olnud kaasuvat B-hepatiidi infektsiooni. Arstid peavad HIV infektsiooni ravi kohta kaasuva B-hepatiidi infektsiooniga patsientidel lugema kehtivast ravijuhendist.

Kaasuva C-hepatiidi infektsiooniga patsientide kohta on vähe andmeid. Kaasuva C-hepatiidi infektsiooniga patsientidel, kes said suukaudset rilpiviriini, oli maksaensüümide aktiivsuse tõusu esinemissagedus suurem kui suukaudset ravi saanud patsientidel, kellel ei olnud kaasuvat C-hepatiidi infektsiooni. Suukaudse ja süstitava rilpiviriini farmakokineetilised kontsentratsioonid kaasuva infektsiooniga patsientidel olid võrreldavad patsientidega, kellel ei olnud kaasuvat C-hepatiidi infektsiooni. Kaasuva C-hepatiidi infektsiooniga patsientidel on soovitatav jälgida maksafunktsiooni.

Koostoimed teiste ravimpreparaatidega

REKAMBYSt ei tohi manustada koos teiste retroviirusvastaste ravimitega, välja arvatud süstitav kabotegraviir HIV-1 infektsiooni raviks (vt lõik 4.5).

Rasedus

REKAMBYSe kohta rasedatel on vähe andmeid. REKAMBYSt ei ole raseduse ajal soovitatav kasutada, välja arvatud juhul kui oodatav kasu kaalub üles võimaliku riski. Raseduse ajal üks kord ööpäevas 25 mg rilpiviriini suukaudsel manustamisel täheldati madalamat rilpiviriini ekspositsiooni. Suukaudse rilpiviriini III faasi uuringutes seostati madalamat rilpiviriini ekspositsiooni, mis on sarnane raseduse ajal esinevaga, viroloogilise ravivastuse puudumise suurenenud riskiga, mistõttu tuleb hoolikalt jälgida viiruskoormust. Alternatiivse võimalusena tuleb kaaluda üleminekut teisele retroviirusvastasele raviskeemile (vt lõigud 4.6, 5.1 ja 5.2).

Immuunsüsteemi reaktivatsioonisündroom

Raske immuunpuudulikkusega HIV-infektsiooniga patsientidel võib retroviirusvastase kombineeritud ravi (*combination antiretroviral therapy*, CART) alustamisel tekkida põletikureaktsioon asümptomaatilistele või residuaalsetele oportunistlikele patogeenidele ja põhjustada tõsiseid kliinilisi seisundeid või sümptomite ägenemist. Tavaliselt on selliseid reaktsioone täheldatud CART alustamise esimeste nädalate või kuude jooksul. Asjakohasteks näideteks on tsütomegaloviirusretiniit, generaliseerunud ja/või fokaalsed mükobakteriaalsed infektsioonid ning *Pneumocystis jirovecii* kopsupõletik. Kõiki põletikusümptomeid tuleb hinnata ja vajadusel alustada ravi. Immuunsuse taastamise foonil on teatatud ka autoimmuunhäiretest (nt Gravesi tõbi ja autoimmuunne hepatiit), kuid kirjeldatud aeg nende häirete avaldumiseni on varieeruv ning need kõrvaltoimed võivad ilmneda mitmeid kuid pärast ravi alustamist.

Oportunistlikud infektsioonid

Patsientidele tuleb selgitada, et REKAMBYSt või mis tahes muu retroviirusvastane ravi ei ravi neid HIV-infektsioonist terveks ning neil võib jätkuvalt tekkida oportunistlikke infektsioone ja teisi HIV-infektsiooni tüsistusi. Seetõttu peavad patsiendid jääma selliste arstide hoolika kliinilise jälgimise alla, kes on pädevad nende HIV-iga kaasnevate haiguste ravis.

Abiained

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi süstes, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

REKAMBYSt kombinatsioonis süstitava kabotegraviiriga on tervikliku raviskeemina ette nähtud HIV-1 infektsiooni raviks ning neid ei tohi manustada koos teiste retroviirusvastaste HIV-1 ravimitega. Seetõttu ei ole lisatud teavet teiste retroviirusvastaste ravimitega esinevatest koostoimetest. Ravimite vaheliste koostoimete seisukohast puuduvad piirangud teiste retroviirusvastaste ravimpreparaatide kasutamisel pärast ravi lõpetamist REKAMBYSega.

Suukaudse sissejuhatava rilpiviriini ravi korral ja juhtudel, kui vahelejäädud annused asendatakse suukaudse rilpiviriini raviga, lugege ravimi koostoimete kohta suukaudse rilpiviriini tableti ravimi omaduste kokkuvõttest.

Rilpiviriini ekspositsiooni mõjutavad ravimid

Rilpiviriin metaboliseerub peamiselt tsütokroom P450 (CYP)3A kaudu. Ravimpreparaadid, mis indutseerivad või inhibeerivad CYP3A-d, võivad seega mõjutada rilpiviriini kliirensit (vt lõik 5.2). On täheldatud, et rilpiviriini manustamine koos ravimpreparaatidega, mis indutseerivad CYP3A-d, vähendab rilpiviriini plasmakontsentratsioone ning võib seega rilpiviriini ravitoimet vähendada. On täheldatud, et rilpiviriini manustamine koos ravimpreparaatidega, mis inhibeerivad CYP3A-d, suurendab rilpiviriini plasmakontsentratsioone.

Suukaudse rilpiviriini kasutamisel on prootonpumba inhibiitorid vastunäidustatud (vt rilpiviriini tableti ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.3).

Ravimid, mida mõjutab rilpiviriini manustamine

Rilpiviriin ei oma tõenäoliselt kliiniliselt olulist toimet CYP ensüümide kaudu metaboliseeruvate ravimpreparaatide ekspositsioonile.

Rilpiviriin inhibeerib *in vitro* P-glükoproteiini (IC₅₀ on 9,2 µM). Kliinilises uuringus ei mõjutanud suukaudne rilpiviriin (25 mg üks kord ööpäevas) oluliselt digoksiini farmakokineetikat.

Rilpiviriin on *in vitro* transporteri MATE-2K inhibiitor IC₅₀ väärtusega < 2,7 nM. Selle leiu kliiniline tähendus ei ole praegu selge.

Koostoimete tabel

Tabelis 6 on loetletud rilpiviriini valitud teadaolevad ning teoreetiliselt võimalikud koostoimed samaaegselt manustatud ravimpreparaatidega suukaudse rilpiviriiniga läbi viidud uuringute alusel ning võimalikud ravimite vahelised koostoimed, mis võivad tekkida (suurenemine on tähistatud „↑“, vähenemine „↓“, muutuseta „↔“, ei ole kohaldatav „NA“, usaldusintervall „CI“).

Tabel 6 Koostoimed ja annuse soovitusid manustamisel koos teiste ravimitega

Ravimid ravivaldkonna alusel	Koostoime Geomeetrilise keskmise muutus (%) ^Ω	Soovitusid koosmanustamise kohta
VIIRUSVASTASED RAVIMID		
Kabotegraviir	kabotegraviiri AUC ↔ kabotegraviiri C _{min} ↔ kabotegraviiri C _{max} ↔ rilpiviriini AUC ↔ rilpiviriini C _{min} ↓ 8% rilpiviriini C _{max} ↔	Annuse kohandamine ei ole vajalik.
Ribaviriin	Ei ole uuritud. Kliiniliselt olulisi ravimite vahelisi koostoimeid ei ole oodata.	Annuse kohandamine ei ole vajalik.
ANTI-KONVULSANDID		
Karbamasepiin Okskarbamepiin Fenobarbitaal Fenütoiin	Ei ole uuritud. Eeldatakse rilpiviriini plasmakontsentratsiooni olulist vähenemist. (CYP3A ensüümide indutseerimine)	Rilpiviriini ei tohi kasutada kombinatsioonis nende antikonvulsantidega, sest samaaegne manustamine võib põhjustada rilpiviriini ravitoime kadumist (vt lõik 4.3).
ASOOLI TÜÜPI SEENEVASTASED RAVIMID		
Ketokonasool* [#] 400 mg üks kord ööpäevas	ketokonasooli AUC ↓ 24% ketokonasooli C _{min} ↓ 66% Ketokonasooli C _{max} ↔ (CYP3A indutseerimine suure rilpiviriini annuse tõttu uuringus) rilpiviriini AUC ↑ 49% rilpiviriini C _{min} ↑ 76% rilpiviriini C _{max} ↑ 30% (CYP3A ensüümide inhibeerimine)	Annuse kohandamine ei ole vajalik.
Flukonasool Itrakonasool Posakonasool Vorikonasool	Ei ole uuritud. REKAMBYSe samaaegne kasutamine koos asooli rühma seenevastaste ravimitega võib põhjustada rilpiviriini plasmakontsentratsiooni suurenemist. (CYP3A ensüümide inhibeerimine)	Annuse kohandamine ei ole vajalik.

MÜKOBAKTERIVASTASED RAVIMID		
Rifabutiin*# 300 mg üks kord ööpäevas	rifabutiini AUC ↔ rifabutiini C _{min} ↔ rifabutiini C _{max} ↔ 25- <i>O</i> -desatsetüül-rifabutiini AUC ↔ 25- <i>O</i> -desatsetüül-rifabutiini C _{min} ↔ 25- <i>O</i> -desatsetüül-rifabutiini C _{max} ↔	REKAMBYSt ei tohi kasutada kombinatsioonis rifabutiiniga, sest spetsiifilisi annustamissoovitusi ei ole. Samaaegne manustamine põhjustab tõenäoliselt rilpiviriini ravitoime kadumist (vt lõik 4.3).
300 mg üks kord ööpäevas (+ 25 mg rilpiviriini üks kord ööpäevas)	rilpiviriini AUC ↓ 42% rilpiviriini C _{min} ↓ 48% rilpiviriini C _{max} ↓ 31%	
300 mg üks kord ööpäevas (+ 50 mg rilpiviriini üks kord ööpäevas)	rilpiviriini AUC ↑ 16%* rilpiviriini C _{min} ↔* rilpiviriini C _{max} ↑ 43%*	
	*võrreldes üks kord ööpäevas eraldi manustatava 25 mg rilpiviriiniga (CYP3A ensüümide indutseerimine)	
Rifampitsiin*# 600 mg üks kord ööpäevas	rifampitsiini AUC ↔ rifampitsiini C _{min} NA rifampitsiini C _{max} ↔ 25-desatsetüül-rifampitsiini AUC ↓ 9% 25-desatsetüül-rifampitsiini C _{min} NA 25-desatsetüül-rifampitsiini C _{max} ↔ rilpiviriini AUC ↓ 80% rilpiviriini C _{min} ↓ 89% rilpiviriini C _{max} ↓ 69%	Rilpiviriini ei tohi kasutada kombinatsioonis rifampitsiiniga, sest samaaegne manustamine võib tõenäoliselt põhjustada rilpiviriini ravitoime kadumist (vt lõik 4.3).
	(CYP3A ensüümide indutseerimine)	
Rifapentiin	Ei ole uuritud. Eeldatakse rilpiviriini plasmakontsentratsiooni olulist vähenemist. (CYP3A ensüümide indutseerimine)	Rilpiviriini ei tohi kasutada kombinatsioonis rifapentiiniga, sest samaaegne manustamine võib tõenäoliselt põhjustada rilpiviriini ravitoime kadumist (vt lõik 4.3).
MAKROLIIDANTIBIOOTIKUMID		
Klaritromütsiin Erütromütsiin	Ei ole uuritud. Eeldatakse rilpiviriini ekspositsiooni suurenemist. (CYP3A ensüümide inhibeerimine)	Võimalusel tuleb kaaluda sobivate alternatiivide, nagu asitromütsiini, kasutamist.
GLÜKOKORTIKOSTEROIDID VÕI KORTIKOSTEROIDID		
Deksametasoon (süsteemne, välja arvatud üksikannustena kasutamine)	Ei ole uuritud. Eeldatakse rilpiviriini plasmakontsentratsiooni annusest sõltuvat vähenemist. (CYP3A ensüümide indutseerimine)	Rilpiviriini ei tohi kasutada kombinatsioonis süsteemselt manustatava deksametasooniga (v.a üksikannusena), sest samaaegne manustamine võib põhjustada rilpiviriini ravitoime kadumist (vt lõik 4.3). Kaaluda tuleb alternatiivsete ravimite kasutamist, eeskätt pikaajalise ravi puhul.
NARKOOTILISED ANALGEETIKUMID		
Metadoon* 60...100 mg üks kord ööpäevas, individuaalsete annustena	R(-) metadooni AUC ↓ 16% R(-) metadooni C _{min} ↓ 22% R(-) metadooni C _{max} ↓ 14% rilpiviriini AUC ↔* rilpiviriini C _{min} ↔* rilpiviriini C _{max} ↔* * põhineb ajaloolistel kontrollidel	Rilpiviriini manustamisel koos metadooniga ei ole annuseid vaja kohandada. Siiski soovitatakse kliinilist jälgimist, sest metadooni säilitusannuseid võib mõnedel patsientidel olla vajalik kohandada.

ANTIARÜTMIKUMID		
Digoksiin*	digoksiini AUC ↔ digoksiini C _{min} NA digoksiini C _{max} ↔	Annuse kohandamine ei ole vajalik.
SUHKURTÕVEVASTASED RAVIMID		
Metformiin*	metformiini AUC ↔ metformiini C _{min} NA metformiini C _{max} ↔	Annuse kohandamine ei ole vajalik.
TAIMSED PREPARAADID		
Naistepuna (<i>Hypericum perforatum</i>)	Ei ole uuritud. Eeldatakse rilpiviriini plasmakontsentratsiooni olulist vähenemist. (CYP3A ensüümide indutseerimine)	Rilpiviriini ei tohi kasutada kombinatsioonis naistepuna sisaldavate preparaatidega, sest samaaegne manustamine võib põhjustada rilpiviriini ravitoime kadumist (vt lõik 4.3).
ANALGEETIKUMID		
Parasetamool*# 500 mg ühekordse annusena	parasetamooli AUC ↔ parasetamooli C _{min} NA parasetamooli C _{max} ↔ rilpiviriini AUC ↔ rilpiviriini C _{min} ↑ 26% rilpiviriini C _{max} ↔	Annuse kohandamine ei ole vajalik.
SUUKAUDSED KONTRATSEPTIIVID		
Etüüülöstradiol* 0,035 g üks kord ööpäevas Noretindroon* 1 mg üks kord ööpäevas	etüüülöstradioli AUC ↔ etüüülöstradioli C _{min} ↔ etüüülöstradioli C _{max} ↑ 17% noretindrooni AUC ↔ noretindrooni C _{min} ↔ noretindrooni C _{max} ↔ rilpiviriini AUC ↔* rilpiviriini C _{min} ↔* rilpiviriini C _{max} ↔* * põhineb ajaloolistel kontrollidel	Annuse kohandamine ei ole vajalik.
HMG CO-A REDUKTAASI INHIBIITORID		
Atorvastatiin*# 40 mg üks kord ööpäevas	atorvastatiini AUC ↔ atorvastatiini C _{min} ↓ 15% atorvastatiini C _{max} ↑ 35% rilpiviriini AUC ↔ rilpiviriini C _{min} ↔ rilpiviriini C _{max} ↓ 9%	Annuse kohandamine ei ole vajalik.
FOSFODIESTERAASI TÜÜP 5 (PDE-5) INHIBIITORID		
Sildenafil*# 50 mg ühekordse annusena	sildenafili AUC ↔ sildenafili C _{min} NA sildenafili C _{max} ↔ rilpiviriini AUC ↔ rilpiviriini C _{min} ↔ rilpiviriini C _{max} ↔	Annuse kohandamine ei ole vajalik.
Vardenafiil Tadalafiil	Ei ole uuritud.	Annuse kohandamine ei ole vajalik.

Ω % suurenemine/vähenevamine põhineb ravimite vaheliste koostoimete uuringutel suukaudse rilpiviriiniga

* Koostoimeid rilpiviriini ja ravimpreparaadi vahel hinnati kliinilises uuringus. Kõik teised toodud ravimite vahelised koostoimed on ennustatavad.

See koostoimete uuring on läbi viidud suurema annusega kui rilpiviriini soovitatav annus, et hinnata maksimaalset toimet samal ajal manustatavale ravimile. Annustamissoovitus on kehtiv ka rilpiviriini soovitatava annuse korral (25 mg üks kord ööpäevas).

QT intervalli pikendavad ravimid

Suukaudset rilpiviriini soovitatavas annuses 25 mg üks kord ööpäevas ei seostata kliiniliselt olulise mõjuga QTc intervallile. Rilpiviriini kontsentratsioonid plasmas pärast REKAMBYSe süstimist soovitatavas annuses 600 mg üks kord kuus või 900 mg iga kahe kuu järel on võrreldavad nendega, mis saadakse suukaudse rilpiviriiniga annuses 25 mg üks kord ööpäevas. Tervete isikutega läbi viidud uuringus näidati, et suukaudse rilpiviriini supratherapeutilised annused (75 mg üks kord ööpäevas ja

300 mg üks kord ööpäevas) pikendasid QTc intervalli EKG-l (vt lõik 5.1). REKAMBYSt tuleb kasutada ettevaatusega, kui seda manustatakse koos ravimitega, mis teadaolevalt suurendavad *Torsade de Pointes*'i riski (vt lõik 4.4).

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

REKAMBYSe toime inimese rasedusele on teadmata.

Keskmine hulk rasedate kohta saadud andmeid (300 kuni 1000 raseda andmed) näitab, et suukaudne rilpiviriin ei põhjusta väärenguid ega avalda kahjulikku toimet lootele/vastsündinule.

Uuring 19 rasedal naisel, kes said ravi suukaudse rilpiviriiniga kombinatsioonis foonraviskeemiga raseduse teisel ja kolmandal trimestril ning sünnitusjärgsel perioodil, näitas, et suukaudse rilpiviriini ekspositsioonid olid raseduse ajal väiksemad; seetõttu tuleb hoolikalt jälgida viiruskoormust, kui REKAMBYSt kasutatakse raseduse ajal.

Loomkatsed ei näita kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3).

REKAMBYSt ei ole soovitatav kasutada raseduse ajal, välja arvatud juhul kui oodatav kasu kaalub üles võimaliku riski.

Tuleb kaaluda alternatiivset suukaudset raviskeemi vastavalt kehtivale ravijuhendile. Pärast REKAMBYSega ravi lõpetamist võib rilpiviriin mõnel patsiendil jääda süsteemsesse ringesse kuni 4 aastaks (vt lõik 4.4).

Imetamine

Loomkatsete alusel eeldatakse, et rilpiviriin eritub inimese rinnapiima, ehkki seda ei ole inimeste puhul kinnitatud. Mõnel patsiendil võib rilpiviriini esineda inimese rinnapiimas kuni 4 aastat pärast REKAMBYSega ravi lõpetamist.

Vältimaks HIV-i ülekandumist lapsele, soovatakse, et HIV-iga nakatunud naised ei imetaks lapsi.

Fertiilsus

Puuduvad andmed rilpiviriini toime kohta inimese fertiilsusele. Loomkatsetes ei täheldatud kliiniliselt olulisi toimeid fertiilsusele (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Patsiente tuleb informeerida sellest, et ravi ajal REKAMBYSega võib esineda väsimust, pearinglust ja unisust (vt lõik 4.8).

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimed üks kord kuus annustamise uuringutes olid süstekoha reaktsioonid (kuni 84%), peavalu (kuni 12%) ja pürektsia (10%).

Kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimed iga kahe kuu järel annustamisel olid süstekoha reaktsioonid (76%), peavalu (7%) ja pürektsia (7%).

Kõrvaltoimete kokkuvõtte tabelis

Kõrvaltoimed, millel tuvastati seos rilpiviriini ja/või kabotegraviiri kasutamisega, on loetletud organsüsteemi klassi ja esinemissageduse järgi (vt tabel 7). Esinemissagedused on määratletud kui väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$) ja aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$).

Tabel 7 Kõrvaltoimete kokkuvõtte tabelis¹

MedDRA organsüsteemi klass	Esinemissageduse kategooria	Kõrvaltoimed rilpiviriini + kabotegraviiri raviskeemi kasutamisel
Vere ja lümfisüsteemi häired	Sage	vähenenud vere valgeliblede arv ² , vähenenud hemoglobiin ² , vähenenud trombotsüütide arv ²
Immuunsüsteemi häired	Aeg-ajalt	immuunsüsteemi reaktivatsioonisündroom ²
Ainevahetus- ja toitumishäired	Väga sage	(paastu) üldkolesterooli sisalduse suurenemine ² , (paastu) LDL-kolesterooli sisalduse suurenemine ²
	Sage	söögiisu vähenemine ² , (paastu) triglütseriidide sisalduse suurenemine ²
Psühhiaatrilised häired	Sage	depressioon, ärevus, ebatavalised unenäod, unetus, unehäire ² , depressiivne meeleolu ²
Närvisüsteemi häired	Väga sage	peavalu
	Sage	pearinglus
	Aeg-ajalt	unisus, vasovagaalsed reaktsioonid (vastusena süstetele)
Seedetrakti häired	Väga sage	pankrease amülaasi aktiivsuse suurenemine ²
	Sage	iiveldus, oksendamine, kõhuvalu ³ , kõhupuhitus, kõhulahtisus, ebamugavustunne kõhus ² , suukuivus ² , lipaasi aktiivsuse suurenemine ²
Maksa ja sapiteede häired	Aeg-ajalt	maksatoksilisus
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Sage	lööve ⁴
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	Sage	müalgia
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Väga sage	süstekoha reaktsioonid (valu ja ebamugavus, sõlmeke, kõvastumine), pürekсия ⁵
	Sage	süstekoha reaktsioonid (turse, erütem, kihelus, verevalum, soojus, hematoom), väsimus, jõuetus, haigusetunne
	Aeg-ajalt	süstekoha reaktsioonid (tselluliit, abstsess, anesteesia, hemorraagia, värvuse muutus)
Uuringud	Sage	kehakaalu suurenemine
	Aeg-ajalt	transaminaaside aktiivsuse suurenemine, veres bilirubiini sisalduse suurenemine

¹ Tuvastatud kõrvaltoimete esinemissagedused põhinevad kõigil teatatud kõrvaltoimete esinemissagedustel ja ei piirdu nendega, mida peeti uurija poolt vähemalt võimalikult seotuks.

² Täiendavad kõrvaltoimed, mis esinesid suukaudse rilpiviriini kasutamisel teistes uuringutes.

³ Kõhuvalu hõlmab järgmist MedDRA eelisterminite rühma: kõhuvalu, ülakõhuvalu.

⁴ Lööve hõlmab järgmist MedDRA eelisterminite rühma: lööve, erütematoosne lööve, generaliseerunud lööve, makuloosne lööve, makulopapuloosne lööve, leetritele sarnanev lööve, papuloosne lööve, pruriitiline lööve.

⁵ Pürekсия hõlmab järgmist MedDRA eelisterminite rühma: pürekсия, kuumatunne, kehatemperatuuri tõus. Enamikest pürekсия juhtudest teatati ühe nädala jooksul pärast süsteid.

Uuringus FLAIR olid 96. nädala ja 124. nädala üldised ohutusprofiilid kooskõlas 48. nädalal täheldatuga, uusi ohutusalseid leide ei tuvastatud. Uuringu FLAIR jätkufaasis ei seostatud rilpiviriini pluss kabotegraviiri süstete skeemiga alustamist ilma sissejuhatava suukaudse perioodita (ravi alustati kohe süstetega) ühegi uue ohutusprobleemiga, millel oleks seos suukaudse sissejuhatava perioodi vahelejätmisega.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Paiksed süstekoha reaktsioonid

Kuni 1% isikutest katkestas ravi süstitava rilpiviriini ja süstitava kabotegraviiriga paiksete süstekoha reaktsioonide tõttu.

Süstekoha reaktsioonid olid üldiselt kerged (1. raskusaste, 70%...75% patsientidest) või mõõdukad (2. raskusaste, 27%...36%). 3...4%-l patsientidest esinesid rasked (3. raskusaste) paiksed süstekoha reaktsioonid. Paikse süstekoha reaktsiooni juhu kestuse mediaan oli 3 päeva. Paiksetest süstekoha reaktsioonidest teatatud patsientide osakaal vähenes aja jooksul.

Kehakaalu suurenemine

48. nädala läbilõikes oli III faasi uuringutes FLAIR ja ATLAS rilpiviriini pluss kabotegraviiri saanud patsientide kehakaalu tõusu mediaan 1,5 kg; patsientidel, kes jätkasid oma senist ravi retroviirusvastase raviskeemi (*current antiretroviral regimen*, CAR) rühmas, oli kehakaalu tõusu mediaan 1,0 kg (koondanalüüs).

Uuringutes FLAIR ja ATLAS eraldi võetuna olid kehakaalu tõusu mediaanid rilpiviriini pluss kabotegraviiri rühmades vastavalt 1,3 kg ja 1,8 kg, võrreldes 1,5 kg ja 0,3 kg-ga CAR rühmades.

48. nädala läbilõikes uuringus ATLAS-2M oli kehakaalu tõusu mediaan nii üks kord kuus kui ka iga kahe kuu järel rilpiviriini+kabotegraviiriga ravitud rühmades 1,0 kg.

Muutused biokeemilistes laborianalüüsides

Kliinilistes uuringutes rilpiviriini pluss kabotegraviiri saanud isikutel esines transaminaaside (ALAT/ASAT) aktiivsuse suurenemine, mida peeti peamiselt seotuks ägeda viirusliku hepatiidiga. Mõnel suukaudse rilpiviriini pluss suukaudse kabotegraviiri rühma patsiendil esinesid transaminaaside aktiivsuse suurenemised, mille puhul kahtlustati põhjusena ravimist tingitud maksatoksilisust; need muutused olid pöörduvad ravi lõpetamisel.

Ravi ajal rilpiviriini pluss kabotegraviiriga täheldati vähest mitteprogresseeruvat üldbilirubiini sisalduse suurenemist (ilma kliiniliselt väljendunud ikteruseta). Neid muutusi ei peetud kliiniliselt asjakohaseks, sest tõenäoliselt peegeldavad need konkurentsi kabotegraviiri ja konjugeerimata bilirubiini vahel ühisel kliirensi rajal (UGT1A1).

Rilpiviriini pluss kabotegraviiri uuringute jooksul täheldati lipaasi aktiivsuse suurenemist. 3. ja 4. astme lipaasi aktiivsuse suurenemise esinemissagedus oli suurem rilpiviriini pluss kabotegraviiri kasutajatel võrreldes käesoleva retroviirusvastase raviskeemiga (CAR). Need suurenemised olid üldiselt asümptomaatilised ega viinud rilpiviriini pluss kabotegraviiri kasutamise lõpetamiseni. Uuringus ATLAS-2M teatati ühel juhul fataalsest pankreatiidist koos 4. astme lipaasi aktiivsusega ja kaasnevate teguritega (sh pankreatiit anamneesis); selle põhjuslikku seost süsteskeemiga ei saanud välistada.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt V lisa) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Hetkel on kogemus REKAMBYSe üleannustamisega vähene. Üleannustamise korral tuleb teostada toetavat ravi vastavalt kliinilisele näidustusele, jälgides vajadusel patsiendi elulisi näitajaid ja EKG-d (QT intervall). Kuna rilpiviriin seondub ulatuslikult plasmavalkudega, ei ole dialüüsiga tõenäoliselt võimalik toimeainet organismist olulisel määral eemaldada.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: viirusvastased ained süsteemseks kasutamiseks, mittenukleosiidsed pöördtranskriptaasi inhibiitorid, ATC-kood: J05AG05

Toimemehhanism

Rilpiviriin on HIV-1 diarüülpürimidiini mittenukleosiidne pöördtranskriptaasi inhibiitor (NNRTI). Rilpiviriini toimet vahendab mittekongureeriv HIV-1 pöördtranskriptaasi (*reverse transcriptase*, RT) inhibeerimine. Rilpiviriin ei inhibeeri inimese rakkudes DNA polümeraase α , β ja γ .

Viirusvastane toime *in vitro*

Rilpiviriin toimib ägeda infektsiooniga T-rakuliinides metsikut tüüpi HIV-1 laboratoorsete tüvede vastu kontsentratsiooniga, mille EC₅₀ mediaanväärtus on HIV-1/IIIB puhul 0,73 nM (0,27 ng/ml). Kuigi näidati, et rilpiviriin toimib *in vitro* HIV-2 suhtes EC₅₀ väärtusega vahemikus 2510...10 830 nM (920...3970 ng/ml), ei soovitata kliiniliste andmete puudumise tõttu HIV-2 infektsiooni rilpiviriiniga ravida.

Rilpiviriin näitas toimet ka mitmetesse HIV-1 rühma M (alatuübid A, B, C, D, F, G, H) primaarsetesse isolaatidesse EC₅₀ väärtustega vahemikus 0,07...1,01 nM (0,03...0,37 ng/ml) ning HIV-1 rühma O primaarsetesse isolaatidesse EC₅₀ väärtustega vahemikus 2,88...8,45 nM (1,06...3,10 ng/ml).

Resistentsus

Võttes arvesse kõiki olemasolevad *in vitro* andmeid ja *in vivo* andmeid, mis on saadud suukaudse rilpiviriini manustamisel varem ravi mittesaanud patsientidele, võivad rilpiviriini aktiivsust mõjutada järgmised resistentsusega seotud mutatsioonid, kui need on olemas enne ravi alustamist: K101E, K101P, E138A, E138G, E138K, E138R, E138Q, V179L, Y181C, Y181I, Y181V, Y188L, H221Y, F227C, M230I, M230L ning L100I ja K103N kombinatsioon.

Rakukultuuris

Rilpiviriini suhtes resistentsed tüved selekteeriti rakukultuuris alates erineva päritolu ja alatuüptidega metsikut tüüpi HIV-1-st kuni NNRTI-resistentse HIV-1-ni. Kõige sagedamini täheldatud resistentsusega seotud mutatsioonide hulka kuulusid L100I, K101E, V108I, E138K, V179F, Y181C, H221Y, F227C ja M230I.

Viroloogilise supressiooniga patsiendid

III faasi uuringutes ATLAS ja FLAIR oli patsientide, kes vastasid kinnitatud viroloogilise ravivastuse puudumise (*confirmed virologic failure*, CVF) kriteeriumitele, arv väike. Kuni 48. nädalani esines 7 CVF juhtu rilpiviriini pluss kabotegraviiri rühmas (7/591; 1,2%) ja 7 CVF juhtu senise retroviirusvastase raviskeemi rühmas (7/591; 1,2%). Koondanalüüsis tekkis rilpiviriini pluss kabotegraviiri rühmas resistentsus 5 patsiendil 591-st (0,8%): vastavalt 5-1 591-st (0,8%) ja 4-1 591-st (0,7%) esinesid rilpiviriini (K101E [n=1], E138A/E/K/T [n=1], E138A [n=1] või E138K [n=2]) ja/või kabotegraviiri (G140R [n=1], Q148R [n=2] või N155H [n=1]) resistentsusega seotud mutatsioonid. 4 CVF juhul kabotegraviiri pluss rilpiviriini rühmas uuringus FLAIR oli patsiendil HIV-1 alatuüp A1 (n=3) või AG (n=1). Üks CVF juhuga patsient uuringus FLAIR ei saanud ühtegi süstet. 3 CVF juhul kabotegraviiri pluss rilpiviriini rühmas uuringus ATLAS oli patsiendil HIV-1 alatuüp A, A1 või AG. Neist 3 CVF juhust 2-1 täheldati ravivastuse puudumise ajal samasid rilpiviriini resistentsusega seotud mutatsioone nagu ravieelselt PBMC HIV-1 DNA-s.

Uuringus ATLAS-2M vastas 48. nädalaks CVF kriteeriumitele 10 patsienti: 8 patsienti 522-st (1,5%) Q8W rühmas ja 2 patsienti 523-st (0,4%) Q4W rühmas. Q8W rühmas oli resistentsus tekkinud 5 patsiendil 522-st (1,0%): vastavalt 4 patsiendil 522-st (0,8%) ja 5 patsiendil 522-st (1,0%) esinesid rilpiviriini (E138A [n=1], E138K [n=1], K101E [n=2] või Y188L [n=1]) ja/või kabotegraviiri (Q148R

[n=3] või N155H [n=4]) resistentsusega seotud mutatsioonid. Q4W rühmas oli resistentsus tekkinud 2 patsiendil 523-st (0,4%): vastavalt 1 patsiendil 523-st (0,2%) ja 2 patsiendil 523-st (0,4%) esinesid rilpiviriini (K101E [n=1], M230L [n=1]) ja/või kabotegraviiri (E138K [n=1], Q148R [n=1] või N155H [n=1]) resistentsusega seotud mutatsioonid. Q8W rühmas olid ravieelselt rilpiviriini resistentsusega seotud mutatsioonid 5 patsiendil ja üks neist patsientidest kandis ka kabotegraviiri resistentsusega seotud mutatsiooni. Q4W rühmas ei olnud ühelgi patsiendil ravieelselt ühtegi rilpiviriini või kabotegraviiri resistentsusega seotud mutatsiooni. 10 CVF juhul kabotegraviiri pluss rilpiviriini rühmas uuringus ATLAS-2M oli patsiendil HIV-1 alatüüp A (n=1), A1 (n=2), B (n=4), C (n=2), või kompleks (n=1).

Ristuv resistentsus

Kohaspetsiifiline NNRTI suhtes muteerunud viirus

67-st HIV-1 rekombinantsest laboratoorsest tüvest koosnevas valimis ühe mutatsiooniga pöördtranskriptaasi positsioonidel, mis olid seotud resistentsusega NNRTI suhtes, sh kõige sagedamini esinevad K103N ja Y181C, avaldas rilpiviriini viirusvastast toimet 64 tüve suhtes (96%). Üksikud resistentsusega seotud mutatsioonid, mida seostatakse tundlikkuse kaotamisega rilpiviriini suhtes, olid K101P, Y181I ja Y181V. K103N mutatsioon iseenesest ei põhjustanud tundlikkuse vähenemist rilpiviriini suhtes, kuid K103N ja L100I kombinatsioon põhjustas 7-kordse tundlikkuse vähenemise rilpiviriini suhtes.

Rekombinantsete kliinilised isolaadid

Tundlikkus rilpiviriini suhtes säilis (kordne muutus \leq bioloogiline piirmäär) 62%-l 4786-st HIV-1 rekombinantsest kliinilisest isolaadist, mis olid resistentsed efavirensi ja/või nevirapiini suhtes.

Viroloogilise supressiooniga patsiendid

III faasi uuringute ATLAS ja FLAIR 48. nädala analüüsis oli 5-l CVF juhul 7-st ravivastuse puudumise hetkel fenotüüpne resistentsus rilpiviriini suhtes. Neist 5 patsiendist täheldati fenotüüpset ristuvat resistentsust efavirensi (n=4), etraviriini (n=3) ja nevirapiini (n=4) suhtes.

Mõjud elektrokardiogrammidele

Rilpiviriini mõju QTcF intervallile ei täheldatud kasutamisel suukaudselt soovitatud annuses (25 mg üks kord ööpäevas) randomiseeritud platseebo- ja aktiivse kontrolliga (moksifloksatsiin 400 mg üks kord ööpäevas) ristuvast uuringus 60 tervel täiskasvanul, kellel teostati tasakaaluseisundis 13 mõõtmist 24 tunni jooksul. Rilpiviriini plasmakontsentratsioonid pärast REKAMBYSe süstimist on võrreldavad nendega, mis esinesid suukaudse rilpiviriini annusega 25 mg üks kord ööpäevas. REKAMBYSe soovitatavat annust 600 mg üks kord kuus või 900 mg iga kahe kuu järel ei seostata kliiniliselt olulise mõjuga QTc intervallile.

Kui rilpiviriini manustati suukaudselt tervetele täiskasvanutele terapeutilisest annusest suuremas annuses (75 mg üks kord ööpäevas või 300 mg üks kord ööpäevas), olid maksimaalsed keskmised aja alusel kõrvutatud (95% ülemine usalduspiir) erinevused QTcF intervallis võrreldes platseeboga pärast korrigeerimist algtaseme suhtes vastavalt 10,7 (15,3) ja 23,3 (28,4) ms. Tasakaalutingimustes manustatud suukaudne rilpiviriin andis annuses 75 mg üks kord ööpäevas ja 300 mg üks kord ööpäevas keskmisteks C_{max} väärtusteks vastavalt ligikaudu 4,4 korda ja 11,6 korda suurema väärtuse kui keskmine C_{max} REKAMBYSe manustamisel tasakaalutingimustes soovitatavas annuses 600 mg üks kord kuus. Tasakaalutingimustes manustatud suukaudne rilpiviriin andis annuses 75 mg üks kord ööpäevas ja 300 mg üks kord ööpäevas keskmisteks C_{max} väärtusteks vastavalt ligikaudu 4,1 korda ja 10,7 korda suurema väärtuse kui keskmine C_{max} REKAMBYSe manustamisel tasakaalutingimustes soovitatavas annuses 900 mg iga kahe kuu järel.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Annustamine üks kord kuus

Süstitava REKAMBYSe pluss süstitava kabotegraviiri efektiivsust on hinnatud kahes III faasi randomiseeritud mitmekeskuselises aktiivse kontrolliga paralleelrühmadega avatud mittehalvemuse uuringus: FLAIR (201584) ja ATLAS (201585). Esmane analüüs viidi läbi pärast seda, kui kõik patsiendid olid käinud 48. nädala visiidil või uuringust enneaegselt lahkunud.

Viroloogilise supressiooniga patsiendid (eelneval dolutegraviiripõhisel raviskeemil 20 nädalat)

Uuringus FLAIR said 629 HIV-1 infektsiooniga varem retroviirusvastast ravi (*antiretroviral treatment*, ART) mittesaanud patsienti raviks dolutegraviiri, integraasi ahela ülekande inhibiitorit (*integrase strand transfer inhibitor*, INI) sisaldavat raviskeemi 20 nädala jooksul (kas dolutegraviir/abakaviir/lamivudiini või dolutegraviiri + 2 teist nukleosiidset pöörtranskriptaasi inhibiitorit, kui patsient oli HLA-B*5701 positiivne). Viroloogilise supressiooniga patsiendid (HIV-1 RNA < 50 koopiat ml-s, n=566) randomiseeriti seejärel (1:1) saama kas rilpiviriini pluss kabotegraviiri raviskeemi või jätkama CAR-ga. Patsiendid, kes randomiseeriti saama rilpiviriini pluss kabotegraviiri raviskeemi, alustasid ravi suukaudse sissejuhatava annustamisega, võttes kabotegraviiri (30 mg) tableti ja rilpiviriini (25 mg) tableti üks kord ööpäevas vähemalt 4 nädala jooksul, millele järgnes ravi süstitava kabotegraviiri (1. kuul: 600 mg, alates 2. kuust: 400 mg süste) pluss süstitava rilpiviriiniga (1. kuu: 900 mg süste, alates 2. kuust: 600 mg süste) üks kord kuus kuni 96 nädala jooksul.

Viroloogilise supressiooniga patsiendid (stabiilsed eelneva ART-raviga vähemalt 6 kuu jooksul)

Uuringus ATLAS osales 616 HIV-1 infektsiooniga ART ravi saanud viroloogilise supressiooniga (vähemalt 6 kuud) patsienti (HIV-1 RNA < 50 koopiat ml-s), kes randomiseeriti (1:1) ja said ravi kas rilpiviriini pluss kabotegraviiri raviskeemi alusel või jätkasid CAR-ga. Patsiendid, kes randomiseeriti rilpiviriini pluss kabotegraviiri raviskeemi rühma, alustasid ravi suukaudse sissejuhatava annustamisega, mille jooksul nad võtsid kabotegraviiri (30 mg) tableti ja rilpiviriini (25 mg) tableti üks kord ööpäevas vähemalt 4 nädala jooksul, millele järgnes ravi süstitava kabotegraviiri (1. kuul: 600 mg, alates 2. kuust: 400 mg süste) pluss süstitava rilpiviriiniga (1. kuul: 900 mg süste, alates 2. kuust: 600 mg süste) üks kord kuus veel 44 nädala jooksul. Uuringus ATLAS said 50%, 17% ja 33% patsientidest ravieelselt enne randomiseerimist kolmanda ravimiklassina vastavalt NNRTI-d, PI-d või INI-d ja see jaotus oli ravirühmades sarnane.

III faasi koonduringud

Koondanalüüsi järgi oli rilpiviriini pluss kabotegraviiri rühmas ravieelselt patsientide mediaanne vanus 38 aastat, 27% olid naised, 27% ei olnud valgest rassist, 1% olid ≥ 65 -aastased ja 7%-l oli CD4+ rakkude arv vähem kui 350 rakku/mm³; need omadused olid ravirühmades sarnased.

Mõlemas uuringus oli põhitulemusnäitajaks patsientide osakaal, kellel oli 48. nädalal HIV-1 RNA plasmas ≥ 50 koopiat/ml (ajahetke algoritm ITT-E populatsioonis).

Kahe III faasi uuringu koondanalüüsis näidati rilpiviriini pluss kabotegraviiri mittehalvemust võrreldes CAR-ga patsientide, kellel oli 48. nädalal HIV-1 RNA plasmas ≥ 50 koopiat/ml (vastavalt 1,9% ja 1,7%), osakaalu osas. Kohandatud ravierinevused rilpiviriin pluss kabotegraviiri ja CAR vahel (0,2; 95% CI: -1,4; 1,7) vastasid mittehalvemuse kriteeriumile (95% CI ülemine piir vähem kui 4%) [vt tabel 8].

Põhitulemusnäitaja ja teised 48. nädala tulemused, kaasa arvatud tulemused põhiliste ravieelsete tegurite järgi uuringutes FLAIR, ATLAS ja koondandmetes on näidatud tabelis 8 ja tabelis 9.

Tabel 8 Randomiseeritud ravi viroloogilised tulemused uuringutes FLAIR ja ATLAS 48. nädalal (ajahetke analüüs)

	FLAIR		ATLAS		Koondandmed	
	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 koopiat/ml[†]	6 (2,1)	7 (2,5)	5 (1,6)	3 (1,0)	11 (1,9)	10 (1,7)
Ravierinevuse % (95% CI)*	-0,4 (-2,8; 2,1)		0,7 (-1,2; 2,5)		0,2 (-1,4; 1,7)	
HIV-1 RNA < 50 koopiat/ml	265 (93,6)	264 (93,3)	285 (92,5)	294 (95,5)	550 (93,1)	558 (94,4)
Ravierinevuse % (95% CI)*	0,4 (-3,7; 4,5)		-3,0 (-6,7; 0,7)		-1,4 (-4,1; 1,4)	
48. nädala aknas puuduvad viroloogilised andmed	12 (4,2)	12 (4,2)	18 (5,8)	11 (3,6)	30 (5,1)	23 (3,9)
Põhjused						
Lahkus uuringust/jättis ära uuringuravimi kõrvaltoimete või surma tõttu	8 (2,8)	2 (0,7)	11 (3,6)	5 (1,6)	19 (3,2)	7 (1,2)
Lahkus uuringust/jättis ära uuringuravimi muudel põhjustel	4 (1,4)	10 (3,5)	7 (2,3)	6 (1,9)	11 (1,9)	16 (2,7)
Aknas puuduvad andmed, aga patsient jätkab uuringut	0	0	0	0	0	0

* Kohandatud ravieelsetele stratifikatsiooniteguritele.

[†] Hõlmab patsiente, kes lõpetasid ravi toime puudumise tõttu, katkestasid, kui viirus ei olnud supresseeritud.

N=patsientide arv igas ravirühmas, CI=usaldusintervall, CAR=käesolev retroviirusvastane raviskeem, RPV=rilpiviriin, CAB=kabotegraviir.

Tabel 9 Patsientide osakaal, kellel 48. nädalal oli HIV-1 RNA plasmas ≥ 50 koopiat/ml, ravieelsete põhitegurite järgi (ajahetke tulemused)

Ravieelsed tegurid		Koondandmed uuringutest FLAIR ja ATLAS	
		RPV+CAB N=591 n/N (%)	CAR N=591 n/N (%)
Ravieelne CD4+ (rakku/mm³)	< 350	0/42	2/54 (3,7)
	≥ 350 kuni < 500	5/120 (4,2)	0/117
	≥ 500	6/429 (1,4)	8/420 (1,9)
Sugu	Mees	6/429 (1,4)	9/423 (2,1)
	Naine	5/162 (3,1)	1/168 (0,6)
Rass	Valge	9/430 (2,1)	7/408 (1,7)
	Must afro-ameerika	2/109 (1,8)	3/133 (2,3)
	Aasia/muud	0/52	0/48
KMI	< 30 kg/m ²	6/491 (1,2)	8/488 (1,6)
	≥ 30 kg/m ²	5/100 (5,0)	2/103 (1,9)
Vanus (aastates)	< 50	9/492 (1,8)	8/466 (1,7)
	≥ 50	2/99 (2,0)	2/125 (1,6)
Ravieelne viirusvastane ravi randomiseerimise hetkel	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)

Uuringutes FLAIR ja ATLAS olid ravierinevused ravieelsete omaduste (CD4+ arv, sugu, vanus, rass, KMI, ravieelne kolmas ravimiklass) lõikes võrreldavad.

FLAIR, 96. nädal

Uuringus FLAIR püsisid tulemused 96. nädalal kooskõlas 48. nädala tulemustega. Patsientide osakaalud, kellel oli HIV-1 RNA plasmas ≥ 50 koopiat/ml rilpiviriini pluss kabotegraviiri (n=283) ning CAR (n=283) rühmades, olid vastavalt 3,2% ja 3,2% (kohandatud ravierinevustele REKAMBYSe pluss kabotegraviiri ja CAR-i vahel [0,0; 95% CI: -2,9; 2,9]). Patsientide osakaalud, kellel oli HIV-1 RNA plasmas < 50 koopiat/ml REKAMBYSe pluss kabotegraviiri ja CAR rühmades, olid vastavalt 87% ja 89% (kohandatud ravierinevustele REKAMBYSe pluss kabotegraviiri ja CAR-i vahel [-2,8; 95% CI: -8,2; 2,5]).

FLAIR, 124. nädal: kohe süstetega alustamine võrreldes suukaudse sissejuhatava perioodiga

Uuringus FLAIR hinnati 124. nädalal ravi ohutust ja efektiivsust patsientidel, kes 100. nädalal viidi plaaniliselt üle abakaviir/dolutegraviir/lamivudiinilt jätkufaasi rilpiviriin pluss kabotegraviirile. Patsientidele anti võimalus üleminekuks koos sissejuhatava suukaudse perioodiga või ilma, moodustades suukaudse sissejuhatava perioodiga rühma ja kohe süstetega alustava rühma.

Plasma HIV-1 RNA-ga ≥ 50 rakku/ml patsientide osakaal oli 124. nädalal suukaudse sissejuhatava perioodiga rühmas 1/121 (0,8%) ja kohe süstetega alustavas rühmas 1/111 (0,9%). Virooloogilise supressiooni (HIV-1 RNA < 50 rakku/ml) määrad olid sarnased suukaudse sissejuhatava perioodiga rühmas (113/121 [93,4%]) ja kohe süstetega alustavas rühmas (110/111 [99,1%]).

Annustamine iga kahe kuu järel

Virooloogilise supressiooniga patsiendid (stabiilsed eelneva ART-raviga vähemalt 6 kuu jooksul)

Iga kahe kuu järel süstitava rilpiviriini efektiivsust ja ohutust on hinnatud ühes IIIb faasi randomiseeritud mitmekeskelises paralleelrühmadega avatud mittehalvemuse uuringus: ATLAS-2M (207966). Esmane analüüs viidi läbi pärast seda, kui kõik patsiendid olid käinud 48. nädala visiidil või lahkunud uuringust enneaegselt.

Uuring ATLAS-2M hõlmas 1045 HIV-1 infektsiooniga, ART-ravi saanud, virooloogilise supressiooniga patsienti, kes randomiseeriti (1:1) ja said ravi süstitava rilpiviriini pluss süstitava kabotegraviiri, mis manustati kas iga kahe kuu järel või üks kord kuus, raviskeemi järgi. Patsiendid, kes algselt ei olnud kabotegraviir/rilpiviriini ravil, said suukaudset sissejuhatavat ravi, mis koosnes ühest rilpiviriini tabletist (25 mg) pluss ühest kabotegraviiri tabletist (30 mg) üks kord ööpäevas vähemalt 4 nädala jooksul. Patsiendid, kes randomiseeriti saama üks kord kuus süstitavat rilpiviriini (1. kuul: 900 mg, alates 2. kuust: 600 mg) ja süstitavat kabotegraviiri (1. kuul: 600 mg, alates 2. kuust: 400 mg), said ravi veel 44 nädalat. Patsiendid, kes randomiseeriti saama iga kahe kuu järel süstitavat rilpiviriini (900 mg 1., 2. ja 4. kuul ning edasi iga kahe kuu järel) ja süstitavat kabotegraviiri (600 mg 1., 2. ja 4. kuul ning edasi iga kahe kuu järel), said ravi veel 44 nädalat. Enne randomiseerimist oli vastavalt 63%, 13% ja 24% patsientidest saanud rilpiviriini pluss kabotegraviiri 0 nädalat, 1...24 nädalat või > 24 nädalat.

Ravieelselt oli patsientide mediaanne vanus 42 aastat, 27% olid naised, 27% ei olnud valgest rassist, 4% olid ≥ 65 -aastased ja 6%-l oli CD4+ rakkude arv vähem kui 350 rakku/mm³; need omadused olid ravirühmades sarnased.

Põhitulemusnäitaja uuringus ATLAS-2M oli patsientide osakaal, kellel oli 48. nädalal HIV-1 RNA plasmas ≥ 50 koopiat/ml (ajahetke algoritm ITT-E populatsioonis).

Patsientide osakaalu poolest, kellel oli 48. nädalal HIV-1 RNA plasmas ≥ 50 koopiat/ml (vastavalt 1,7% ja 1,0%), näidati uuringus ATLAS-2M iga kahe kuu järel manustatud rilpiviriini pluss kabotegraviiri mittehalvemust võrreldes üks kord kuus manustatud kabotegraviiri ja rilpiviriiniga. Kohandatud ravierinevus iga kahe kuu järel manustatud ja üks kord kuus manustatud kabotegraviiri pluss rilpiviriini vahel (0,8; 95% CI: -0,6; 2,2) vastas mittehalvemuse kriteeriumile (95% CI ülemine piir vähem kui 4%).

Tabel 10 Randomiseeritud ravi viroloogilised tulemused uuringus ATLAS-2M 48. nädalal (ajahetke analüüs)

	Annustamine iga kahe kuu järel (Q8W)	Annustamine üks kord kuus (Q4W)
	N=522 (%)	N=523 (%)
HIV-1 RNA ≥ 50 koopiat/ml[†]	9 (1,7)	5 (1,0)
Ravierinevuse % (95% CI)*	0,8 (-0,6, 2,2)	
HIV-1 RNA < 50 koopiat/ml	492 (94,3)	489 (93,5)
Ravierinevuse % (95% CI)*	0,8 (-2,1, 3,7)	
48. nädala aknas puuduvad viroloogilised andmed	21 (4,0)	29 (5,5)
Põhjused:		
Katkestas uuringu kõrvaltoime või surma tõttu	9 (1,7)	13 (2,5)
Katkestas uuringu muudel põhjustel	12 (2,3)	16 (3,1)
Jätkab uuringut, aga aknas puuduvad andmed	0	0

* Kohandatud ravieelsetele stratifikatsiooniteguritele.

[†] Hõlmab isikuid, kes lõpetasid ravi toime puudumise tõttu, katkestasid, kui viirus ei olnud supresseeritud.

N=patsientide arv igas ravirühmas, CI=usaldusintervall, CAR=käesolev retroviirusvastane raviskeem

Tabel 11 Patsientide osakaal uuringus ATLAS-2M, kellel 48. nädalal oli HIV-1 RNA plasmas ≥ 50 koopiat/ml, ravieelsete põhitegurite järgi (ajahetke tulemused).

Ravieelsed tegurid		HIV-1 RNA ≥ 50 koopiat/ml arv/ kokku hinnatud (%)	
		Annustamine iga kahe kuu järel (Q8W)	Annustamine üks kord kuus (Q4W)
Ravieelne CD4+ rakkude arv (rakku/mm³)	< 350	1/35 (2,9)	1/27 (3,7)
	350 kuni < 500	1/96 (1,0)	0/89
	≥ 500	7/391 (1,8)	4/407 (1,0)
Sugu	Mees	4/385 (1,0)	5/380 (1,3)
	Naine	5/137 (3,5)	0/143
Rass	Valge	5/370 (1,4)	5/393 (1,3)
	Mitte-valge	4/152 (2,6)	0/130
	Must/afro-ameerika	4/101 (4,0)	0/90
	Mitte-must/afro-ameerika	5/421 (1,2)	5/421 (1,2)
KMI	< 30 kg/m ²	3/409 (0,7)	3/425 (0,7)
	≥ 30 kg/m ²	6/113 (5,3)	2/98 (2,0)
Vanus (aastad)	< 35	4/137 (2,9)	1/145 (0,7)
	35 kuni < 50	3/242 (1,2)	2/239 (0,8)
	≥ 50	2/143 (1,4)	2/139 (1,4)
Varasem kokkupuude CAB/RPV-ga	Puudub	5/327 (1,5)	5/327 (1,5)
	1...24 nädalat	3/69 (4,3)	0/68
	> 24 nädalat	1/126 (0,8)	0/128

KMI=khamassiindeks, CAB=kabotegraviir, RPV=rilpiviriin

Uuringus ATLAS-2M ei olnud põhiliste tulemusnäitajate ravierinevused ravieelsete omaduste (CD4+ lümfotsüütide arv, sugu, rass, KMI, vanus ja varasem kokkupuude kabotegraviiri/rilpiviriiniga) lõikes kliiniliselt olulised.

96. nädala efektiivsustulemused on kooskõlas esmase tulemusnäitaja tulemustega 48. nädalal. Näidati iga 2 kuu järel manustatavate rilpiviriini pluss kabotegraviiri süstete mittehalvemust võrreldes igakuiselt manustatud rilpiviriini ja kabotegraviiriga. Isikute osakaal, kellel 96. nädalal oli HIV-1 RNA plasmas ≥ 50 koopiat/ml, oli iga 2 kuu järel annustatud rilpiviriini pluss kabotegraviiri rühmas ($n = 522$) ja igakuiselt annustatud rilpiviriini ja kabotegraviiri rühmas ($n = 523$) vastavalt 2,1% ja 1,1% (kohandatud ravierinevustele rilpiviriini pluss kabotegraviiri iga 2 kuu järel annustamise ja igakuise annustamise vahel [1,0; 95% CI: -0,6; 2,5]). Isikute osakaal, kellel 96. nädalal oli HIV-1 RNA plasmas < 50 koopiat/ml, oli iga 2 kuu järel annustatud rilpiviriini pluss kabotegraviiri rühmas ja igakuiselt annustatud rilpiviriini ja kabotegraviiri rühmas vastavalt 91% ja 90,2% (kohandatud ravierinevustele rilpiviriini pluss kabotegraviiri iga 2 kuu järel annustamise ja igakuise annustamise vahel [0,8; 95% CI: -2,8; 4,3]).

152. nädala efektiivsustulemused on kooskõlas esmase tulemusnäitaja tulemustega 48. nädalal ja 96. nädalal. Näidati iga 2 kuu järel manustatavate rilpiviriini pluss kabotegraviiri süstete mittehalvemust võrreldes igakuiselt manustatud rilpiviriini ja kabotegraviiriga. ITT-analüüsis oli isikute osakaal, kellel 152. nädalal oli HIV-1 RNA plasmas ≥ 50 koopiat/ml, iga 2 kuu järel annustatud rilpiviriini pluss kabotegraviiri rühmas ($n = 522$) ja igakuiselt annustatud rilpiviriini pluss kabotegraviiri rühmas ($n = 523$) vastavalt 2,7% ja 1,0% (kohandatud ravierinevustele rilpiviriini pluss kabotegraviiri iga 2 kuu järel annustamise ja igakuise annustamise vahel [1,7; 95% CI: 0,1; 3,3]). ITT-analüüsis oli isikute osakaal, kellel 152. nädalal oli HIV-1 RNA plasmas < 50 koopiat/ml, iga 2 kuu järel annustatud rilpiviriini pluss kabotegraviiri rühmas ja igakuiselt annustatud rilpiviriini ja kabotegraviiri rühmas vastavalt 87% ja 86% (kohandatud ravierinevustele rilpiviriini pluss kabotegraviiri iga 2 kuu järel annustamise ja igakuise annustamise vahel [1,5; 95% CI: -2,6; 5,6]).

Post-hoc analüüsid

III faasi uuringute (ATLAS kuni 96 nädalat, FLAIR kuni 124 nädalat, ATLAS-2M kuni 152 nädalat) mitme muutujaga koondanalüüsid uuriti mitmesuguste CVF riskitegurite mõju. Ravieelsete riskitegurite analüüs (BFA, *baseline factors analysis*) uuriti ravieelseid viiruse ja patsiendi omadusi ning annustamisskeemi; ning mitme muutujaga analüüs (MVA, *multivariable analysis*) hõlmas ravieelseid tegureid ja integreeritud ravieelse aja järgseid eeldatavaid ravimi plasmakontsentratsioone CVF-i ajal, kasutades regressiooni modelleerimist kaasmuutujate selektsiooni protseduuriga. Kokku 4291 patsientaasta järel oli kohandamata CVF haigestumuskordaja 100 patsiendiaasta kohta 0,54; teatati 23 CVF juhus (1,4% neis uuringutes osalenud 1651 isikust).

BFA näitas, et rilpiviriini resistentsusega seotud mutatsioonid (haigestumuskordaja suhtarv IRR = 21,65; $p < 0,0001$), HIV-1 alatüüp A6/A1 (IRR = 12,87; $p < 0,0001$) ning kehamassi indeks (IRR = 1,09 1 ühiku suurenemise kohta; $p = 0,04$; IRR = 3,97, kui $KMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$; $p = 0,01$) olid seotud CVF-iga. Teised muutujad, sh Q4W või Q8W annustamine, naissugu või CAB/INSTI resistentsusmutatsioonid ei omanud erilist seost CVF-ga. Kombinatsiooni vähemalt 2 järgnevast ravieelsest põhitegurist seostati CVF-i suurenenud riskiga: rilpiviriini resistentsusega seotud mutatsioonid, HIV-1 alatüüp A6/A1 või $KMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$ (tabel 12).

Tabel 12 Virooloogilised tulemusnäitajad ravieelsete põhitegurite olemasolu järgi: rilpiviriini resistentsusega seotud mutatsioonid, HIV-1 alatüüp A6/A1¹ ja KMI $\geq 30 \text{ kg/m}^2$

Ravieelsed tegurid (arv)	Virooloogiline edu ²	Kinnitatud virooloogilise ravivastuse puudumine (%) 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
KOKKU (95% usaldusintervall)	1231/1431 (86/0) (84,1%; 87,8%)	23/1431 (1,6) ⁶ (1,0%; 2,4%)

- ¹ HIV-1 alatüübi A1 või A6 klassifikatsioon põhineb *Los Alamos National Library* paneeli HIV järjestuse andmebaasil (juuni 2020).
- ² Põhineb FDA ajahetke algoritmil RNA < 50 koopiat/ml 48. nädalal uuringus ATLAS, 124. nädalal uuringus FLAIR ja 152. nädalal uuringus ATLAS-2M.
- ³ Defineeritud kui HIV RNA ≥ 200 koopiat/ml kahel järjestikusel määramisel.
- ⁴ Positiivne ennustusväärtus (*Positive Predictive Value*, PPV) <1%; negatiivne ennustusväärtus (*Negative Predictive Value*, NPV) 98,5%; tundlikkus 34,8%; spetsiifilisus 71,9%.
- ⁵ PPV 19,3%; NPV 99,1%; tundlikkus 47,8%; spetsiifilisus 96,7%.
- ⁶ Analüüsi andmestik hõlmab kõiki ravieelsete tegurite olemasolevaid kaasmuutujaid (kokku 1651 isikust).

Nende patsientide seas, kellel oli vähemalt kaks sellist riskitegurit, oli CVF-iga isikute osakaal suurem kui patsientidel, kellel oli üks riskitegur või mitte ühtegi; CVF tuvastati 6 patsiendil 24-st [25,0%; 95% CI (9,8%; 46,7%)], kes said ravi iga 2 kuu järel manustatava annustamisskeemi alusel, ning 5 patsiendil 33-st [15,2%; 95% CI (5,1%; 31,9%)], kes said ravi igakuise annustamisskeemi alusel.

Suukaudne üleminekuravi teise retroviirusvastase ravi korral

3 kliinilise uuringu (FLAIR, ATLAS-2M ja LATTE-2/uuring 200056) koondandmete retrospektiivne analüüs hõlmas 29 isikut, kes said suukaudset üleminekuravi kestuse mediaaniga 59 päeva (25. ja 75. protsentil 53...135) muu retroviirusvastase raviga kui rilpiviriin pluss kabotegraviir (alternatiivne suukaudne üleminekuravi) ravi ajal REKAMBYs'e pluss kabotegraviiri pikatoimeliste intramuskulaarsete süstetega. Isikute vanuse mediaan oli 32 aastat, 14% olid naised, 31% mitte-euroopiidsest rassist, 97% said alternatiivse suukaudse üleminekuravina integraasi inhibiitori (*integrase inhibitor*, INI) põhise raviskeemi, 41% said osana alternatiivsest suukaudsest ülemineku raviskeemist mittenukleosiidset pöördtranskriptaasi inhibiitorit (*non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors*, NNRTI) (sh rilpiviriini 11 juhul 12-st) ja 62% said nukleosiid-pöördtranskriptaasi inhibiitorit (*nucleoside reverse transcriptase inhibitors*, NRTI). Kolm isikut katkestas ravi ohutusega mitteseotud põhjuste tõttu suukaudse üleminekuravi ajal või peagi pärast suukaudset üleminekuravi. Enamikul (≥ 96%) isikutest säilis viroloogiline supressioon (HIV-1 RNA plasmas < 50 rakku/ml). Alternatiivse suukaudse üleminekuravi ajal ja alternatiivsele suukaudsele üleminekuravile järgneval perioodil (kuni 2 REKAMBYs'e pluss kabotegraviiri süstet pärast suukaudset üleminekuravi) ei täheldatud ühtegi kinnitatud viroloogilise ravivastuse puudumise juhtu (kinnitatud HIV-1 RNA plasmas ≥ 200 rakku/ml).

Lapsed

Euroopa Raviamet on peatanud kohustuse esitada süstitava REKAMBYsiga läbi viidud uuringute tulemused laste ühe või mitme alarühma kohta HIV-1 infektsiooni ravi korral.

5.2 Farmakokineetilised omadused

REKAMBYs'e farmakokineetilisi omadusi on uuritud tervetel ja HIV-1 infektsiooniga täiskasvanutel.

Tabel 13 Populatsiooni farmakokineetilised parameetrid pärast suukaudse rilpiviriini võtmist üks kord ööpäevas ja pärast ravi REKAMBYs'e intramuskulaarsete süstetega (alustussüstet ja süstete jätkamine kas üks kord kuus või iga kahe kuu järel)

Annustamise faas	Annustamisskeem	Geomeetriline keskmine (5.; 95. protsentil)		
		AUC _(0...tau) ^b (ng•h/ml)	C _{max} (ng/ml)	C _{tau} ^b (ng/ml)
Suukaudne sissejuhataav periood ^c	25 mg üks kord ööpäevas	2083 (1125; 3748)	116 (48,6; 244)	79,4 (31,8; 177)
Alustussüste ^{a,d}	900 mg i.m. alustusannus	44 842 (21 712; 87 575)	144 (93,9; 221)	41,9 (21,7; 78,9)
Süste üks kord kuus ^{a,e}	600 mg i.m. üks kord kuus	68 324 (39 042; 118 111)	121 (68,1; 210)	85,8 (49,6; 147)

Süste iga kahe kuu järel ^{a,c}	900 mg i.m. iga kahe kuu järel	132 450 (76 638; 221 783)	138 (80,6; 228)	68,9 (38,0; 119)
---	--------------------------------	---------------------------------	--------------------	---------------------

- ^a Põhineb individuaalsel *post-hoc* hinnangul i.m. rilpiviriini populatsiooni farmakokineetilise mudeli põhjal (uuringute FLAIR, ATLAS ja ATLAS-2M koondandmed).
- ^b „tau“ tähistab annustamisintervalli: 24 tundi suukaudse; 1 või 2 kuud vastavalt üks kord kuus või iga kahe kuu järel manustatavate i.m. süstete puhul.
- ^c Suukaudse rilpiviriini puhul esindab C_{tau} täheldatud koondandmeid uuringutest FLAIR, ATLAS ja ATLAS-2M, AUC_(0...tau) ja C_{max} esindavad farmakokineetilisi andmeid suukaudse rilpiviriini III faasi uuringutest
- ^d Koos suukaudse sissejuhatava perioodiga manustamisel peegeldab alustussüste C_{max} peamiselt suukaudset annustamist, sest alustussüste manustati samal päeval kui viimane suukaudne annus. Ilma suukaudse sissejuhatava perioodita manustamisel (kohe süstetega alustades, n = 110) oli rilpiviriini täheldatud geomeetriline keskmine (5., 95. protsentiil) C_{max} (1 nädal pärast esimest süstet) 68,0 ng/ml (27,5; 220) ja C_{tau} oli 48,9 ng/ml (17,7; 138).
- ^e 48. nädala andmed.

Imendumine

Rilpiviriini toimeainet prolongeeritult vabastaval süstel on imendumiskiirusega piiratud kineetika (st nn „flip-flop“ farmakokineetika), mis tuleneb ravimi aeglasest imendumisest tuharalihasesst süsteemsesse vereringesse ja tagab püsivad rilpiviriini plasmakontsentratsioonid.

Pärast ühekordset intramuskulaarset annust on rilpiviriini kontsentratsioonid plasmas määratavad esimesel päeval ning suurenevad järk-järgult kuni maksimaalse plasmakontsentratsioonini, mis saabub mediaanselt 3...4 päeva pärast. Rilpiviriini on leitud plasmas kuni 52 nädalat või kauemgi pärast REKAMBYSe ühekordse annuse manustamist. Pärast 1 aasta jooksul tehtud süsteid sagedusega üks kord kuus või iga kahe kuu järel saavutatakse ligikaudu 80% rilpiviriini farmakokineetilisest püsikontsentratsioonist.

Pärast ühekordseid ja korduvaid i.m. süsteid annusevahemikus 300...1200 mg suureneb rilpiviriini plasmakontsentratsioon annusega proportsionaalselt või veidi vähem kui proportsionaalselt.

Jaotumine

Ligikaudu 99,7% rilpiviriinist seondub *in vitro* plasmavalkudega, peamiselt albumiiniga. Populatsiooni farmakokineetika analüüsi põhjal oli rilpiviriini keskse kompartmendi tüüpiline näiv jaotusruumala (V_c/F) pärast i.m. manustamist hinnanguliselt 132 l, mis peegeldab mõõdukat jaotumist perifeersetesse kudedesse.

Rilpiviriini leidub tserebrospinaalvedelikus (TSV). HIV-1 infektsiooniga isikutel, kes said ravi süstitava rilpiviriini pluss süstitava kabotegraviiriga, oli rilpiviriini TSV/plasma kontsentratsioonide suhte mediaan (n=16) 1,07...1,32% (vahemik: mittemääratav kuni 1,69%). Kooskõlas rilpiviriini terapeutiliste kontsentratsioonidega TSV-s oli HIV-1 RNA sisaldus TSV-s (n=16) < 50 koopiat/ml 100%-l ja < 2 koopiat/ml 15-l patsiendil 16-st (94%). Samal ajahetkel oli HIV-1 RNA sisaldus plasmas (n=18) < 50 koopiat/ml 100%-l ja < 2 koopiat/ml 12-l patsiendil 18-st (66,7%).

Biotransformatsioon

In vitro katsed näitavad, et rilpiviriin läbib põhiliselt oksüdatiivse metabolismi tsütokroom P450 (CYP) 3A süsteemi kaudu.

Eritumine

Rilpiviriini keskmist näivat poolväärtusaega pärast REKAMBYSe manustamist piirab ravimi imendumiskiirus ja see oli hinnanguliselt 13...28 nädalat.

Rilpiviriini näiv kliirens plasmast (CL/F) oli hinnanguliselt 5,08 l/h.

Pärast suukaudse ¹⁴C-rilpiviriini manustamist võib roojas ja uriinis tuvastada keskmiselt vastavalt 85% ja 6,1% radioaktiivsusest. Roojas moodustab muutumatu rilpiviriin keskmiselt 25% manustatud annusest. Uriinis tuvastati muutumatut rilpiviriini vaid jälgedena (< 1% annusest).

Patsientide erirühmad

Sugu

Ei ole täheldatud kliiniliselt olulisi erinevusi rilpiviriini ekspositsioonides naistel ja meestel pärast intramuskulaarset (i.m.) manustamist.

Rass

Rassil ei ole täheldatud kliiniliselt olulist mõju rilpiviriini ekspositsioonile pärast intramuskulaarset manustamist.

KMI

KMI-l ei ole täheldatud kliiniliselt olulist mõju rilpiviriini ekspositsioonile pärast intramuskulaarset manustamist.

Eakad

Vanusel ei ole täheldatud kliiniliselt olulist mõju rilpiviriini ekspositsioonile pärast intramuskulaarset manustamist. Rilpiviriini farmakokineetika kohta > 65-aastastel isikutel on vähe andmeid.

Neerukahjustus

Rilpiviriini farmakokineetikat ei ole uuritud neerupuudulikkusega patsientidel. Rilpiviriin eritub neerude kaudu ebaolulises koguses. Kerge või mõõduka neerupuudulikkusega patsientidel ei ole vaja annust kohandada. Raske neerukahjustusega või lõppstaadiumis neeruhaigusega patsientidel tuleb REKAMBYSt kasutada ettevaatusega, sest ravimi plasmakontsentratsioon võib suurened neerufunktsiooni häirest tingitud muutunud imendumise, jaotumise ja/või metabolismi tõttu. Patsientidel, kellel on raske neerukahjustus või lõppstaadiumis neeruhaigus, tohib REKAMBYSt kasutada kombinatsioonis tugeva CYP3A inhibiitoriga ainult juhul kui kasu kaalub üles riski. Kuna rilpiviriin seondub suurel määral plasmavalkudega, ei ole tõenäoline, et seda saaks olulisel määral eemaldada hemodialüüsi või peritoneaaldialüüsi teel (vt lõik 4.2).

Maksakahjustus

Rilpiviriin metaboliseerub ja eritub peamiselt maksa kaudu. Uuringus, kus võrreldi 8 kerge maksakahjustusega (Child-Pugh' klass A) patsienti 8 sobitatud kontrolliga ning 8 mõõduka maksakahjustusega (Child-Pugh' klass B) patsienti 8 sobitatud kontrolliga, oli rilpiviriini mitme annuse ekspositsioon 47% kõrgem kerge maksakahjustusega patsientidel ja 5% kõrgem mõõduka maksakahjustusega patsientidel. Samas ei saa välistada, et farmakoloogiliselt aktiivse seondumata rilpiviriini ekspositsioon on mõõduka maksakahjustusega patsientidel märkimisväärselt suurenenud. Mõõduka maksakahjustusega patsientidel ei ole vaja annust kohandada, kuid on soovitatav olla ettevaatlik. Raske maksakahjustusega (Child-Pugh' klass C) patsientidel ei ole REKAMBYSt uuritud. Seetõttu ei soovitata raske maksakahjustusega patsientidel REKAMBYSt kasutada (vt lõik 4.2).

Kaasuva HBV/HCV infektsiooniga patsiendid

Populatsioonipõhine farmakokineetika analüüs näitas, et kaasuval B- ja/või C-hepatiidi viirusinfektsioonil ei ole kliiniliselt olulist mõju rilpiviriini ekspositsioonile pärast rilpiviriini suu kaudu võtmist.

Lapsed

Rilpiviriini farmakokineetikat < 18-aastatel lastel ja noorukitel ei ole REKAMBYSe puhul välja selgitatud.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Kõik uuringud on läbi viidud rilpiviriini suukaudse ravimvormiga, välja arvatud süstitava REKAMBYSe paikse talutavuse uuringud.

Korduvannuste toksilisus

Närilistel täheldati maksatoksilisust, mis oli seotud maksaensüümide indutseerimisega. Koertel täheldati kolestaasilaadseid toimeid.

Reproduktsioonitoksilisuse uuringud

Loomkatsetes ei ole leitud tõendeid olulise embrüo- või lootetoksilisuse kohta ega toimeid reproduktiivfunktsioonile. Rottidel ja küülikutel ei avaldanud suukaudne rilpiviriin teratogeenset toimet. Rottidel ja küülikutel olid embrüofetaalseid kõrvaltoimeid mittepõhjustanud tasemed (*No Observed Adverse Effects Levels*, NOAEL) vastavalt ≥ 12 korda ja ≥ 57 korda suuremad kui ekspositsioonid inimestel pärast maksimaalse soovitatava annuse 25 mg üks kord ööpäevas võtmist HIV-1 infektsiooniga patsientidel või pärast pika toimeajaga 600 mg või 900 mg rilpiviriini süstesuspensiooni annuse intramuskulaarset süstimist.

Kartsinogeensus ja mutageensus

Suukaudse rilpiviriini kartsinogeenset potentsiaali hinnati hiirel ja rottidel pärast suukaudset manustamist sondi kaudu kuni 104 nädala jooksul. Kartsinogeensusu uuringutes oli väikseimates testitud annustes rilpiviriini süsteemne ekspositsioon (AUC põhjal) ≥ 17 -kordne (hiirtel) ja ≥ 2 -kordne (rottidel) võrreldes inimestel soovitatava raviannuse kasutamisel (25 mg üks kord ööpäevas HIV-1 infektsiooniga patsientidel) või pärast pika toimeajaga 600 mg või 900 mg rilpiviriini süstesuspensiooni annuse intramuskulaarset süstimist täheldatuga. Rottidel ei esinenud ravimist tingitud kasvajaid. Nii isastel kui ka emastel hiirtel täheldati rilpiviriini kasutamisel hepatotsellulaarsete kasvujate arvu suurenemist. Hiirtel täheldatud hepatotsellulaarsete leidude esinemine võib olla omane ainult närilistele.

Rilpiviriin andis negatiivsed tulemused metaboolse aktiveerimise süsteemi olemasolul või puudumisel *in vitro* Ames'i pöördmutatsiooni testis ja *in vitro* hiire lümfoomi klastogeensusu testis. Rilpiviriin ei indutseerinud kromosoomi kahjustust *in vivo* hiire mikrotoomade testis.

REKAMBYSe paikne talutavus

Pärast REKAMBYSe pikaajalist korduvat manustamist koertele ja minisigadele täheldati kerget lühiajalist (st minisigadel 1...4 päeva) erüteemi ja lahkamisel täheldati süsteemsetel valgeid kogumeid koos dreenivate lümfisõlmede turse ja värvimuutusega. Mikroskoopilisel uuringul leiti süsteemsetes makrofaagide infiltratsioonid ja eosinofiilide kogumeid. Makrofaagide infiltratsiooni vastust märgati ka dreenivates/regionaalsetes lümfisõlmedes. Neid leidusid peeti pigem reaktsiooniks kogunenud materjalile, mitte paikse ärrituse ilminguks.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

poloksameer 338
sidrunhappe monohüdraat
glükoosmonohüdraat
naatriumdivesinikfosfaatmonohüdraat
naatriumhüdroksiid (pH reguleerimiseks ja isotoonilisuse tagamiseks)
süstevesi

6.2 Sobimatus

Seda ravimpreparaati ei tohi segada teiste ravimitega ega lahjenditega.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat

Ravimi kasutusaegne keemilis-füüsikaline stabiilsus on tõestatud 6 tunni jooksul temperatuuril 25 °C.

Süstlasse tõmmatud suspensioon tuleb ära kasutada niipea kui võimalik, kuid ravim võib jääda süstlasse kuni 2 tunniks. 2 tunni möödumisel tuleb ravim, süstal ja nõel hävitada.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C).

Mitte lasta külmuda.

Enne manustamist peab viaal soojenema toatemperatuurini (mitte üle 25 °C). Viaali võib jätta karpis toatemperatuuril kuni 6 tunniks; ärge pange seda külmkappi tagasi. Kui seda ei ole kasutatud 6 tunni jooksul, tuleb viaal hävitada (vt lõik 6.3).

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

I tüüpi klaasist viaal.

600 mg pakend

Igas pakendis on üks butüülelastomeerist punnkorgi, alumiiniumümbrise ja eemaldatava plastist kattega 4 ml läbipaistvast klaasist viaal, 1 süstal (0,2 ml gradueeringuga), 1 viaaliadapter ja 1 süstlanõel (23 G, 1½ tolli).

900 mg pakend

Igas pakendis on üks butüülelastomeerist punnkorgi, alumiiniumümbrise ja eemaldatava plastist kattega 4 ml läbipaistvast klaasist viaal, 1 süstal (0,2 ml gradueeringuga), 1 viaaliadapter ja 1 süstlanõel (23 G, 1½ tolli).

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

Täielik juhend REKAMBYSe kasutamiseks ja käsitlemiseks on pakendi infolehes (vt Kasutusjuhend).

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

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

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 17. detsember 2020

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:
<http://www.ema.europa.eu>.

II LISA

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava(te) tootja(te) nimi ja aadress

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgia

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• Perioodilised ohutusaruanded

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

Müügiloa hoidja peab esitama asjaomase ravimi esimese perioodilise ohutusaruande 6 kuu jooksul pärast müügiloa saamist.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• Riskijuhtimiskava

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

• Müügiloajärgsed kohustused

Müügiloa hoidja rakendab ettenähtud aja jooksul järgmisi meetmeid:

Kirjeldus	Kuupäev
<p>Müügiloa hoidja viib läbi prospektiivse kohortuuringu (uuring COMBINE-2), et koguda patsientidelt andmed kliinilise efektiivsuse, ravist kinnipidamise, püsivuse ja katkestamiste hindamiseks pärast ravi alustamist kabotegraviiri ja rilpiviriiniga pikatoimelise raviskeemi järgi. Uuringus jälgitakse ka resistentsust ja ravivastust järgnevate retroviirusvastaste raviskeemide suhtes patsientidel, kes lähevad kabotegraviiri ja rilpiviriini pikatoimeliselt raviskeemilt üle teisele raviskeemile. Müügiloa hoidja esitab uuringu vaheandmed üks kord aastas ja uuringu lõplikud tulemused 2026. a septembriks.</p>	<p>September 2026</p>
<p>Müügiloa hoidja viib läbi viieaastase ravimikasutuse uuringu (<i>drug utilisation study</i>, DUS) tavaelu tingimustes. Selle jälgimis-kohortuuringu eesmärgiks on paremini mõista patsiendipopulatsiooni, kes saab kabotegraviiri pikatoimelisi süsteid ja/või rilpiviriini pikatoimelisi süsteid sisaldavaid raviskeeme tavapärase kliinilise praktika käigus. Uuringus hinnatakse kasutamise mustreid, ravist kinnipidamist, nende raviskeemide turuletulekujärgset kliinilist efektiivsust ning jälgitakse resistentsust viroloogilise ravivastuse puudumise korral, kui on olemas andmed testimise kohta resistentsuse suhtes. Müügiloa hoidja esitab uuringu vaheandmed üks kord aastas ja DUS uuringu lõplikud tulemused 2026. a septembriks.</p>	<p>September 2026</p>

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLISKARP – 600 mg

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

REKAMBYS 600 mg toimeainet prolongeeritult vabastav süstesuspensioon
rilpivirinum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks viaal sisaldab 600 mg rilpiviriini

3. ABIAINED

Abiained: poloksameer 338, sidrunhappe monohüdraat, glükoosmonohüdraat, naatriumdivesinikfosfaatmonohüdraat, naatriumhüdrosiid pH reguleerimiseks ja isotoonilisuse tagamiseks, süstevesi

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Toimeainet prolongeeritult vabastav süstesuspensioon

Sisu:

1 viaal

1 viaaliadapter

1 süstal

1 süstlanõel

2 ml

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Intramuskulaarne.

Ava siit

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril 2 °C...8 °C. Mitte lasta külmuda.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/20/1482/001

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)****17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод**

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

KAARDIL (KARBIS) PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED – 600 mg

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

REKAMBYS 600 mg toimeainet prolongeeritult vabastav süstesuspensioon
rilpivirinum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

3. ABIAINED

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

2 ml

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Intamuskulaarne.

Enne REKAMBYSe ettevalmistamist lugege kasutusjuhendit

**6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA
KÄTTESAAMATUS KOHAS**

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/20/1482/001

13. PARTII NUMBER

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

VIAAL – 600 mg

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

REKAMBYS 600 mg
rilpivirinum
i.m.

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

2 ml

6. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLISKARP – 900 mg

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

REKAMBYS 900 mg toimeainet prolongeeritult vabastav süstesuspensioon
rilpivirinum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks viaal sisaldab 900 mg rilpiviriini

3. ABIAINED

Abiained: poloksameer 338, sidrunhappe monohüdraat, glükoosmonohüdraat, naatriumdivesinikfosfaatmonohüdraat, naatriumhüdrosiid pH reguleerimiseks ja isotoonilisuse tagamiseks, süstevesi

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Toimeainet prolongeeritult vabastav süstesuspensioon

Sisu:

1 viaal

1 viaaliadapter

1 süstal

1 süstlanõel

3 ml

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Intramuskulaarne.

Ava siit

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril 2 °C...8 °C. Mitte lasta külmuda.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/20/1482/002

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)****17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод**

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

KAARDIL (KARBIS) PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED – 900 mg

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

REKAMBY 900 mg toimeainet prolongeeritult vabastav süstesuspensioon
rilpivirinum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

3. ABIAINED

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

3 ml

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Intamuskulaarne.

Enne REKAMBYSe ettevalmistamist lugege kasutusjuhendit

**6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA
KÄTTESAAMATUS KOHAS**

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/20/1482/002

13. PARTII NUMBER

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

VIAAL – 900 mg

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

REKAMBYS 900 mg
rilpivirinum
i.m.

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

3 ml

6. MUU

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave kasutajale
REKAMBYS 600 mg toimeainet prolungeeritult vabastav süstesuspensioon
rilpiviriin (*rilpivirinum*)

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Te saate sellele kaasa aidata, teatades ravimi kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on REKAMBYS ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne REKAMBYSi kasutamist
3. Kuidas REKAMBYSi manustatakse
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas REKAMBYSi säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on REKAMBYS ja milleks seda kasutatakse

REKAMBYS sisaldab toimeainet rilpiviriini. See kuulub ravimite rühma, mida nimetatakse mittenukleosiidseteks pöördtranskriptaasi inhibiitoriteks (*non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors*, NNRTI-d). Neid ravimeid kasutatakse 1. tüüpi inimese immuunpuudulikkuse viiruse (HIV-1) infektsiooni raviks.

REKAMBYS toimib koos teise HIV-vastase ravimiga sel teel, et takistab viirusel enesest koopiategemist. REKAMBYSi süsted ei ravi HIV infektsioonist terveks, kuid aitavad vähendada HIV hulka teie organismis ja hoida seda madalal tasemel. See aeglustab immuunsüsteemi kahjustuse ja AIDS-iga seotud infektsioonide ning haiguste väljakujunemist.

REKAMBYSi manustatakse alati koos teise HIV-vastase ravimiga, mida nimetatakse süstitavaks kabotegraviiriks. Neid kasutatakse üheskoos täiskasvanutel, kes on 18-aastased või vanemad ja kelle HIV-1 infektsioon on juba kontrolli all.

2. Mida on vaja teada enne REKAMBYSi kasutamist

REKAMBYSi ei tohi kasutada, kui olete rilpiviriini või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.

REKAMBYSi ei tohi kasutada, kui te kasutate mis tahes ravimit järgnevatest, sest need võivad mõjutada REKAMBYSi või teiste ravimite toimeviisi:

- karbamasepiin, okskarbamepiin, fenobarbitaal, fenütoiin (ravimid epilepsia raviks ja krampihooegade ennetamiseks);
- rifabutiin, rifampitsiin, rifapentiin (ravimid teatud bakteriaalsete infektsioonide, nagu tuberkuloosi, raviks);
- deksametasoon (kortikosteroid, mida kasutatakse mitmesuguste seisundite, nagu põletiku ja allergiliste reaktsioonide, puhul) suukaudse ravikuurina või süstena;
- ravimid, mis sisaldavad naistepuna ürti (*Hypericum perforatum*, taimne ravim depressiooni raviks).

Kui te kasutate mõnda eelnevalt loetletud ravimitest, uurige arstilt teiste ravivõimaluste kohta.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne REKAMBYSe kasutamist pidage nõu oma arsti või apteekriga.

REKAMBYs ei ravi teid HIV-nakkusest terveks. See on osa ravist, millega vähendatakse viiruse hulka veres.

Rääkige oma seisundist arstile

Tutvuge alltoodud punktidega ja öelge oma arstile, kui mõni neist kehtib teie kohta.

- Te peate käima kõigil plaanitud visiitidel süstete saamiseks. Ärge jätke ühtegi visiiti vahele, see on ravi edukuse seisukohast väga tähtis. Kui te ei saa plaanitud ajal visiidile minna, teatage sellest oma arstile niipea kui võimalik.
- Öelge oma arstile, kui teil on kunagi olnud **probleeme maksaga** (sh B-hepatiit või C-hepatiit) või **probleeme neerudega**. Teie arst võib kontrollida, kui hästi teie maks või neerud töötavad, et otsustada, kas te saate REKAMBYSt kasutada. Maksakahjustuse nähtude kohta vt „Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed“ selle infolehe lõigus 4.
- Öelge oma arstile kohe, kui te märkate endal mis tahes **infektsiooni sümptomeid** (nt palavik, külmavärinad, higistamine). Mõnedel HIV-ga patsientidel võivad peagi pärast HIV-vastase ravi alustamist tekkida varasematest infektsioonidest tingitud põletikunähud. Arvatakse, et need sümptomid tekivad organismi immuunvastuse paranemise tõttu, mis lubab organismil võidelda infektsioonidega, mis olid organismis varem olemas, aga ei põhjustanud märgatavaid sümptomeid.
- Samuti rääkige kohe oma arstile, kui märkate mis tahes selliseid sümptomeid, nagu lihasnõrkus, labakätest ja labajalgadest lähtuv ja kehatüve suunas edasi leviv nõrkus, südamepekslemine, treemor või hüperaktiivsus, sest pärast HIV-infektsiooni vastaste ravimite võtmise alustamist võivad esineda ka autoimmuunhäired (seisundid, mis tekivad, kui immuunsüsteem ründab ekslikult organismi tervet kudet). Autoimmuunhäired võivad avalduda mitmeid kuid pärast ravi alustamist.
- Öelge oma arstile, kui te kasutate mis tahes ravimeid, mille kohta teile on räägitud, et need võivad põhjustada eluohtlikku ebakorrapärasust südametööd (*torsades de pointes*).

Süstereaktsioonid

Mõnedel inimestel on minutite jooksul pärast riipiviriini süste saamist tekkinud süstejärgse reaktsiooni sümptomid. Enamik sümptomeid laheneb mõne minuti jooksul pärast süstet. Süstejärgsete reaktsioonide sümptomid võivad hõlmata: hingamisraskust, kõhukrampe, löövet, higistamist, suu tuimust, ärevustunnet, soojatunnet, joobnud tunnet või tunnet, et te kohe minestate (minestustunne), vererõhu muutusi ning valu (nt seljas ja rinnus). Öelge oma tervishoiutöötajale, kui teil tekivad pärast süstete saamist sellised sümptomid.

Regulaarsed visiidid on tähtsad

On tähtis, et te **lähete kokkulepitud ajal visiidile** REKAMBYSt saama, et hoida HIV-infektsiooni kontrolli all ja peatada haiguse süvenemine. Ärge jätke ühtegi visiiti vahele, ravi edukuse seisukohast on see väga tähtis. Kui te ei saa minna visiidile kokkulepitud ajal, teatage sellest oma arstile niipea kui võimalik. Rääkige oma arstiga, kui te kaalute ravi lõpetamist. Kui te saate REKAMBYSe süste liiga hilja või kui te katkestate REKAMBYSe kasutamise, on teil vaja võtta teisi ravimeid HIV-infektsiooni raviks ja viirusresistentsuse tekkimise ohu vähendamiseks, sest ravimi sisaldus teie organismis muutub liiga väikeseks, et ravida HIV-infektsiooni.

Lapsed

REKAMBYs ei ole mõeldud alla 18-aastastele lastele ja noorukitele, sest seda ei ole neil patsientidel uuritud.

Muud ravimid ja REKAMBYs

Teatage oma tervishoiutöötajale, kui te kasutate, olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mis tahes muid ravimeid. Mõned ravimid võivad mõjutada REKAMBYSe sisaldust veres, kui võtate neid

sel ajal, kui saate ravi REKAMBYSega, samuti võib REKAMBYSt mõjutada seda, kui hästi teised ravimid toimivad.

REKAMBYSt ei tohi manustada koos mõnede teiste ravimitega (vt „REKAMBYSt ei tohi kasutada“ lõigus 2).

REKAMBYSe või teiste ravimite toime võib muutuda, kui kasutate REKAMBYSt koos mis tahes ravimiga järgnevatest:

- klaritromütsiin, erütromütsiin (antibiootikumid);
- metadoon (kasutatakse narkootikumisõltuvuse ja ärajätu raviks).

Kui te võtate midagi eespool mainitud ravimitest, küsige oma arstilt teiste võimaluste kohta.

Rasedus ja imetamine

Rääkige kohe oma arstile, kui olete rase või plaanite rasestuda. Teie arst kaalub kasu ja riske teile ja teie lapsele, mis on seotud REKAMBYSe kasutamisega raseduse ajal. Kui te plaanite rasestuda, rääkige kõigepealt oma arstiga, sest rilpiviriin võib jääda teie kehas püsima kuni 4 aastaks pärast viimase REKAMBYSe süste saamist.

HIV-positiivsetel naistel ei ole soovitatav last rinnaga toita, sest HIV-nakkus võib lapsele rinnapiimaga edasi kanduda.

Kui te imetate või kavatsete imetada, pidage võimalikult kiiresti nõu oma arstiga.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Mõned patsiendid võivad tunda väsimust, pearinglust või uimasust ravi ajal REKAMBYSega. Ärge juhtige autot ega käsitsege masinaid, kui teil tekib ükskõik milline neist kõrvaltoimetest.

Oluline teave REKAMBYSe mõnede koostisosade kohta

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi 2 ml süstes, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

3. Kuidas REKAMBYSt manustatakse

Meditsiiniõde või arst süstib teile REKAMBYSt tuharalihasesse (*intramuskulaarne süste või i.m. süste*).

Teid süstitakse **kas üks kord kuus või üks kord iga kahe kuu järel** samaaegselt teise süstitava ravimiga, mida nimetatakse kabotegraviiriks. Teie arst selgitab teile, kui tihti teile ravimeid manustatakse.

Kui te alustate ravi REKAMBYSega, võite te koos arstiga otsustada, et alustate igapäevast ravi ühe 25 mg rilpiviriini tabletiga toidukorra ajal ja ühe 30 mg kabotegraviiri tabletiga ühe kuu jooksul enne esimest REKAMBYSe süstet. Seda nimetatakse **sissejuhatavaks perioodiks** – tablettide võtmine, enne kui saate REKAMBYSe ja kabotegraviiri süsteid, võimaldab arstil kontrollida, kui hästi need ravimid teile sobivad.

Teise võimalusena võite koos arstiga otsustada, et alustate kohe REKAMBYSe süstetega.

Kui te hakkate saama REKAMBYSt üks kord kuus, on teie ravi järgmine:

	Millal?	
Ravim	Esimene süste	Alates teisest süstest üks kord kuus
Rilpiviriin	ühekordne süste 900 mg	600 mg süste iga kuu
Kabotegraviir	ühekordne süste 600 mg	400 mg süste iga kuu

Kui te hakkate saama REKAMBYSt iga kahe kuu järel, on teie ravi järgmine:

	Millal?	
Ravim	Esimene ja teine süste, mille vahele jääb üks kuu	Alates kolmandast süstest iga kahe kuu järel
Rilpiviriin	ühikordne süste 900 mg	900 mg süste iga 2 kuu järel
Kabotegraviir	ühikordne süste 600 mg	600 mg süste iga 2 kuu järel

Kui teil jääb REKAMBYSe süste tegemata

On tähtis, et te peate kinni regulaarsetest kavakohastest süstimise visiitidest. Kui teil jääb visiidile minemata, pöörduge kohe oma arsti poole, et leppida kokku uue visiidi aeg.

Rääkige oma arstile, kui arvate, et teil ei ole võimalik minna saama REKAMBYSe süstet tavalisel ajal. Teie arst võib teil soovitada võtta selle asemel tablette, kuni teil on võimalik taas minna REKAMBYSe süsteid saama.

Kui teile manustatakse REKAMBYSt rohkem, kui ette nähtud

Seda ravimit manustab teile arst või meditsiiniõde, seega on ebatõenäoline, et teile võidakse manustada liiga palju ravimit. Kui olete mures, rääkige sellest oma arstile või meditsiiniõele.

Ärge lõpetage REKAMBYSe kasutamist ilma arstiga nõu pidamata

Kasutage REKAMBYSt nii kaua, kui arst on seda soovitanud. Ärge lõpetage ravi enne, kui arst on seda teile soovitanud.

Rilpiviriin (REKAMBYSe toimeaine) võib väikeses koguses jääda teie organismi püsima kuni 4 aastaks pärast ravi lõpetamist, kuid niipea, kui olete saanud oma viimase REKAMBYSe süste, hakkab rilpiviriini kontsentratsioon organismis vähenema, kuni ei ole enam piisav, et hästi viirusega võidelda ning viirus võib muutuda resistentseks. Et hoida oma HIV-1 infektsiooni kontrolli all ja peatada viiruse resistentseks muutumine, peate alustama teist HIV-vastast ravi selleks ajaks, kui oli plaanitud järgmine REKAMBYSe süste.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Järgnevalt on loetletud kõrvaltoimed, millest on teatatud REKAMBYSe kasutamisel koos süstitava kabotegraviiriga.

Väga sagedad kõrvaltoimed (esinevad vähemalt 1 inimesel 10-st)

- peavalu;
- süstekoha reaktsioonid – need on üldiselt kerged kuni mõõdukad ja vähenesid aja jooksul. Sümptomite hulka võivad kuuluda:
 - väga sage: valu ja ebamugavustunne, tihkenenud koht või kühm;
 - sage: punetus, sügelus, paistetus, soojus või verevalum (mille korral võib esineda värvimuutus või nahaalune verekogum);
 - aeg-ajalt: tuimus, kerge veritsus, abstsess (mädakogum) või tselluliit (kuumus, paistetus või punetus);
- kuumatunne/palavikutunne (*pürektsia*), mida võib esineda ühe nädala jooksul pärast süsteid.

Sagedad kõrvaltoimed (esinevad vähem kui 1 inimesel 10-st)

- depressioon;
- ärevus;
- ebatavalised unenäod;
- unehäired (*unetus*);
- pearinglus;

- iiveldus;
- oksendamine;
- kõhuvalu;
- kõhugaasid (*kõhupuhitus*);
- kõhulahtisus;
- lööve;
- lihasvalu (*müalgia*);
- väsimus (*kurnatus*);
- nõrkustunne (*jõuetus*);
- üldine halb enesetunne (*haigusetunne*);
- kehakaalu suurenemine.

Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed (esinevad vähem kui 1 inimesel 100-st)

- uimasuse tunne (*somnolentsus*);
- joobnud tunne süste ajal või järel; sellele võib järgneda minestamine;
- maksakahjustus (nähtude hulka võivad kuuluda naha ja silmavalgete kollaseks muutumine, söögiisu kaotus, sügelus, kõhu hellus, heledat värvi väljaheide või ebatavaliselt tume uriin);
- muutused maksa vereanalüüsides (*transaminaaside* aktiivsuse suurenemine);
- *bilirubiini* (maksas toodetav aine) sisalduse suurenemine veres.

Muud kõrvaltoimed

- Tugev kõhuvalu, mida põhjustab kõhunäärme põletik (*pankreatiit*).

Järgmised kõrvaltoimed, mis esinevad rilpiviriini tablettide võtmisel, võivad esineda ka REKAMBYSe süstimisel:

Väga sagedad kõrvaltoimed (esinevad vähemalt 1 inimesel 10-st)

- kolesterooli ja/või kõhunäärmes toodetava ensüümi amülaasi sisalduse suurenemine veres.

Sagedad kõrvaltoimed (esinevad vähem kui 1 inimesel 10-st)

- söögiisu vähenemine;
- unehäired;
- masendunud meeleolu;
- ebamugavustunne kõhus;
- suukuivus;
- vere valgeliblede ja vereliistakute väike arv, hemoglobiini vähenemine veres, triglütseriidide ja/või lipaasi sisalduse suurenemine veres.

Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed (esinevad vähem kui 1 inimesel 100-st)

- põletiku või infektsiooni nähud või sümptomid, näiteks palavik, külmavärinad, higistamine (*immuunsüsteemi reaktivatsiooni sündroom, vt täpsemalt lõik 2*).

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt V lisa) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas REKAMBYSt säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil pärast EXP. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C). Mitte lasta külmuda.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida REKAMBYS sisaldab

- Toimeaine on rilpiviriin. Üks 2 ml viaal sisaldab 600 mg rilpiviriini.
- Teised koostisosad on poloksameer 338, sidrunhappe monohüdraat, glükoosmonohüdraat, naatriumdivesinikfosfaatmonohüdraat, naatriumhüdrokksiid pH reguleerimiseks ja isotoonilisuse tagamiseks ning süstevesi.

Kuidas REKAMBYS välja näeb ja pakendi sisu

Toimeainet prolongeeritult vabastav süstesuspensioon. REKAMBYS on saadaval klaasviaalis. Pakendis on ka 1 süstal, 1 viaaliadapter ja 1 süstlanõel.

Müügiloa hoidja

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

Tootja

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgia

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

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@viiivhealthcare.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 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
Janssen_safety_slo@its.jnj.com

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Infoleht on viimati uuendatud <KK.AAAA>.

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: **Error! Hyperlink reference not valid..**

Järgmine teave on ainult meditsiini- või tervishoiutöötajatele. Meditsiini- või tervishoiutöötaja peab lisaks olema lugenud ka täielikku ravimiteavet (ravimi omaduste kokkuvõte).

REKAMBYS 2 ml süstelahuse kasutusjuhend:

Ülevaade

Täieliku annuse manustamiseks on vaja teha kaks süstet:

2 ml kabotegraviiri ja 2 ml rilpiviriini.

Kabotegraviir ja rilpiviriin on suspensioonid, mida ei ole vaja edasi lahjendada ega lahustada. Mõlema ravimi ettevalmistamise sammud on ühesugused.

Kabotegraviir ja rilpiviriin on ette nähtud ainult intramuskulaarseks manustamiseks. Mõlemad süsted tuleb teha tuharasse. Manustamise järjekord ei ole tähtis.

Märkus. Soovitav on kasutada eesmist tuharapiirkonda (keskmine tuharalihas).

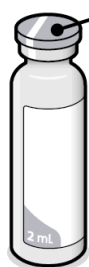


Säilitamistingimused

- Hoida külmkapis temperatuuril 2 °C...8 °C.

Mitte lasta külmuda.

Rilpiviriini viaal

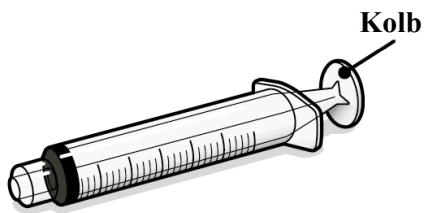


Viaali kate
(Kummist
punnkork on
katte all)

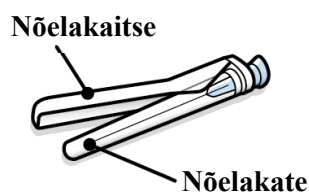
Viaaliadapter



Süstal



Süstlanõel



Teie pakendi sisu

- 1 rilpiviriini viaal
- 1 viaaliadapter
- 1 süstal
- 1 süstlanõel (23 G, 1½ tolli)
Võtke arvesse patsiendi kehaehitust ja valige meditsiinilistel kaalutlustel sobiva pikkusega nõel.

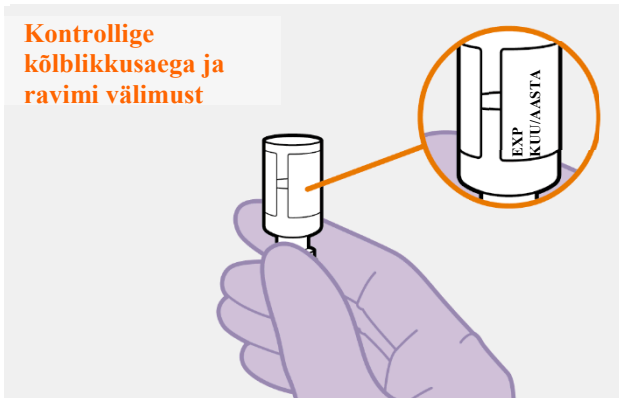
Lisaks on vajalikud

- Mittesteriilsed kindad
- 2 alkoholilapikest
- 2 marlitampooni
- Sobiv teravate esemete kogumiskonteiner
- 1 pakend 2 ml kabotegraviiriga
Veenduge, et kabotegraviiri pakend on käepärast, enne kui alustate süstimist.

Ettevalmistus

1. Kontrollige viaali

Kontrollige
kõlblikkusaega ja
ravimi välimust



- Kontrollige, ega kõlblikkusaeg ei ole möödunud.
- Kontrollige viaale kohe. Kui märkate vöörosakesi, ei tohi seda preparaati kasutada.

Mitte kasutada, kui kõlblikkusaeg on möödunud.

2. Oodake 15 minutit



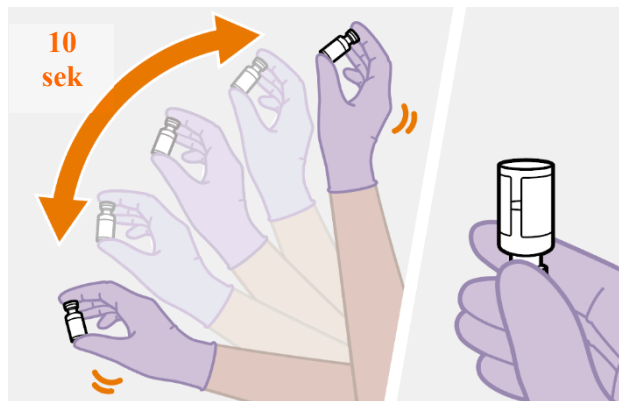
Oodake 15 minutit



- Enne süstimist oodake vähemalt 15 minutit, et ravim jõuaks soojeneda toatemperatuurini.

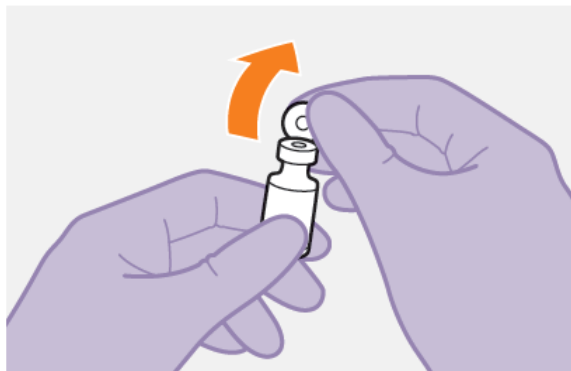
3. Loksutage jõuliselt

10
sek



- Hoidke viaali kindlalt käes ja loksutage seda jõuliselt 10 sekundi jooksul, nagu joonisel näidatud.
- Pöörake vial tagurpidi ja kontrollige suspensiooni segunemist. See peab välja nägema ühtlane. Kui suspensioon ei ole ühtlane, loksutage viali uuesti.
- Väikeste õhumullide esinemine ravimis on normaalne.

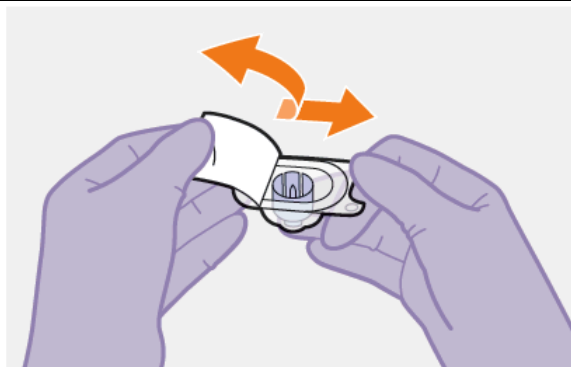
4. Eemaldage viaali kate



- Eemaldage viaali kate.
- Pühkige kummist punnkork alkoholilapiga üle.

Pärast pühkimist **ärge** laske kummist punnkorgil enam millegi vastu puutuda.

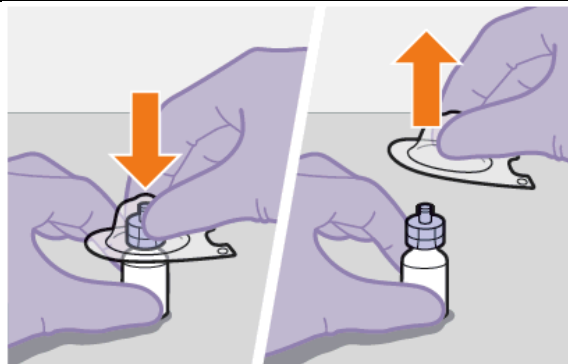
5. Rebige lahti viaaliadapteri pakend



- Tõmmake ära viaaliadapteri pakendi paberist kate.

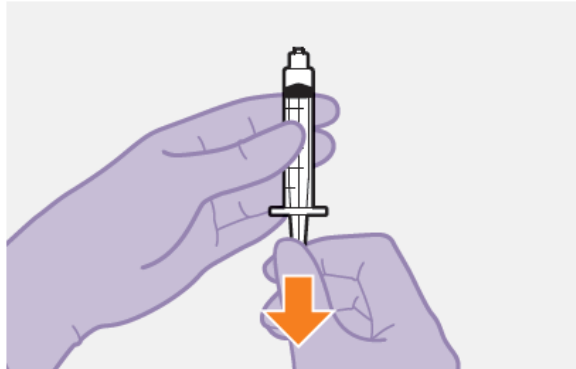
Märkus. Järgmise sammu tegemiseks peab adapter jääma pakendis oma kohale.

6. Ühendage viaaliadapter



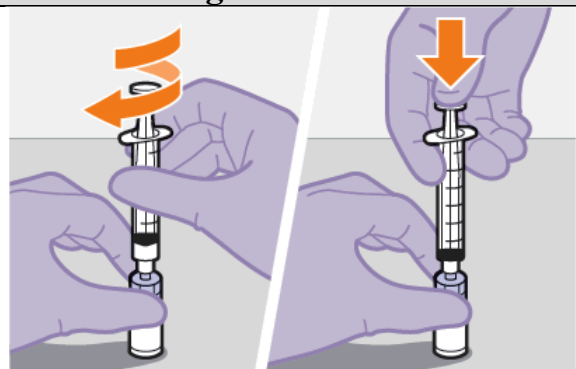
- Suruge viaaliadapter otsesuunas viaalile, kasutades pakendit, nagu näidatud joonisel. Viaaliadapter peab kindlalt paika klõpsama.
- Kui olete valmis, tõstke pakend viaaliadapterilt üles, nagu näidatud joonisel.

7. Valmistage ette süstal



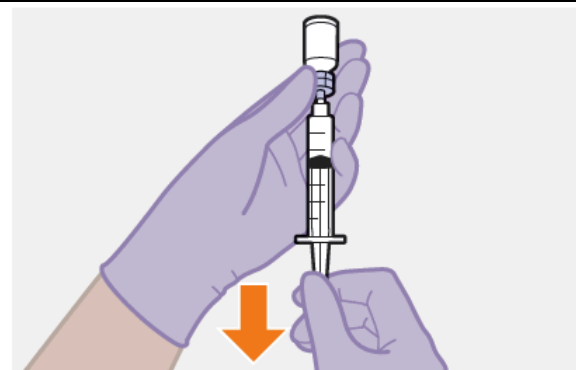
- Võtke süstal pakendist välja.
- Tõmmake süstlasse 1 ml õhku. Sedasi on pärast kergem süstlasse vedelikku tõmmata.

8. Ühendage süstal



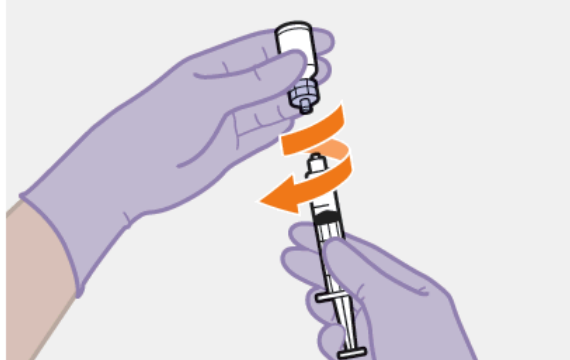
- Hoidke viaaliadapterit ja viaali kindlalt paigal, nagu näidatud joonisel.
- Kruvige süstal kindlalt viaaliadapteri külge.
- Suruge kolb lõpuni alla, nii et õhk liigub süstlast viaali.

9. Tõmmake aeglaselt annus viaalist süstlasse



- Pöörake süstal koos viaaliga ümber ning tõmmake aeglaselt süstlasse nii palju vedelikku kui võimalik. Vedelikku võib olla rohkem kui vajalik annus.

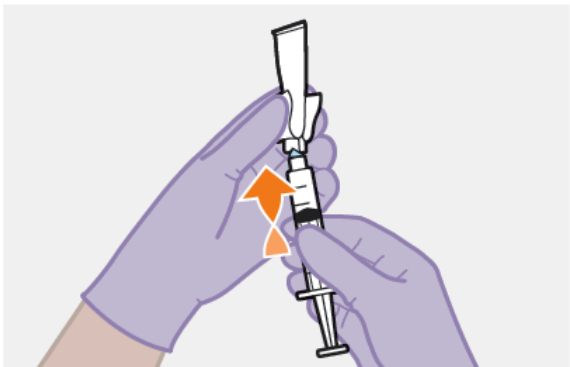
10. Kravige süstal lahti



- Kravige süstal viaaliadapteri küljest lahti, hoides viaaliadapterit nii, nagu näidatud joonisel.

Märkus. Hoidke süstalt püstiasendis, et vältida ravimi väljavoolamist. Kontrollige, et suspensioon oleks ühtlane ja piimvalget värvi.

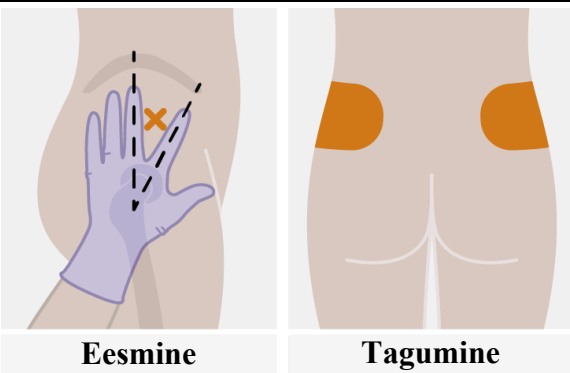
11. Ühendage nõel



- Rebige nõela pakend osaliselt lahti, nii et nõela ühenduskoht paistab.
- Hoides süstalt püstises asendis, keerake süstal kindlalt nõela külge.
- Eemaldage nõelalt pakend.

Süste

12. Valmistage ette süstekoht

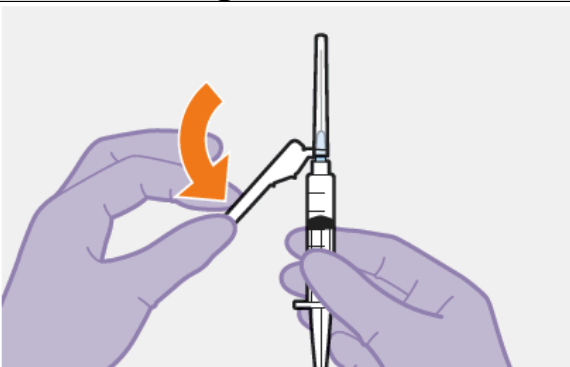


Süste tuleb teha tuharalihase piirkonda. Valige süste jaoks süstekoht:

- Eesmine süstekoht (keskmine tuharalihas, soovitatav)
- Tagumine süstekoht (suur tuharalihas, ülemine välimine veerand)

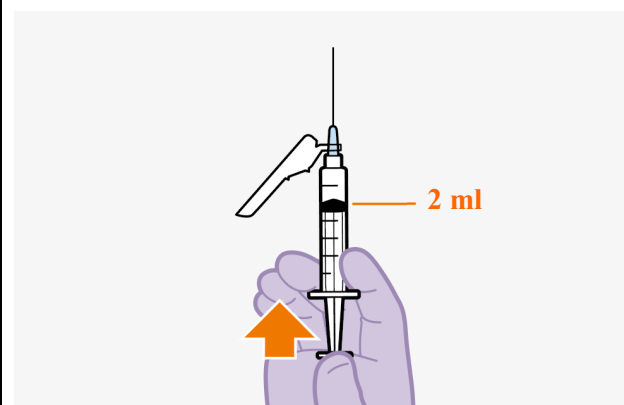
Märkus. Süstida tohib ainult tuharalihasesse. **Mitte** süstida intravenoosselt.

13. Eemaldage nõelakate



- Painutage nõelakaitse nõelast eemale.
- Tõmmake nõelakate nõelalt ära.

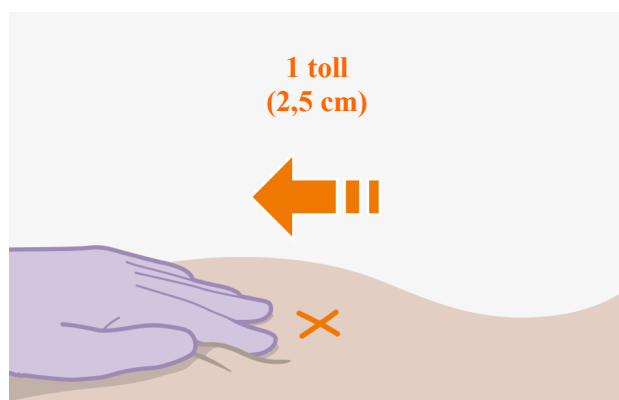
14. Väljutage liigne vedelik



- Hoidke süstalt püsti, nõelaots ülespidi. Suruge kolb kuni 2 ml annuse märgini, et väljutada liigne vedelik ja kõik õhumullid.

Märkus. Puhastage süstekoht alkoholilapiga. Laske nahal õhu käes ära kuivada, enne kui jätkate.

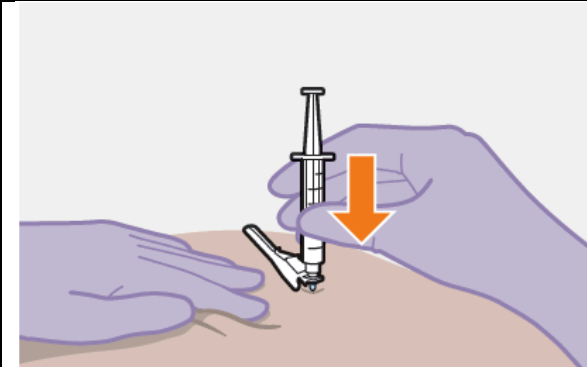
15. Venitage nahka



Kasutage z-süstimistehnikat, et vähendada ravimi lekkimist süstekohest.

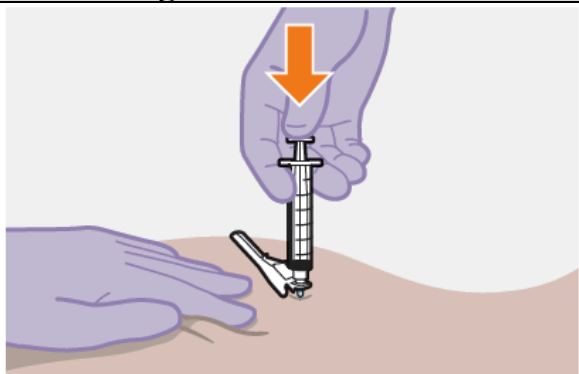
- Tõmmake süstimiskohas nahka tugevasti kõrvale, nihutades seda aluskoe suhtes ligikaudu 2,5 cm (üks toll) võrra.
- Hoidke nahka selles asendis kogu süstimise aja.

16. Sisestage nõel



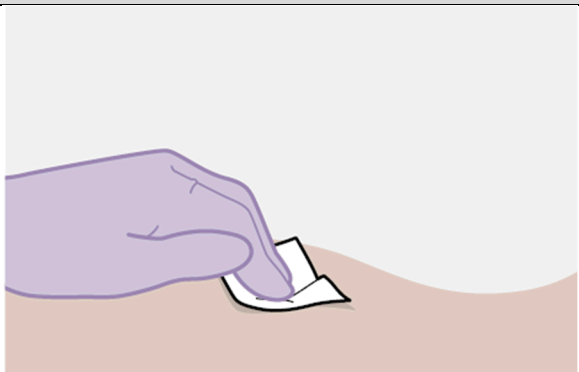
- Sisestage nõel naha sisse kogu pikkuses või piisavalt sügavale, et see ulatuks lihasesse.

17. Süstige annus



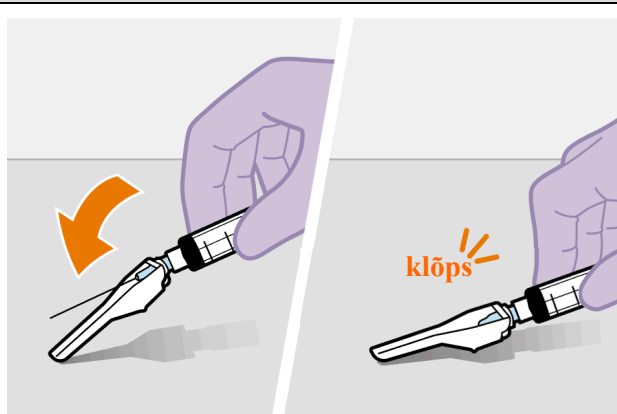
- Hoides endiselt nahka pingul, suruge kolb aeglaselt lõpuni.
- Veenduge, et süstal on tühi.
- Tõmmake nõel nahast välja ja vabastage nahk kohe.

18. Hinnake süstimiskohta



- Suruge marlitamponiga süstekohale.
- Veritsuse korral võib kasutada väikest plaastrit.
- **Ärge** masseerige seda piirkonda.

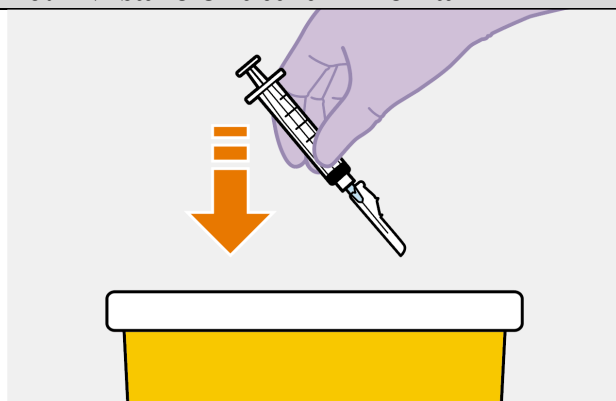
19. Muutke nõel ohutuks



- Painutage nõelakaitse nõela peale.
- Vajutage ettevaatlikult kõva pinna vastu, nii et nõelakaitse lukustub kohale.
- Nõelakaitse lukustumisel kostub klõps.

Pärast süstet

20. Visake ohutult minema



- Visake kasutatud nõelad, süstlad, viaalid ja viaaliadapterid minema vastavalt kohalikele tervishoiu- ja ohutusnõuetele.

Korrake sama teise ravimiga



Korrake kõiki
samme teise
ravimiga

Kui teile ei ole veel tehtud süsted mõlema ravimiga, siis tuleb järgida kabotegraviiri ettevalmistamisel ja süstimisel samme, mida on kirjeldatud kabotegraviiri kasutusjuhendis.

Küsimused ja vastused

1. Kui kauaks võib ravimi külmkapist välja jätta?

Kõige parem on süstida ravim kohe, kui see on soojenenud toatemperatuurini, kuid viaali võib hoida karbi sees toatemperatuuril (maksimaalne temperatuur 25 °C) kuni 6 tundi; ärge pange seda külmkappi tagasi. Kui ravimit ei ole kasutatud 6 tunni jooksul, tuleb viaal ära visata.

2. Kui kaua võib ravimit hoida süstlas?

Kõige parem on süstida (toatemperatuuril) ravim niipea kui võimalik pärast süstlasse tõmbamist, kuid ravimit võib süstlas hoida kuni 2 tundi enne süstimist.

Kui on möödunud 2 tundi, tuleb ravim, süstal ja nõel hävitada.

3. Miks on vaja viaali sisse õhku süstida?

Süstides viaali sisse 1 ml õhku, on kergem viaalist annust süstlasse tõmmata. Ilma õhku süstimata võib osa vedelikust tahtmatult viaali tagasi voolata ja süstlasse jääb vähem ravimit, kui ette nähtud.

4. Kas ravimite manustamise järjekord on oluline?

Ei, järjekord ei ole tähtis.

5. Kas on ohutu viaali soojendada, et see saavutaks kiiremini toatemperatuuri?

Kõige parem on lasta viaalil soojeneda toatemperatuurini loomulikul viisil, kuid võite kasutada ka oma käte soojust soojenemiseks kuluva aja lühendamiseks. Peate siiski tagama, et viaali temperatuur ei tõuse üle 25 °C.

Ärge kasutage mingeid teisi soojendamise meetodeid.

6. Miks on soovitatav kasutada eesmist tuhara süstekohta?

Eesmist tuhara süstekohta (süstitakse keskmisse tuharalihasesse) soovitatakse sellepärast, et see asub eemal suurtest närvidest ja veresoontest. Tagumist tuhara süstekohta (süstitakse suurde tuharalihasesse) on lubatud kasutada, kui tervishoiutöötaja seda eelistab. Süstet ei tohi teha ühtegi teise kohta.

Pakendi infoleht: teave kasutajale
REKAMBYS 900 mg toimeainet prolungeeritult vabastav süstesuspensioon
rilpiviriin (*rilpivirinum*)

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Te saate sellele kaasa aidata, teatades ravimi kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on REKAMBYS ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne REKAMBYSi kasutamist
3. Kuidas REKAMBYSi manustatakse
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas REKAMBYSi säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on REKAMBYS ja milleks seda kasutatakse

REKAMBYS sisaldab toimeainet rilpiviriini. See kuulub ravimite rühma, mida nimetatakse mittenukleosiidseteks pöördtranskriptaasi inhibiitoriteks (*non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors*, NNRTI-d). Neid ravimeid kasutatakse 1. tüüpi inimese immuunpuudulikkuse viiruse (HIV-1) infektsiooni raviks.

REKAMBYS toimib koos teise HIV-vastase ravimiga sel teel, et takistab viirusel enesest koopiategemist. REKAMBYSi süsted ei ravi HIV infektsioonist terveks, kuid aitavad vähendada HIV hulka teie organismis ja hoida seda madalal tasemel. See aeglustab immuunsüsteemi kahjustuse ja AIDS-iga seotud infektsioonide ning haiguste väljakujunemist.

REKAMBYSi manustatakse alati koos teise HIV-vastase ravimiga, mida nimetatakse süstitavaks kabotegraviiriks. Neid kasutatakse üheskoos täiskasvanutel, kes on 18-aastased või vanemad ja kelle HIV-1 infektsioon on juba kontrolli all.

2. Mida on vaja teada enne REKAMBYSi kasutamist

REKAMBYSi ei tohi kasutada, kui olete rilpiviriini või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.

REKAMBYSi ei tohi kasutada, kui te kasutate mis tahes ravimit järgnevatest, sest need võivad mõjutada REKAMBYSi või teiste ravimite toimeviisi:

- karbamasepiin, okskarbamepiin, fenobarbitaal, fenütoiin (ravimid epilepsia raviks ja krampihooegade ennetamiseks);
- rifabutiin, rifampitsiin, rifapentiin (ravimid teatud bakteriaalsete infektsioonide, nagu tuberkuloosi, raviks);
- deksametasoon (kortikosteroid, mida kasutatakse mitmesuguste seisundite, nagu põletiku ja allergiliste reaktsioonide, puhul) suukaudse ravikuurina või süstena;
- ravimid, mis sisaldavad naistepuna ürti (*Hypericum perforatum*, taimne ravim depressiooni raviks).

Kui te kasutate mõnda eelnevalt loetletud ravimitest, uurige arstilt teiste ravivõimaluste kohta.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne REKAMBYSe kasutamist pidage nõu oma arsti või apteekriga.

REKAMBYs ei ravi teid HIV-nakkusest terveks. See on osa ravist, millega vähendatakse viiruse hulka veres.

Rääkige oma seisundist arstile

Tutvuge alltoodud punktidega ja öelge oma arstile, kui mõni neist kehtib teie kohta.

- Te peate käima kõigil plaanitud visiitidel süstete saamiseks. Ärge jätke ühtegi visiiti vahele, see on ravi edukuse seisukohast väga tähtis. Kui te ei saa plaanitud ajal visiidile minna, teatage sellest oma arstile niipea kui võimalik.
- Öelge oma arstile, kui teil on kunagi olnud **probleeme maksaga** (sh B-hepatiit B või C-hepatiit) või **probleeme neerudega**. Teie arst võib kontrollida, kui hästi teie maks või neerud töötavad, et otsustada, kas te saate REKAMBYSt kasutada. Maksakahjustuse nähtude kohta vt „Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed“ selle infolehe lõigus 4.
- Öelge oma arstile kohe, kui te märkate endal mis tahes **infektsiooni sümptomeid** (nt palavik, külmavärinad, higistamine). Mõnedel HIV-ga patsientidel võivad peagi pärast HIV-vastase ravi alustamist tekkida varasematest infektsioonidest tingitud põletikunähud. Arvatakse, et need sümptomid tekivad organismi immuunvastuse paranemise tõttu, mis lubab organismil võidelda infektsioonidega, mis olid organismis varem olemas, aga ei põhjustanud märgatavaid sümptomeid.
- Samuti rääkige kohe oma arstile, kui märkate mis tahes selliseid sümptomeid, nagu lihasnõrkus, labakätest ja labajalgadest lähtuv ja kehatüve suunas edasi leviv nõrkus, südamepekslemine, treemor või hüperaktiivsus, sest pärast HIV-infektsiooni vastaste ravimite võtmise alustamist võivad esineda ka autoimmuunhäired (seisundid, mis tekivad, kui immuunsüsteem ründab ekslikult organismi tervet kudet). Autoimmuunhäired võivad avalduda mitmeid kuid pärast ravi alustamist.
- Öelge oma arstile, kui te kasutate mis tahes ravimeid, mille kohta teile on räägitud, et need võivad põhjustada eluohtlikku ebakorrapärasust südametööd (*torsades de pointes*).

Süstereaktsioonid

Mõnedel inimestel on minutite jooksul pärast rilpiviriini süste saamist tekkinud süstejärgse reaktsiooni sümptomid. Enamik sümptomeid laheneb mõne minuti jooksul pärast süstet. Süstejärgsete reaktsioonide sümptomid võivad hõlmata: hingamisraskust, kõhukrampe, löövet, higistamist, suu tuimust, ärevustunnet, soojatunnet, joobnud tunnet või tunnet, et te kohe minestate (minestustunne), vererõhu muutusi ning valu (nt seljas ja rinnus). Öelge oma tervishoiutöötajale, kui teil tekivad pärast süstete saamist sellised sümptomid.

Regulaarsed visiidid on tähtsad

On tähtis, et te **lähete kokkulepitud ajal visiidile** REKAMBYSt saama, et hoida HIV-infektsiooni kontrolli all ja peatada haiguse süvenemine. Ärge jätke ühtegi visiiti vahele, ravi edukuse seisukohast on see väga tähtis. Kui te ei saa minna visiidile kokkulepitud ajal, teatage sellest oma arstile niipea kui võimalik. Rääkige oma arstiga, kui te kaalute ravi lõpetamist. Kui te saate REKAMBYSe süste liiga hilja või kui te katkestate REKAMBYSe kasutamise, on teil vaja võtta teisi ravimeid HIV-infektsiooni raviks ja viirusresistentsuse tekkimise ohu vähendamiseks, sest ravimi sisaldus teie organismis muutub liiga väikeseks, et ravida HIV-infektsiooni.

Lapsed

REKAMBYs ei ole mõeldud alla 18-aastastele lastele ja noorukitele, sest seda ei ole neil patsientidel uuritud.

Muud ravimid ja REKAMBYs

Teatage oma tervishoiutöötajale, kui te kasutate, olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mis tahes muid ravimeid. Mõned ravimid võivad mõjutada REKAMBYSe sisaldust veres, kui võtate neid

sel ajal, kui saate ravi REKAMBYSega, samuti võib REKAMBYSt mõjutada seda, kui hästi teised ravimid toimivad.

REKAMBYSt ei tohi manustada koos mõnede teiste ravimitega (vt „REKAMBYSt ei tohi kasutada“ lõigus 2).

REKAMBYSe või teiste ravimite toime võib muutuda, kui kasutate REKAMBYSt koos mis tahes ravimiga järgnevatest:

- klaritromütsiin, erütromütsiin (antibiootikumid);
- metadoon (kasutatakse narkootikumisõltuvuse ja ärajätu raviks).

Kui te võtate midagi eespool mainitud ravimitest, küsige oma arstilt teiste võimaluste kohta.

Rasedus ja imetamine

Rääkige kohe oma arstile, kui olete rase või plaanite rasestuda. Teie arst kaalub kasu ja riske teile ja teie lapsele, mis on seotud REKAMBYSe kasutamisega raseduse ajal. Kui te plaanite rasestuda, rääkige kõigepealt oma arstiga, sest rilpiviriin võib jääda teie kehas püsima kuni 4 aastaks pärast viimase REKAMBYSe süste saamist.

HIV-positiivsetel naistel ei ole soovitatav last rinnaga toita, sest HIV-nakkus võib lapsele rinnapiimaga edasi kanduda.

Kui te imetate või kavatsete imetada, pidage võimalikult kiiresti nõu oma arstiga.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Mõned patsiendid võivad tunda väsimust, pearinglust või uimasust ravi ajal REKAMBYSega. Ärge juhtige autot ega käsitsege masinaid, kui teil tekib ükskõik milline neist kõrvaltoimetest.

Oluline teave REKAMBYSe mõnede koostisosade kohta

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi 3 ml süstes, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

3. Kuidas REKAMBYSt manustatakse

Meditsiiniõde või arst süstib teile REKAMBYSt tuharalihasesse (*intramuskulaarne süste või i.m. süste*).

Teid süstitakse **kas üks kord kuus või üks kord iga kahe kuu järel** samaaegselt teise süstitava ravimiga, mida nimetatakse kabotegraviiriks. Teie arst selgitab teile, kui tihti teile ravimeid manustatakse.

Kui te alustate ravi REKAMBYSega, võite te koos arstiga otsustada, et alustate igapäevast ravi ühe 25 mg rilpiviriini tabletiga toidukorra ajal ja ühe 30 mg kabotegraviiri tabletiga ühe kuu jooksul enne esimest REKAMBYSe süstet. Seda nimetatakse **sissejuhatavaks perioodiks** – tablettide võtmine, enne kui saate REKAMBYSe ja kabotegraviiri süsteid, võimaldab arstil kontrollida, kui hästi need ravimid teile sobivad.

Teise võimalusena võite koos arstiga otsustada, et alustate kohe REKAMBYSe süstetega.

Kui te hakkate saama REKAMBYSt üks kord kuus, on teie ravi järgmine:

	Millal?	
Ravim	Esimene süste	Alates teisest süstest üks kord kuus
Rilpiviriin	ühekordne süste 900 mg	600 mg süste iga kuu
Kabotegraviir	ühekordne süste 600 mg	400 mg süste iga kuu

Kui te hakkate saama REKAMBYSt iga kahe kuu järel, on teie ravi järgmine:

	Millal?	
Ravim	Esimene ja teine süste, mille vahele jääb üks kuu	Alates kolmandast süstest iga kahe kuu järel
Rilpiviriin	ühikordne süste 900 mg	900 mg süste iga 2 kuu järel
Kabotegraviir	ühikordne süste 600 mg	600 mg süste iga 2 kuu järel

Kui teil jääb REKAMBYSe süste tegemata

On tähtis, et te peate kinni regulaarsetest kavakohastest süstimise visiitidest. Kui teil jääb visiidile minemata, pöörduge kohe oma arsti poole, et leppida kokku uue visiidi aeg.

Rääkige oma arstile, kui arvate, et teil ei ole võimalik minna saama REKAMBYSe süstet tavalisel ajal. Teie arst võib teil soovitada võtta selle asemel tablette, kuni teil on võimalik taas minna REKAMBYSe süsteid saama.

Kui teile manustatakse REKAMBYSt rohkem, kui ette nähtud

Seda ravimit manustab teile arst või meditsiiniõde, seega on ebatõenäoline, et teile võidakse manustada liiga palju ravimit. Kui olete mures, rääkige sellest oma arstile või meditsiiniõele.

Ärge lõpetage REKAMBYSe kasutamist ilma arstiga nõu pidamata

Kasutage REKAMBYSt nii kaua, kui arst on seda soovitanud. Ärge lõpetage ravi enne, kui arst on seda teile soovitanud.

Rilpiviriin (REKAMBYSe toimeaine) võib väikeses koguses jääda teie organismi püsima kuni 4 aastaks pärast ravi lõpetamist, kuid niipea, kui olete saanud oma viimase REKAMBYSe süste, hakkab rilpiviriini kontsentratsioon organismis vähenema, kuni ei ole enam piisav, et hästi viirusega võidelda ning viirus võib muutuda resistentseks. Et hoida oma HIV-1 infektsiooni kontrolli all ja peatada viiruse resistentseks muutumine, peate alustama teist HIV-vastast ravi selleks ajaks, kui oli plaanitud järgmine REKAMBYSe süste.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Järgnevalt on loetletud kõrvaltoimed, millest on teatatud REKAMBYSe kasutamisel koos süstitava kabotegraviiriga.

Väga sagedad kõrvaltoimed (esinevad vähemalt 1 inimesel 10-st)

- peavalu;
- süstekoha reaktsioonid – need on üldiselt kerged kuni mõõdukad ja vähenesid aja jooksul. Sümptomite hulka võivad kuuluda:
 - väga sage: valu ja ebamugavustunne, tihkenenud koht või külm;
 - sage: punetus, sügelus, paistetus, soojus või verevalum (mille korral võib esineda värvimuutus või nahaalune verekogum);
 - aeg-ajalt: tuimus, kerge veritsus, abstsess (mädakogum) või tselluliit (kuumus, paistetus või punetus);
- kuumatunne/palavikutunne (*pürektsia*), mida võib esineda ühe nädala jooksul pärast süsteid.

Sagedad kõrvaltoimed (esinevad vähem kui 1 inimesel 10-st)

- depressioon;
- ärevus;
- ebatavalised unenäod;
- unehäired (*unetus*);
- pearinglus;

- iiveldus;
- oksendamine;
- kõhuvalu;
- kõhugaasid (*kõhupuhitus*);
- kõhulahtisus;
- lööve;
- lihasvalu (*müalgia*);
- väsimus (*kurnatus*);
- nõrkustunne (*jõuetus*);
- üldine halb enesetunne (*haigusetunne*);
- kehakaalu suurenemine.

Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed (esinevad vähem kui 1 inimesel 100-st)

- uimasuse tunne (*somnolentsus*);
- joobnud tunne süste ajal või järel; sellele võib järgneda minestamine;
- maksakahjustus (nähtude hulka võivad kuuluda naha ja silmavalgete kollaseks muutumine, söögiisu kaotus, sügelus, kõhu hellus, heledat värvi väljaheide või ebatavaliselt tume uriin);
- muutused maksa vereanalüüsides (*transaminaaside* aktiivsuse suurenemine);
- *bilirubiini* (maksas toodetav aine) sisalduse suurenemine veres.

Muud kõrvaltoimed

- Tugev kõhuvalu, mida põhjustab kõhunäärme põletik (*pankreatiit*).

Järgmised kõrvaltoimed, mis esinevad rilpiviriini tablettide võtmisel, võivad esineda ka REKAMBYSe süstimisel:

Väga sagedad kõrvaltoimed (esinevad vähemalt 1 inimesel 10-st)

- kolesterooli ja/või kõhunäärmes toodetava ensüümi amülaasi sisalduse suurenemine veres.

Sagedad kõrvaltoimed (esinevad vähem kui 1 inimesel 10-st)

- söögiisu vähenemine;
- unehäired;
- masendunud meeleolu;
- ebamugavustunne kõhus;
- suukuivus;
- vere valgeliblede ja vereliistakute väike arv, hemoglobiini vähenemine veres, triglütseriidide ja/või lipaasi sisalduse suurenemine veres.

Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed (esinevad vähem kui 1 inimesel 100-st)

- põletiku või infektsiooni nähud või sümptomid, näiteks palavik, külmavärinad, higistamine (*immuunsüsteemi reaktivatsiooni sündroom, vt täpsemalt lõik 2*).

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt V lisa) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas REKAMBYSt säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil pärast EXP. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C). Mitte lasta külmuda.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida REKAMBYS sisaldab

- Toimeaine on rilpiviriin. Üks 3 ml viaal sisaldab 900 mg rilpiviriini.
- Teised koostisosad on poloksameer 338, sidrunhappe monohüdraat, glükoosmonohüdraat, naatriumdivesinikfosfaatmonohüdraat, naatriumhüdrokksiid pH reguleerimiseks ja isotoonilisuse tagamiseks ning süstevesi.

Kuidas REKAMBYS välja näeb ja pakendi sisu

Toimeainet prolongeeritult vabastav süstesuspensioon. REKAMBYS on saadaval klaasviaalis. Pakendis on ka 1 süstal, 1 viaaliadapter ja 1 süstlanõel.

Müügiloa hoidja

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

Tootja

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgia

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

België/Belgique/Belgien

ViiV Healthcare srl/bv
Tél/Tel: + 32 (0) 10 85 65 00
janssen@jacbe.jnj.com

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@viiivhealthcare.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 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
Janssen_safety_slo@its.jnj.com

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Infoleht on viimati uuendatud <KK.AAAA>.

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: **Error! Hyperlink reference not valid..**

Järgmine teave on ainult meditsiini- või tervishoiutöötajatele. Meditsiini- või tervishoiutöötaja peab lisaks olema lugenud ka täielikku ravimiteavet (ravimi omaduste kokkuvõte).

REKAMBYS 3 ml süstelahuse kasutusjuhend:

Ülevaade

Täieliku annuse manustamiseks on vaja teha kaks süstet:

3 ml kabotegraviiri ja 3 ml rilpiviiriini.

Kabotegraviir ja rilpiviiriin on suspensioonid, mida ei ole vaja edasi lahjendada ega lahustada. Mõlema ravimi ettevalmistamise sammud on ühesugused.

Kabotegraviir ja rilpiviiriin on ette nähtud ainult intramuskulaarseks manustamiseks. Mõlemad süsted tuleb teha tuharasse. Manustamise järjekord ei ole tähtis.

Märkus. Soovitav on kasutada eesmist tuharapiirkonda (keskmine tuharalihas).

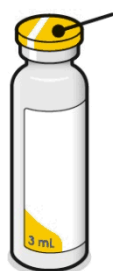


Säilitamistingimused

• Hoida külmkapis temperatuuril 2 °C...8 °C.

• **Mitte lasta** külmuda.

Rilpiviiriini viaal

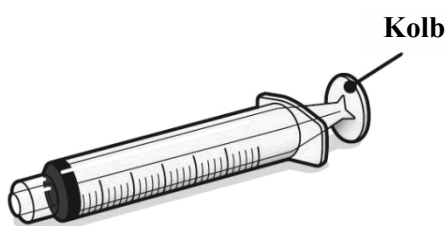


Viaali kate
(Kummist punnkork on katte all)

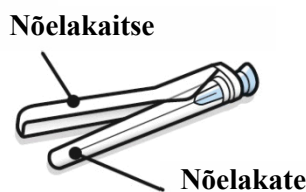
Viaaliadapter



Süstal



Süstlanõel



Teie pakendi sisu

- 1 rilpiviiriini viaal
- 1 viaaliadapter
- 1 süstal
- 1 süstlanõel (23 G, 1½ tolli)
Võtke arvesse patsiendi kehaehitust ja valige meditsiinilistel kaalutlustel sobiva pikkusega nõel.

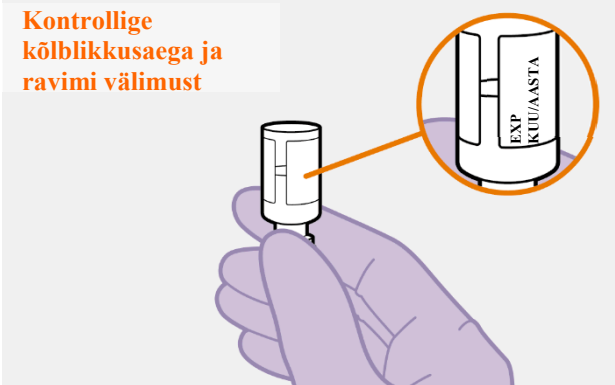
Lisaks on vajalikud

- Mittesteriilsed kindad
- 2 alkoholilapikest
- 2 marlitampooni
- Sobiv teravate esemete kogumiskonteiner
- 1 pakend 3 ml kabotegraviiriga
- Veenduge, et kabotegraviiri pakend on käepärast, enne kui alustate süstimist.

Ettevalmistus

1. Kontrollige viaali

Kontrollige
kõlblikkusaega ja
ravimi välimust



- Kontrollige, ega kõlblikkusaeg ei ole möödunud.
 - Kontrollige viaale kohe. Kui märkate vöörosakesi, ei tohi seda preparaati kasutada.
- Mitte** kasutada, kui kõlblikkusaeg on möödunud.

2. Oodake 15 minutit



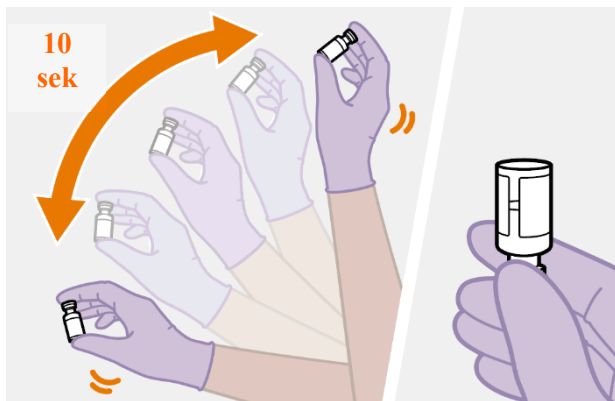
Oodake 15 minutit



- Enne süstimist oodake vähemalt 15 minutit, et ravim jõuaks soojeneda toatemperatuurini.

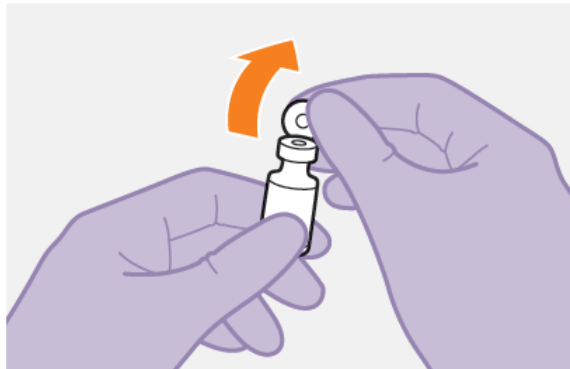
3. Loksutage jõuliselt

10
sek



- Hoidke viaali kindlalt käes ja loksutage seda jõuliselt 10 sekundi jooksul, nagu joonisel näidatud.
- Pöörake viaal tagurpidi ja kontrollige suspensiooni segunemist. See peab välja nägema ühtlane. Kui suspensioon ei ole ühtlane, loksutage vialli uuesti.
- Väikeste õhumullide esinemine ravimis on normaalne.

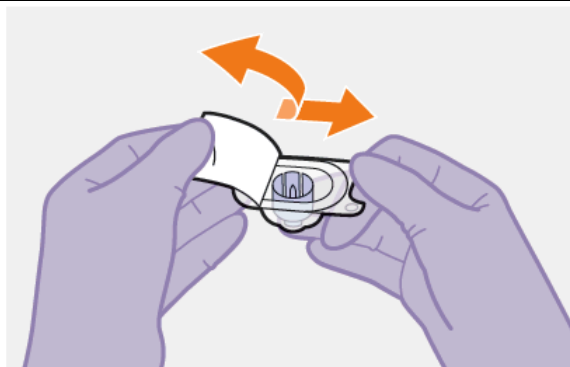
4. Eemaldage viaali kate



- Eemaldage viaali kate.
- Pühkige kummist punnkork alkoholilapiga üle.

▮ Pärast pühkimist **ärge** laske kummist punnkorgil enam millegi vastu puutuda.

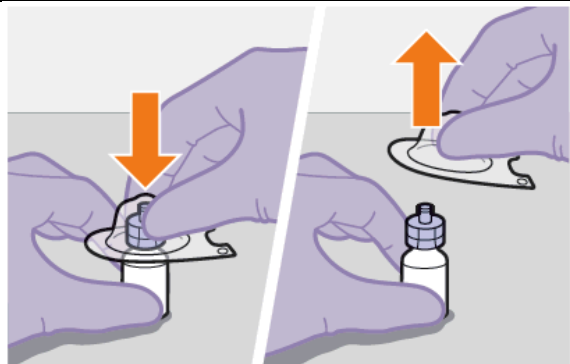
5. Rebige lahti viaaliadapteri pakend



- Tõmmake ära viaaliadapteri pakendi paberist kate.

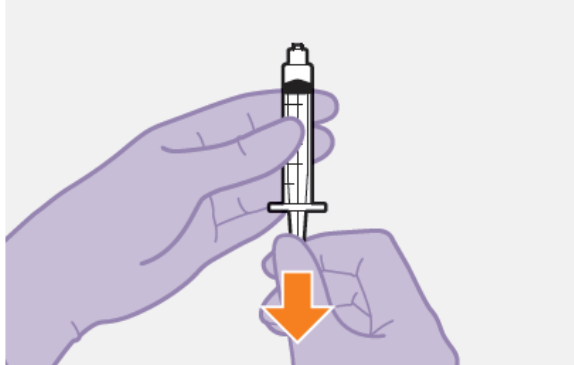
▮ **Märkus.** Järgmise sammu tegemiseks peab adapter jääma pakendis oma kohale.

6. Ühendage viaaliadapter



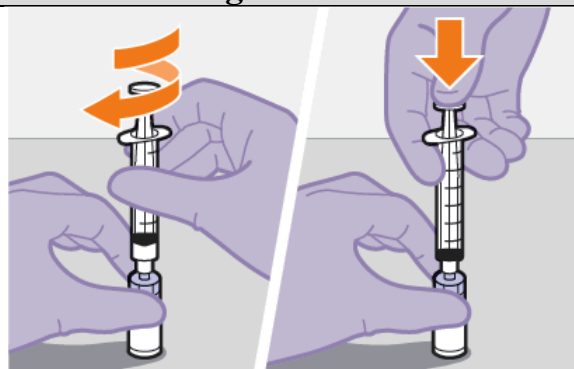
- Suruge viaaliadapter otsesuunas vialile, kasutades pakendit, nagu näidatud joonisel. Viaaliadapter peab kindlalt paika klõpsama.
- Kui olete valmis, tõstke pakend viaaliadapterilt üles, nagu näidatud joonisel.

7. Valmistage ette süstal



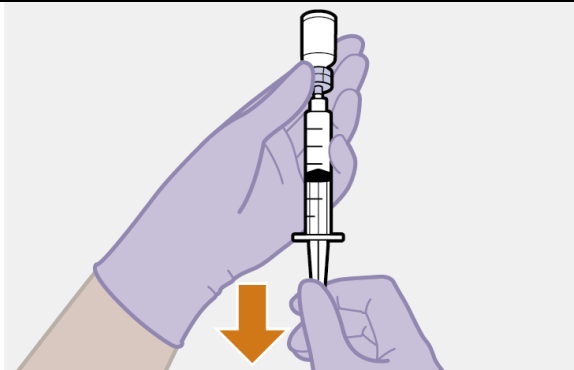
- Võtke süstal pakendist välja.
- Tõmmake süstlasse 1 ml õhku. Sedasi on pärast kergem süstlasse vedelikku tõmmata.

8. Ühendage süstal



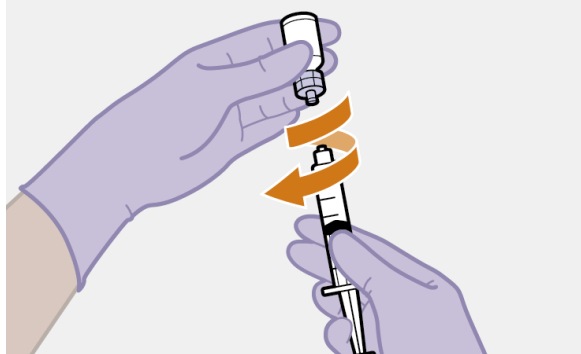
- Hoidke viaaliadapterit ja viaali kindlalt paigal, nagu näidatud joonisel.
- Kruvige süstal kindlalt viaaliadapteri külge.
- Suruge kolb lõpuni alla, nii et õhk liigub süstlast viaali.

9. Tõmmake aeglaselt annus viaalist süstlasse



- Pöörake süstal koos viaaliga ümber ning tõmmake aeglaselt süstlasse nii palju vedelikku kui võimalik. Vedelikku võib olla rohkem kui vajalik annus.

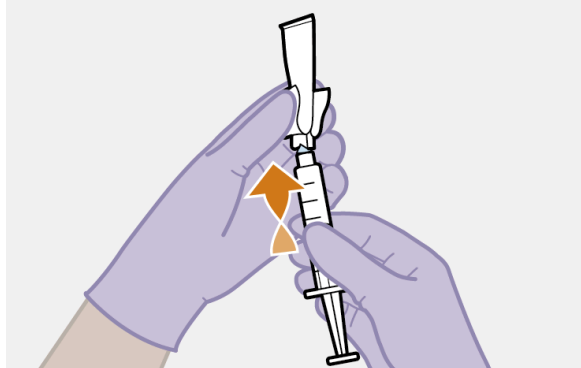
10. Kruvige süstal lahti



- Kruvige süstal viaaliadapteri küljest lahti, hoides viaaliadapterit nii, nagu näidatud joonisel.

Märkus. Hoidke süstalt püstiasendis, et vältida ravimi väljavoolamist. Kontrollige, et suspensioon oleks ühtlane ja piimvalget värvi.

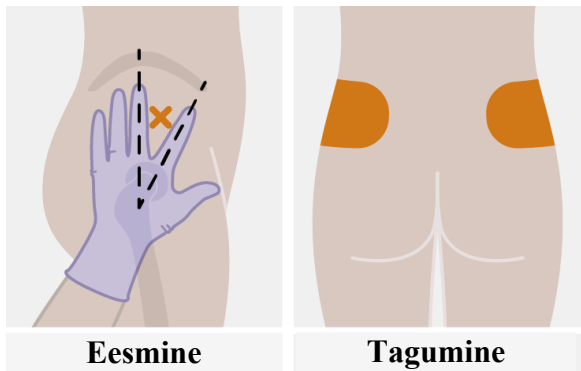
11. Ühendage nõel



- Rebige nõela pakend osaliselt lahti, nii et nõela ühenduskoht paistab.
- Hoides süstalt püstises asendis, keerake süstal kindlalt nõela külge.
- Eemaldage nõelalt pakend.

Süste

12. Valmistage ette süstekoht

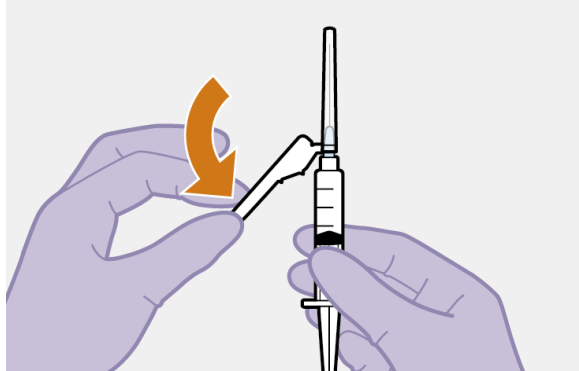


Süste tuleb teha tuharalihase piirkonda. Valige süste jaoks süstekoht:

- Eesmine süstekoht (keskmine tuharalihas, soovitatav)
- Tagumine süstekoht (suur tuharalihas, ülemine välimine veerand)

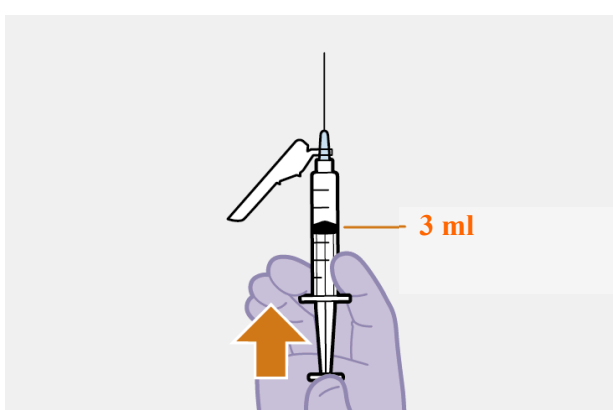
Märkus. Süstida tohib ainult tuharalihasesse. **Mitte** süstida intravenoosselt.

13. Eemaldage nõelakate



- Painutage nõelakaitse nõelast eemale.
- Tõmmake nõelakate nõelalt ära.

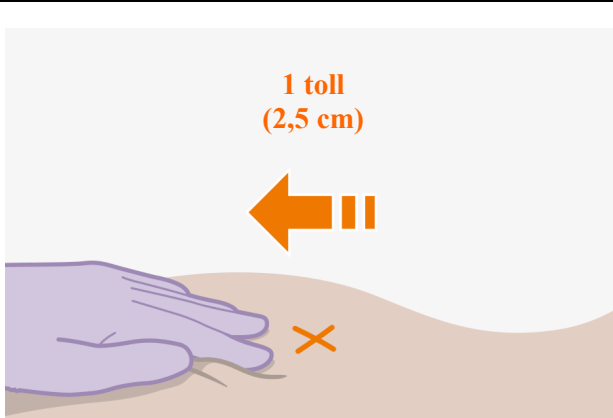
14. Väljutage liigne vedelik



- Hoidke süstalt püsti, nõelaots ülespidi. Suruge kolb kuni 3 ml annuse märgini, et väljutada liigne vedelik ja kõik õhumullid.

Märkus. Puhastage süstekoht alkoholilapiga. Laske nahal õhu käes ära kuivada, enne kui jätkate.

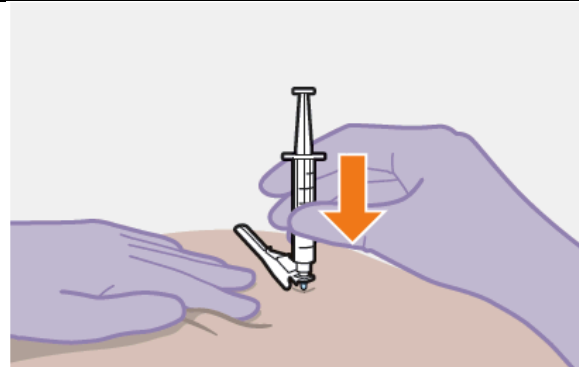
15. Venitage nahka



Kasutage z-süstimistehnikat, et vähendada ravimi lekkimist süstekohest.

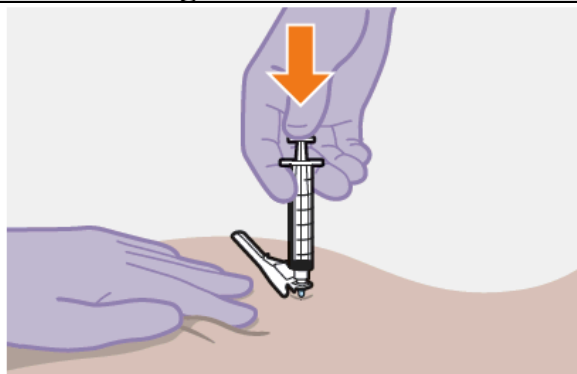
- Tõmmake süstimiskohas nahka tugevasti kõrvale, nihutades seda aluskoe suhtes ligikaudu 2,5 cm (üks toll) võrra.
- Hoidke nahka selles asendis kogu süstimise aja.

16. Sisestage nõel



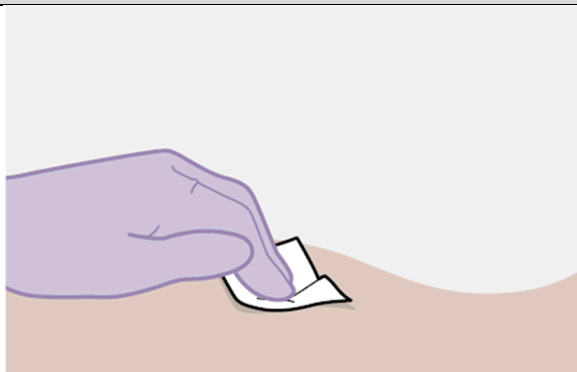
- Sisestage nõel naha sisse kogu pikkuses või piisavalt sügavale, et see ulatuks lihasesse.

17. Süstige annus



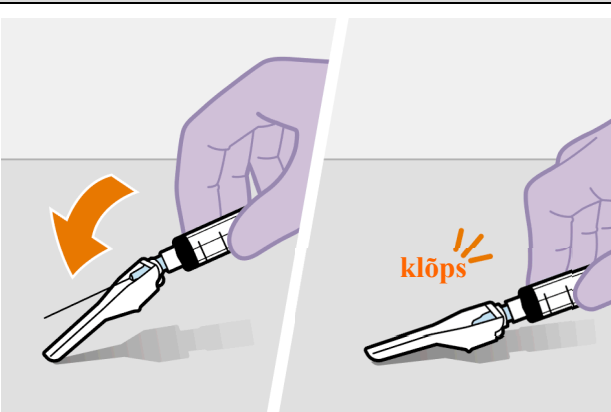
- Hoides endiselt nahka pingul, suruge kolb aeglaselt lõpuni.
- Veenduge, et süstal on tühi.
- Tõmmake nõel nahast välja ja vabastage nahk kohe.

18. Hinnake süstimiskohta



- Suruge marlitampooniga süstekohale.
- Veritsuse korral võib kasutada väikest plaastrit.
- ▮ **Ärge** masseerige seda piirkonda.

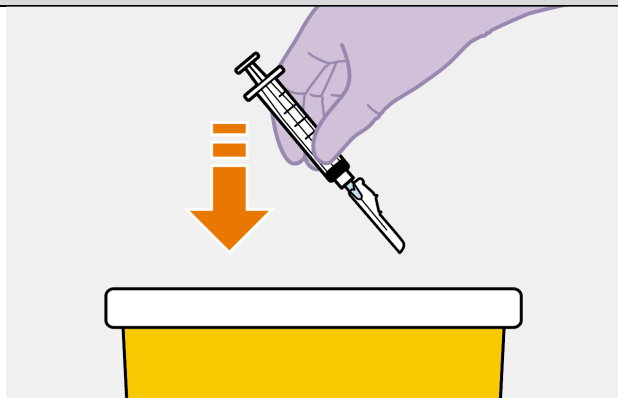
19. Muutke nõel ohutuks



- Painutage nõelakaitse nõela peale.
- Vajutage ettevaatlikult kõva pinna vastu, nii et nõelakaitse lukustub kohale.
- Nõelakaitse lukustumisel kostub klõps.

Pärast süstet

20. Visake ohutult minema



- Visake kasutatud nõelad, süstlad, viaalid ja viaaliadapterid minema vastavalt kohalikele tervishoiu- ja ohutusnõuetele.

Korrake sama teise ravimiga



Kui teile ei ole veel tehtud süsted mõlema ravimiga, siis tuleb järgida kabotegraviiri ettevalmistamisel ja süstimisel samme, mida on kirjeldatud kabotegraviiri kasutusjuhendis.

Küsimused ja vastused

1. Kui kauaks võib ravimi külmkapist välja jätta?

Kõige parem on süstida ravim kohe, kui see on soojenenud toatemperatuurini, kuid viaali võib hoida karbi sees toatemperatuuril (maksimaalne temperatuur 25 °C) kuni 6 tundi; ärge pange seda külmkappi tagasi. Kui ravimit ei ole kasutatud 6 tunni jooksul, tuleb viaal ära visata.

2. Kui kaua võib ravimit hoida süstlas?

Kõige parem on süstida (toatemperatuuril) ravim niipea kui võimalik pärast süstlasse tõmbamist, kuid ravimit võib süstlas hoida kuni 2 tundi enne süstimist.

Kui on möödunud 2 tundi, tuleb ravim, süstal ja nõel hävitada.

3. Miks on vaja viaali sisse õhku süstida?

Süstides viaali sisse 1 ml õhku, on kergem viaalist annust süstlasse tõmmata. Ilma õhku süstimata võib osa vedelikust tahtmatult viaali tagasi voolata ja süstlasse jääb vähem ravimit, kui ette nähtud.

4. Kas ravimite manustamise järjekord on oluline?

Ei, järjekord ei ole tähtis.

5. Kas on ohutu viaali soojendada, et see saavutaks kiiremini toatemperatuuri?

Kõige parem on lasta viaalil soojeneda toatemperatuurini loomulikul viisil, kuid võite kasutada ka oma käte soojust soojenemiseks kuluva aja lühendamiseks. Peate siiski tagama, et viaali temperatuur ei tõuse üle 25 °C.

Ärge kasutage mingeid teisi soojendamise meetodeid.

6. Miks on soovitatav kasutada eesmist tuhara süstekohta?

Eesmist tuhara süstekohta (süstitakse keskmisse tuharalihasesse) soovitatakse sellepärast, et see asub eemal suurtest närvidest ja veresoontest. Tagumist tuhara süstekohta (süstitakse suurde tuharalihasesse) on lubatud kasutada, kui tervishoiutöötaja seda eelistab. Süstet ei tohi teha ühtegi teise kohta.