

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

1. NAZIV LIJEKA

REKAMBYS 600 mg suspenzija za injekciju s produljenim oslobađanjem
REKAMBYS 900 mg suspenzija za injekciju s produljenim oslobađanjem

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Bočica od 2 ml

Jedna bočica sadrži 600 mg rilpivirina.

Bočica od 3 ml

Jedna bočica sadrži 900 mg rilpivirina.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Suspenzija za injekciju s produljenim oslobađanjem
Bijela do bjelkasta suspenzija.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

REKAMBYS je u kombinaciji s injekcijom kabotegravira indiciran za liječenje infekcije virusom humane imunodeficijencije tipa 1 (HIV-1) u odraslih osoba u kojih je stabilnim antiretrovirusnim režimom postignuta virološka supresija (HIV-1 RNA < 50 kopija/ml), a koje trenutno ne pokazuju niti su ranije pokazivale znakove virusne rezistencije na lijekove iz skupine nenukleozidnih inhibitora reverzne transkriptaze (engl. *non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor*, NNRTI) ili inhibitora integraze (engl. *integrase inhibitor*, INI) i koje prethodno nisu doživjele virološki neuspjeh tijekom liječenja tim lijekovima (vidjeti dijelove 4.2, 4.4 i 5.1).

4.2 Doziranje i način primjene

Terapiju mora propisati liječnik s iskustvom u liječenju HIV infekcije. Svaku injekciju mora primijeniti zdravstveni radnik.

Prije uvođenja lijeka REKAMBYS zdravstveni radnik treba pažljivo odabrati bolesnike koji prihvaćaju predviđeni raspored primjene injekcija te ih upoznati s važnošću pridržavanja zakazanih termina primjene lijeka kako bi se održala virusna supresija i smanjio rizik od ponovnog porasta virusnog opterećenja i potencijalnog razvoja rezistencije koji se povezuju s propuštanjem doza.

Nakon prekida liječenja lijekom REKAMBYS u kombinaciji s injekcijom kabotegravira neophodno je, najkasnije mjesec dana nakon posljednje injekcije lijeka REKAMBYS kod primjene jednom mjesečno, odnosno najkasnije dva mjeseca nakon posljednje injekcije lijeka REKAMBYS kod primjene svaka 2 mjeseca, uvesti neki drugi antiretrovirusni režim koji dovodi do potpune virusne supresije (vidjeti dio 4.4).

Za preporučeno doziranje injekcija kabotegravira, potrebno je pročitati informacije o lijeku za kabotegravir.

Doziranje

REKAMBYS se može uvesti uz uvodno peroralno liječenje ili bez njega (izravno uvođenje injekcijske terapije).

Zdravstveni radnik i bolesnik mogu odlučiti uzimati tablete rilpivirina za uvodno peroralno liječenje prije početka primjene injekcija lijeka REKAMBYS radi procjene podnošljivosti (vidjeti Tablicu 1) ili direktno započeti liječenje s lijekom REKAMBYS (vidjeti Tablice 2 i 3 za preporučeno doziranje kod primjene jednom mjesečno odnosno svaka 2 mjeseca).

Uvodno peroralno liječenje

Kad se prije uvođenja lijeka REKAMBYS primjenjuje uvodno peroralno liječenje, bolesnik treba približno mjesec dana (najmanje 28 dana) uzimati tablete rilpivirina za peroralnu primjenu i tablete kabotegravira za peroralnu primjenu kako bi se ocijenila podnošljivost rilpivirina i kabotegravira. Potrebno je uzimati jednu tabletu rilpivirina od 25 mg uz obrok, zajedno s jednom tabletom kabotegravira od 30 mg jedanput na dan (vidjeti Tablicu 1).

Tablica 1 Raspored primjene tijekom uvodnog peroralnog liječenja u odraslih bolesnika

	Uvodno peroralno liječenje
Lijek	Tijekom mjesec dana (najmanje 28 dana), nakon čega se primjenjuje injekcija za početak liječenja^a
Rilpivirin	25 mg jedanput na dan uz obrok
Kabotegravir	30 mg jedanput na dan

^a Vidjeti Tablicu 2 za raspored primjene injekcija kod liječenja jednom mjesečno odnosno Tablicu 3 za raspored primjene injekcija kod liječenja svaka 2 mjeseca.

Primjena jednom mjesečno

Injekcija za početak liječenja (900 mg, što odgovara količini od 3 ml)

Preporučena doza rilpivirina za početak injekcijske terapije u odraslih je jedna intramuskularna injekcija od 900 mg, koja se primjenjuje posljednjeg dana trenutne antivirusne terapije ili uvodnog peroralnog liječenja.

Injekcija za nastavak liječenja (600 mg, što odgovara količini od 2 ml)

Nakon primjene početne injekcije, preporučena doza rilpivirina za nastavak injekcijske terapije u odraslih je jedna intramuskularna injekcija od 600 mg jednom mjesečno. Bolesnicima se injekcije mogu primijeniti do 7 dana prije ili nakon datuma predviđenog rasporedom primjene jednom mjesečno.

Tablica 2 Preporučeni raspored primjene intramuskularne injekcije kod liječenja jednom mjesečno u odraslih bolesnika

Lijek	Injekcija za početak liječenja	Injekcije za nastavak liječenja
	Započnite s primjenom injekcije posljednji dan trenutne antiretrovirusne terapije ili uvodnog peroralnog liječenja (ako se koristi).	Mjesec dana nakon primjene injekcije za početak liječenja, a zatim jednom mjesečno
Rilpivirin	900 mg	600 mg
Kabotegravir	600 mg	400 mg

Primjena svaka 2 mjeseca

Injekcije za početak liječenja – u razmaku od mjesec dana (900 mg, što odgovara količini od 3 ml)

Preporučena doza rilpivirina za početak injekcijske terapije u odraslih je jedna intramuskularna injekcija od 900 mg, koja se primjenjuje posljednjeg dana trenutne antivirusne terapije ili uvodnog peroralnog liječenja.

Mjesec dana kasnije treba primijeniti još jednu intramuskularnu injekciju od 900 mg. Bolesnici drugu injekciju od 900 mg mogu primiti 7 dana prije ili nakon predviđenog datuma primjene.

Injekcije za nastavak liječenja – u razmaku od 2 mjeseca (900 mg, što odgovara količini od 3 ml)
 Nakon primjene početnih injekcija, preporučena doza rilpivirina za nastavak injekcijske terapije u odraslih je jedna intramuskularna injekcija od 900 mg svaka 2 mjeseca. Bolesnicima se injekcije mogu primijeniti do 7 dana prije ili nakon datuma predviđenog rasporedom primjene svaka 2 mjeseca.

Tablica 3 Preporučeni raspored primjene intramuskularne injekcije kod liječenja svaka 2 mjeseca u odraslih bolesnika

Lijek	Injekcije za početak liječenja	Injekcije za nastavak liječenja
		Započnite s primjenom injekcije posljednji dan trenutne antiretrovirusne terapije ili uvodnog peroralnog liječenja (ako se koristi). Mjesec dana kasnije treba primijeniti drugu injekciju za početak liječenja.
Rilpivirin	900 mg	900 mg
Kabotegravir	600 mg	600 mg

Preporučeno doziranje kod prelaska s primjene jednom mjesečno na primjenu svaka 2 mjeseca
 Bolesnici koji prelaze s primjene injekcija jednom mjesečno na primjenu svaka 2 mjeseca moraju primiti jednu intramuskularnu injekciju lijeka REKAMBYS od 900 mg mjesec dana nakon posljednje injekcije lijeka REKAMBYS od 600 mg, a zatim liječenje nastaviti dozom od 900 mg svaka 2 mjeseca.

Preporučeno doziranje kod prelaska s primjene svaka 2 mjeseca na primjenu jednom mjesečno
 Bolesnici koji prelaze s primjene injekcija svaka 2 mjeseca na primjenu jednom mjesečno moraju primiti jednu intramuskularnu injekciju lijeka REKAMBYS od 600 mg dva mjeseca nakon posljednje injekcije lijeka REKAMBYS od 900 mg, a zatim liječenje nastaviti dozom od 600 mg jednom mjesečno.

Propuštene doze

Bolesnike koji propuste termin za primjenu injekcije treba ponovno klinički ocijeniti kako bi se utvrdilo je li nastavak liječenja prikladan za njih. Za preporuke za doziranje nakon propuštene injekcije vidjeti Tablice 4 i 5.

Propuštena injekcija kod primjene jednom mjesečno (oralna terapija kao zamjena za najviše 2 uzastopne mjesečne injekcije)

Ako bolesnik planira propustiti predviđenu injekciju za više od 7 dana od dogovorenog termina primjene, može uzimati oralnu terapiju jedanput na dan (jednu tabletu rilpivirina [25 mg] i jednu tabletu kabotegravira [30 mg]) kao zamjenu za najviše 2 uzastopne mjesečne injekcije. Dostupni su ograničeni podaci o oralnom premošćivanju drugom potpuno supresivnom antiretrovirusnom terapijom (uglavnom temeljenom na inhibitorima integraze), vidjeti dio 5.1.

Prvu dozu oralne terapije treba uzeti mjesec dana (\pm 7 dana) nakon posljednjih injekcijskih doza lijeka REKAMBYS i kabotegravira. Primjenu injekcijskih doza treba nastaviti na dan dovršetka oralne terapije u skladu s preporukama u Tablici 4.

Ako oralna terapija treba zamijeniti više od dva mjeseca injekcijske terapije, tj. ako će bolesnik propustiti više od dvije mjesečne injekcije, mjesec dana (\pm 7 dana) nakon posljednje injekcije lijeka REKAMBYS treba započeti liječenje nekim drugim oralnim režimom liječenja.

Tablica 4 Preporuke za doziranje lijeka REKAMBYS nakon propuštenih injekcija ili oralne terapije u bolesnika koji injekcije primaju jednom mjesečno

Vrijeme od posljednje injekcije	Preporuka
≤ 2 mjeseca:	Nastaviti injekcijsku terapiju dozom od 600 mg jednom mjesečno što je prije moguće.
> 2 mjeseca:	Ponovno primijeniti početnu dozu od 900 mg, a zatim nastaviti liječenje injekcijom od 600 mg jednom mjesečno.

Propuštena injekcija kod primjene svaka 2 mjeseca (oralna terapija kao zamjena za 1 injekciju kod primjene svaka 2 mjeseca)

Ako bolesnik planira propustiti predviđenu injekciju za više od 7 dana od dogovorenog termina primjene, može uzimati oralnu terapiju jedanput na dan (jednu tabletu rilpivirina [25 mg] i jednu tabletu kabotegravira [30 mg]) kao zamjenu za jednu injekciju kod primjene svaka 2 mjeseca. Dostupni su ograničeni podaci o oralnom premošćivanju drugom potpuno supresivnom antiretrovirusnom terapijom (uglavnom temeljenom na inhibitorima integraze), vidjeti dio 5.1.

Prvu dozu oralne terapije treba uzeti približno dva mjeseca (± 7 dana) nakon posljednjih injekcijskih doza lijeka REKAMBYS i kabotegravira. Primjenu injekcijskih doza treba nastaviti na dan dovršetka oralne terapije u skladu s preporukama u Tablici 5.

Ako oralna terapija treba zamijeniti više od dva mjeseca injekcijske terapije, tj. ako će bolesnik propustiti više od jedne injekcije kod primjene svaka 2 mjeseca, dva mjeseca (± 7 dana) nakon posljednje injekcije lijeka REKAMBYS treba započeti liječenje nekim drugim oralnim režimom liječenja.

Tablica 5 Preporuke za doziranje lijeka REKAMBYS nakon propuštenih injekcija ili oralne terapije u bolesnika koji injekcije primaju svaka 2 mjeseca

Propuštena injekcija	Vrijeme od posljednje injekcije	Preporuka (sve injekcije od 3 ml)
2. injekcija	≤ 2 mjeseca	Nastaviti injekcijsku terapiju dozom od 900 mg što je prije moguće i slijediti raspored primjene injekcija svaka 2 mjeseca.
	> 2 mjeseca	Ponovno primijeniti početnu dozu od 900 mg, a mjesec dana kasnije i drugu injekciju za početak liječenja od 900 mg. Nakon toga slijediti raspored primjene injekcija svaka 2 mjeseca.
3. ili kasnija injekcija	≤ 3 mjeseca	Nastaviti injekcijsku terapiju dozom od 900 mg što je prije moguće i slijediti raspored primjene injekcija svaka 2 mjeseca.
	> 3 mjeseca	Ponovno primijeniti početnu dozu od 900 mg, a mjesec dana kasnije i drugu injekciju za početak liječenja od 900 mg. Nakon toga slijediti raspored primjene injekcija svaka 2 mjeseca.

Posebne populacije

Starije osobe

Podaci o primjeni lijeka REKAMBYS u bolesnika starijih od 65 godina su ograničeni. Nije potrebno prilagođavati dozu lijeka REKAMBYS u starijih bolesnika (vidjeti dijelove 5.1 i 5.2).

Oštećenje funkcije bubrega

Nije potrebno prilagođavati dozu u bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem bubrežne funkcije. U bolesnika s teškim oštećenjem bubrežne funkcije ili onih u terminalnoj fazi bubrežne bolesti kombinaciju lijeka REKAMBYS i snažnog inhibitora CYP3A treba primjenjivati samo ako korist nadmašuje rizik. Osobe s procijenjenim klirensom kreatinina < 50 ml/min/1,73 m² nisu bile uključene

u ispitivanja faze 3. Nema dostupnih podataka o ispitanicima na dijalizi, premda se u toj populaciji ne očekuju razlike u farmakokinetici (vidjeti dio 5.2).

Oštećenje funkcije jetre

Nije potrebno prilagođavati dozu u bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem jetrene funkcije (Child-Pugh stadij A ili B), no preporučuje se oprez kod primjene u bolesnika s umjerenim oštećenjem jetrene funkcije. Nema dostupnih podataka o bolesnicima s teškim oštećenjem jetrene funkcije (Child-Pugh stadij C) pa se u tih bolesnika ne preporučuje primjena lijeka REKAMBYS (vidjeti dio 5.2).

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost lijeka REKAMBYS u djece i adolescenata mlađih od 18 godina nisu ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Način primjene

Intramuskularno.

Potreban je oprez kako bi se spriječilo nehotično injiciranje lijeka REKAMBYS u krvnu žilu. Suspenziju se mora sporo injicirati (vidjeti dio 4.4).

Prije primjene, potrebno je da bočica lijeka REKAMBYS postigne sobnu temperaturu.

REKAMBYS primjenjuje zdravstveni radnik. Za upute za primjenu lijeka vidjeti dio „Upute za uporabu“ u uputi o lijeku.

REKAMBYS se uvijek mora primijeniti zajedno s injekcijom kabotegravira. Injekcije lijeka REKAMBYS i kabotegravira treba primijeniti u različite dijelove glutealnog mišića tijekom istog posjeta. Redoslijed primjene injekcija nije važan.

Pri primjeni lijeka REKAMBYS zdravstveni radnik treba uzeti u obzir bolesnikov indeks tjelesne mase (ITM) kako bi bio siguran da je igla dovoljno duga da dođe do glutealnog mišića. Pakiranje sadrži 1 iglu za injekciju (vidjeti dio 6.5).

Bočicu treba čvrsto držati i snažno tresti punih 10 sekundi. Bočicu treba preokrenuti i provjeriti izgled suspenzije, koji treba biti jednoličan. Ako suspenzija nije jednolična, bočicu treba ponovno protresti. Mali zračni mjehurići normalna su pojava.

Injekcije se moraju primijeniti u ventroglutealno (preporučeno) ili dorzoglutealno područje.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Zbog mogućih značajnih smanjenja plazmatskih koncentracija rilpivirina (uslijed indukcije enzima CYP3A), koja mogu dovesti do gubitka terapijskog učinka lijeka REKAMBYS, ovaj se lijek ne smije primijeniti istodobno sa sljedećim lijekovima (vidjeti dio 4.5):

- antikonvulzivima karbamazepinom, okskarbazepinom, fenobarbitalom, fenitoinom
- antimikobakterijskim lijekovima rifabutinom, rifampicinom, rifapentinom
- sistemskim glukokortikoidom deksametazonom, osim kod liječenja jednokratnom dozom
- gospinom travom (*Hypericum perforatum*)

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Rizik od rezistencije nakon prekida liječenja

Da bi se minimizirao rizik od razvoja virusne rezistencije, neophodno je najkasnije mjesec dana nakon posljednje injekcije lijeka REKAMBYS kod primjene jednom mjesečno, odnosno

najkasnije dva mjeseca nakon posljednje injekcije lijeka REKAMBYS kod primjene svaka 2 mjeseca, uvesti neki drugi antiretrovirusni režim koji dovodi do potpune virusne supresije.

Ako se sumnja na virološki neuspjeh, zamjenski režim liječenja treba uvesti što prije.

Dugodjelujuća svojstva injekcije rilpivirina

Budući da se rezidualne koncentracije rilpivirina mogu zadržati u sistemskoj cirkulaciji bolesnika tijekom duljeg razdoblja (do 4 godine u nekih bolesnika), to treba uzeti u obzir nakon prekida liječenja lijekom REKAMBYS (vidjeti dijelove 4.5, 4.6, 4.7, 4.9).

Početni čimbenici povezani s virološkim neuspjehom

Prije započinjanja liječenja, potrebno je uzeti u obzir da multivarijabilna analiza ukazuje da kombinacija najmanje 2 sljedeća početna čimbenika može biti povezana s povećanim rizikom za virološki neuspjeh: arhivirane mutacije rezistencije na rilpivirin, HIV-1 podtip A6/A1 ili ITM $\geq 30 \text{ kg/m}^2$. Dostupni podaci ukazuju na to da se virološki neuspjeh javlja češće kada se ti bolesnici liječe prema dvomjesečnom rasporedu primjene, u usporedbi s jednomjesečnim režimom. U bolesnika s nepotpunom ili nesigurnom anamnezom liječenja bez analize rezistencije prije liječenja, oprez je opravdan u prisutnosti bilo ITM-a $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ ili HIV-1 podtipa A6/A1 (vidjeti dijelove 5.1).

Reakcije nakon primjene injekcije

Slučajna intravenska primjena može rezultirati nuspojavama radi privremenih visokih koncentracija u plazmi. U kliničkim su ispitivanjima unutar nekoliko minuta nakon primjene rilpivirina zabilježene ozbiljne reakcije nakon injekcije. Ti događaji su uključivali simptome kao što su dispneja, bronhospazam, agitacija, grčevi u abdomenu, osip/urtikarija, omaglica, navale crvenila, znojenje, utrnulost usta, promjene krvnog tlaka i bol (npr. u leđima i prsnoj koži). Ti su događaji bili vrlo rijetki i počeli su se povlačiti unutar minuta nakon primjene injekcije. Neki od bolesnika su primili simptomatsko liječenje, prema nahođenju liječnika.

Pri pripremi i injiciranju lijeka REKAMBYS potrebno je pažljivo slijediti Upute za uporabu (vidjeti dio 4.2). Nakon primjene injekcije bolesnika treba kratko promatrati (približno 10 minuta). Ako se u bolesnika javi reakcija nakon primjene injekcije, treba ga nadzirati i liječiti sukladno kliničkoj indikaciji.

Kardiovaskularni događaji

Potreban je oprez kad se REKAMBYS primjenjuje istodobno s lijekom za koji se zna da nosi rizik od *torsade de pointes*. Primjena oralne formulacije rilpivirina u dozama većima od terapijskih (75 mg i 300 mg jedanput na dan) povezana je s produljenjem QTc intervala na elektrokardiogramu (EKG) (vidjeti dijelove 4.5, 4.8 i 5.2). Oralna formulacija rilpivirina primijenjena u preporučenoj dozi od 25 mg jedanput na dan nije povezana s klinički značajnim učinkom na QTc interval. Plazmatske koncentracije rilpivirina nakon injekcija lijeka REKAMBYS usporedive su s onima opaženima kod peroralne primjene rilpivirina.

Istodobna infekcija virusom hepatitisa B ili C

Bolesnici s istodobnom infekcijom virusom hepatitisa B nisu mogli sudjelovati u ispitivanjima lijeka REKAMBYS. Ne preporučuje se uvođenje lijeka REKAMBYS u bolesnika s istodobnom infekcijom virusom hepatitisa B. Među bolesnicima koji su primali oralnu formulaciju rilpivirina incidencija povišenih vrijednosti jetrenih enzima bila je viša u bolesnika s istodobnom infekcijom virusom hepatitisa B nego u onih bez te infekcije. Liječnici trebaju pogledati trenutne smjernice za liječenje HIV infekcije u bolesnika s istodobnom infekcijom virusom hepatitisa B.

Dostupni su ograničeni podaci o primjeni u bolesnika s istodobnom infekcijom virusom hepatitisa C. Među bolesnicima koji su primali oralnu formulaciju rilpivirina incidencija povišenih vrijednosti

jetrenih enzima bila je viša u bolesnika s istodobnom infekcijom virusom hepatitisa C nego u onih bez te infekcije. Farmakokinetička izloženost peroralno i injekcijski primijenjenom rilpivirinu bila je usporediva u bolesnika s istodobnom infekcijom virusom hepatitisa C i onih bez nje. Preporučuje se praćenje jetrene funkcije u bolesnika s istodobnom infekcijom virusom hepatitisa C.

Interakcije s drugim lijekovima

REKAMBYS se ne smije primjenjivati s drugim antiretrovirusnim lijekovima za liječenje infekcije virusom HIV-1, osim injekcija kabotegravira (vidjeti dio 4.5).

Trudnoća

Podaci o primjeni lijeka REKAMBYS u trudnica su ograničeni. REKAMBYS se ne preporučuje tijekom trudnoće, osim ako očekivana korist opravdava mogući rizik. Opažena je manja izloženost oralnoj formulaciji rilpivirina kad se on primjenjivao u dozi od 25 mg jedanput na dan tijekom trudnoće. Budući da je u ispitivanjima faze 3 manja izloženost peroralno primijenjenom rilpivirinu, slična onoj primijećenoj tijekom trudnoće, bila povezana s povećanim rizikom od virološkog neuspjeha, potrebno je pažljivo pratiti virusno opterećenje. U protivnom treba razmotriti prelazak na neki drugi antiretrovirusni režim (vidjeti dijelove 4.6, 5.1 i 5.2).

Sindrom imunološke reaktivacije

U bolesnika s HIV infekcijom i teškom imunodeficijencijom u trenutku uvođenja kombinirane antiretrovirusne terapije može se razviti upalna reakcija na asimptomatske ili rezidualne oportunističke patogene te uzrokovati ozbiljna klinička stanja ili pogoršanje simptoma. Takve su se reakcije obično javljale unutar prvih nekoliko tjedana ili mjeseci nakon uvođenja kombinirane antiretrovirusne terapije. Relevantni primjeri su citomegalovirusni retinitis, generalizirane i/ili žarišne mikobakterijske infekcije i pneumonija čiji je uzročnik *Pneumocystis jirovecii*. Svaki upalni simptom treba ocijeniti i po potrebi započeti liječenje. U uvjetima imunološke rekonstitucije prijavljeni su i autoimuni poremećaji (poput Gravesove bolesti i autoimunog hepatitisa); međutim, prijavljeno vrijeme do njihove pojave je različito pa se ti događaji mogu javiti i mjesecima nakon uvođenja liječenja.

Oportunističke infekcije

Bolesnicima treba savjetovati da REKAMBYS ili bilo koja druga antiretrovirusna terapija ne dovodi do izlječenja HIV infekcije i da još uvijek mogu razviti oportunističke infekcije i druge komplikacije HIV infekcije. Stoga, bolesnici trebaju ostati pod pažljivim kliničkim praćenjem liječnika s iskustvom u liječenju tih bolesti povezanih s HIV-om.

Pomoćne tvari

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po injekciji, tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

REKAMBYS je u kombinaciji s injekcijom kabotegravira namijenjen za primjenu kao cjelovit režim za liječenje HIV-1 infekcije i ne smije se primjenjivati s drugim antiretrovirusnim lijekovima za liječenje HIV-1 infekcije. Stoga se ne navode informacije o interakcijama s drugim antiretrovirusnim lijekovima. Sa stajališta interakcija između lijekova, nema ograničenja za primjenu drugih antiretrovirusnih lijekova nakon prekida liječenja lijekom REKAMBYS.

Za informacije o interakcijama s drugim lijekovima kod uvodnog peroralnog liječenja rilpivirinom i primjene oralne formulacije rilpivirina kao zamjene za propuštene injekcijske doze vidjeti sažetak opisa svojstava lijeka za rilpivirin tablete za peroralnu primjenu.

Lijekovi koji utječu na izloženost rilpivirinu

Rilpivirin se prvenstveno metabolizira posredstvom enzima citokroma P450 (CYP)3A. Lijekovi koji induciraju ili inhibiraju CYP3A stoga mogu utjecati na klirens rilpivirina (vidjeti dio 5.2). Opaženo je da istodobna primjena rilpivirina s lijekovima koji induciraju CYP3A snižava plazmatske koncentracije rilpivirina, što može smanjiti njegov terapijski učinak.

Opaženo je da istodobna primjena rilpivirina s lijekovima koji inhibiraju CYP3A povisuje plazmatske koncentracije rilpivirina.

Kad se uzima oralna formulacija rilpivirina, kontraindicirana je primjena inhibitora protonske pumpe (vidjeti dio 4.3 sažetka opisa svojstava lijeka za rilpivirin tablete).

Lijekovi na koje utječe primjena rilpivirina

Nije vjerojatno da će rilpivirin imati klinički značajnog učinka na izloženost lijekovima koje metaboliziraju CYP enzimi.

Rilpivirin inhibira P-glikoprotein *in vitro* (IC₅₀ iznosi 9,2 μM). U jednom kliničkom ispitivanju peroralno primijenjen rilpivirin (25 mg jedanput na dan) nije značajno utjecao na farmakokinetiku digoksina.

Rilpivirin je inhibitor prijenosnika MATE-2K *in vitro*, uz IC₅₀ od < 2,7 nM. Kliničke implikacije tog nalaza trenutno nisu poznate.

Tablica interakcija

U Tablici 6 navedene su odabrane potvrđene i teoretske interakcije između rilpivirina i istodobno primijenjenih lijekova, koje se temelje na ispitivanjima oralne formulacije rilpivirina ili koje bi se mogle javiti kod primjene s drugim lijekovima (povećanje je označeno kao „↑“, smanjenje kao „↓“, stanje bez promjene kao „↔“, neprimjenjivost kao „NP“, a interval pouzdanosti kao „CI“).

Tablica 6 Interakcije i preporuke za doziranje kod primjene s drugim lijekovima

Lijekovi prema terapijskim područjima	Interakcija Promjena geometrijske srednje vrijednosti (%) ^Ω	Preporuke za istodobnu primjenu
ANTIVIRUSNI LIJEKOVI		
Kabotegravir	kabotegravir: AUC ↔ kabotegravir: C _{min} ↔ kabotegravir: C _{max} ↔ rilpivirin: AUC ↔ rilpivirin: C _{min} ↓ 8% rilpivirin: C _{max} ↔	Nije potrebno prilagođavati dozu.
Ribavirin	Interakcija se nije ispitivala. Ne očekuje se klinički značajna interakcija između lijekova.	Nije potrebno prilagođavati dozu.
ANTIKONVULZIVI		
Karbamazepin Okskarbazepin Fenobarbital Fenitoin	Interakcija se nije ispitivala. Očekuju se značajna smanjenja plazmatskih koncentracija rilpivirina. (indukcija enzima CYP3A)	Rilpivirin se ne smije primjenjivati u kombinaciji s ovim antikonvulzivima jer njihova istodobna primjena može dovesti do gubitka terapijskog učinka rilpivirina (vidjeti dio 4.3).

AZOLNI ANTIMIKOTICI		
Ketokonazol*# 400 mg jedanput na dan	ketokonazol: AUC ↓ 24% ketokonazol: C _{min} ↓ 66% ketokonazol: C _{max} ↔ (indukcija CYP3A zbog visoke doze rilpivirina u ispitivanju) rilpivirin: AUC ↑ 49% rilpivirin: C _{min} ↑ 76% rilpivirin: C _{max} ↑ 30% (inhibicija enzima CYP3A)	Nije potrebno prilagođavati dozu.
Flukonazol Itrakonazol Posakonazol Vorikonazol	Interakcija se nije ispitivala. Istodobna primjena lijeka REKAMBYSS i azolnih antimikotika može uzrokovati povećanje plazmatskih koncentracija rilpivirina. (inhibicija enzima CYP3A)	Nije potrebno prilagođavati dozu.
ANTIMIKOBAKTERIJSKI LIJEKOVI		
Rifabutin*# 300 mg jedanput na dan 300 mg jedanput na dan (+ 25 mg rilpivirina jedanput na dan) 300 mg jedanput na dan (+ 50 mg rilpivirina jedanput na dan)	rifabutin: AUC ↔ rifabutin: C _{min} ↔ rifabutin: C _{max} ↔ 25- <i>O</i> -dezacetil-rifabutin: AUC ↔ 25- <i>O</i> -dezacetil-rifabutin: C _{min} ↔ 25- <i>O</i> -dezacetil-rifabutin: C _{max} ↔ rilpivirin: AUC ↓ 42% rilpivirin: C _{min} ↓ 48% rilpivirin: C _{max} ↓ 31% rilpivirin: AUC ↑ 16%* rilpivirin: C _{min} ↔* rilpivirin: C _{max} ↑ 43%* * u usporedbi s primjenom samo rilpivirina u dozi od 25 mg jedanput na dan (indukcija enzima CYP3A)	REKAMBYSS se ne smije primjenjivati u kombinaciji s rifabutinom jer nisu utvrđene specifične preporuke za doziranje. Istodobna primjena vjerojatno će dovesti do gubitka terapijskog učinka rilpivirina (vidjeti dio 4.3).
Rifampicin*# 600 mg jedanput na dan	rifampicin: AUC ↔ rifampicin: C _{min} NP rifampicin: C _{max} ↔ 25-dezacetil-rifampicin: AUC ↓ 9% 25-dezacetil-rifampicin: C _{min} NP 25-dezacetil-rifampicin: C _{max} ↔ rilpivirin: AUC ↓ 80% rilpivirin: C _{min} ↓ 89% rilpivirin: C _{max} ↓ 69% (indukcija enzima CYP3A)	Rilpivirin se ne smije primjenjivati u kombinaciji s rifampicinom jer će njihova istodobna primjena vjerojatno dovesti do gubitka terapijskog učinka rilpivirina (vidjeti dio 4.3).
Rifapentin	Interakcija se nije ispitivala. Očekuju se značajna smanjenja plazmatskih koncentracija rilpivirina. (indukcija enzima CYP3A)	Rilpivirin se ne smije primjenjivati u kombinaciji s rifapentinom jer će njihova istodobna primjena vjerojatno dovesti do gubitka terapijskog učinka rilpivirina (vidjeti dio 4.3).
MAKROLIDNI ANTIBIOTICI		
Klaritromicin Eritromicin	Interakcija se nije ispitivala. Očekuje se povećana izloženost rilpivirinu. (inhibicija enzima CYP3A)	Ako je moguće, treba razmotriti druge lijekove, kao što je azitromicin.

GLUKOKORTIKOIDI ILI KORTIKOSTEROIDI		
Deksametazon (sistemska, osim kod primjene jednokratne doze)	Interakcija se nije ispitivala. Očekuju se o dozi ovisna smanjenja plazmatskih koncentracija rilpivirina. (indukcija enzima CYP3A)	Rilpivirin se ne smije primjenjivati u kombinaciji sa sistemskim deksametazonom (osim kad se primjenjuje jednokratna doza) jer njihova istodobna primjena može dovesti do gubitka terapijskog učinka rilpivirina (vidjeti dio 4.3). Treba razmotriti druge mogućnosti, osobito za dugoročnu primjenu.
NARKOTIČKI ANALGETICI		
Metadon* 60-100 mg jedanput na dan, doza prilagođena bolesniku	R(-) metadon: AUC ↓ 16% R(-) metadon: C _{min} ↓ 22% R(-) metadon: C _{max} ↓ 14% rilpivirin: AUC ↔* rilpivirin: C _{min} ↔* rilpivirin: C _{max} ↔* *na temelju kontrola iz prethodnih ispitivanja	Nije potrebno prilagođavati dozu kad se započinje istodobna primjena metadona i rilpivirina. Međutim, preporučuje se kliničko praćenje jer će u nekih bolesnika možda trebati prilagoditi terapiju održavanja metadonom.
ANTIARITMICI		
Digoksin*	digoksin: AUC ↔ digoksin: C _{min} NP digoksin: C _{max} ↔	Nije potrebno prilagođavati dozu.
ANTIDIJABETICI		
Metformin*	metformin: AUC ↔ metformin: C _{min} NP metformin: C _{max} ↔	Nije potrebno prilagođavati dozu.
BILJNI LIJEKOVI		
Gospina trava (<i>Hypericum perforatum</i>)	Interakcija se nije ispitivala. Očekuju se značajna smanjenja plazmatskih koncentracija rilpivirina. (indukcija enzima CYP3A)	Rilpivirin se ne smije primjenjivati u kombinaciji s pripravcima koji sadrže gospinu travu jer njihova istodobna primjena može dovesti do gubitka terapijskog učinka rilpivirina (vidjeti dio 4.3).
ANALGETICI		
Paracetamol*# 500 mg jednokratno	paracetamol: AUC ↔ paracetamol: C _{min} NP paracetamol: C _{max} ↔ rilpivirin: AUC ↔ rilpivirin: C _{min} ↑ 26% rilpivirin: C _{max} ↔	Nije potrebno prilagođavati dozu.
ORALNI KONTRACEPTIVI		
Etinilestradiol* 0,035 mg jedanput na dan Noretindron* 1 mg jedanput na dan	etinilestradiol: AUC ↔ etinilestradiol: C _{min} ↔ etinilestradiol: C _{max} ↑ 17% noretindron: AUC ↔ noretindron: C _{min} ↔ noretindron: C _{max} ↔ rilpivirin: AUC ↔* rilpivirin: C _{min} ↔* rilpivirin: C _{max} ↔* *na temelju kontrola iz prethodnih ispitivanja	Nije potrebno prilagođavati dozu.
INHIBITORI HMG-COA REDUKTAZE		
Atorvastatin*# 40 mg jedanput na dan	atorvastatin: AUC ↔ atorvastatin: C _{min} ↓ 15% atorvastatin: C _{max} ↑ 35% rilpivirin: AUC ↔ rilpivirin: C _{min} ↔ rilpivirin: C _{max} ↓ 9%	Nije potrebno prilagođavati dozu.

INHIBITORI FOSFODIESTERAZE TIP 5 (PDE-5)		
Sildenafil* [#] 50 mg jednokratno	sildenafil: AUC ↔ sildenafil: C _{min} NP sildenafil: C _{max} ↔ rilpivirin: AUC ↔ rilpivirin: C _{min} ↔ rilpivirin: C _{max} ↔	Nije potrebno prilagođavati dozu.
Vardenafil Tadalafil	Interakcija se nije ispitivala.	Nije potrebno prilagođavati dozu.

^Ω Postotno povećanje/smanjenje na temelju podataka iz ispitivanja interakcija oralne formulacije rilpivirina s drugim lijekovima

* Interakcija između rilpivirina i ovog lijeka ocjenjivala se u kliničkom ispitivanju. Sve druge prikazane interakcije između lijekova su predviđanja.

Ovo ispitivanje interakcija provedeno je uz dozu rilpivirina veću od preporučene kako bi se ocijenio maksimalan učinak na istodobno primijenjen lijek. Preporuka za doziranje odnosi se na preporučenu dozu rilpivirina od 25 mg jedanput na dan.

Lijekovi koji produljuju QT interval

Oralna formulacija rilpivirina u preporučenoj dozi od 25 mg jedanput na dan nije povezana s klinički značajnim učinkom na QTc interval. Plazmatske koncentracije rilpivirina nakon injekcija lijeka REKAMBYS u preporučenoj dozi od 600 mg jednom mjesečno ili 900 mg svaka 2 mjeseca usporedive su s onima opaženima kod peroralne primjene rilpivirina u dozi od 25 mg jedanput na dan. U ispitivanju provedenom u zdravih ispitanika primjena oralne formulacije rilpivirina u dozama većima od terapijskih (75 mg jedanput na dan i 300 mg jedanput na dan) bila je povezana s produljenjem QTc intervala na EKG-u (vidjeti dio 5.1). Potreban je oprez kad se REKAMBYS primjenjuje istodobno s lijekom za koji se zna da nosi rizik od *torsade de pointes* (vidjeti dio 4.4).

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nije poznat učinak lijeka REKAMBYS na trudnoću u ljudi.

Umjerena količina podataka o primjeni oralne formulacije rilpivirina u trudnica (300 - 1000 ishoda trudnoća) pokazuje da rilpivirin ne uzrokuje malformacije ni toksične učinke na plod/novorođenče.

Ispitivanje provedeno u 19 trudnica koje su tijekom drugog i trećeg tromjesečja trudnoće te nakon poroda uzimale oralnu formulaciju rilpivirina u kombinaciji s osnovnim režimom liječenja ukazalo je na niže razine izloženosti peroralno primijenjenom rilpivirinu tijekom trudnoće. Stoga treba pažljivo pratiti virusno opterećenje ako se REKAMBYS primjenjuje tijekom trudnoće.

Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3).

REKAMBYS se ne preporučuje tijekom trudnoće, osim ako očekivana korist opravdava mogući rizik.

Potrebno je razmotriti primjenu nekog drugog oralnog režima u skladu s trenutnim smjernicama za liječenje. Nakon prekida primjene lijeka REKAMBYS rilpivirin se u nekih bolesnika može zadržati u sistemskoj cirkulaciji do 4 godine (vidjeti dio 4.4).

Dojenje

Na temelju podataka iz ispitivanja na životinjama očekuje se da će se rilpivirin izlučivati u majčino mlijeko, premda to nije potvrđeno u ljudi. U nekih bolesnika rilpivirin može biti prisutan u majčinom mlijeku do 4 godine nakon prekida liječenja lijekom REKAMBYS.

Kako bi se izbjeglo prenošenje HIV-a na dojenče, preporučuje se da žene koje žive s HIV-om ne doje.

Plodnost

Nema dostupnih podataka o učinku rilpivirina na plodnost ljudi. U ispitivanjima na životinjama nisu primijećeni klinički značajni učinci na plodnost (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Bolesnike treba upozoriti da su tijekom liječenja lijekom REKAMBYS prijavljeni umor, omaglica i somnolencija (vidjeti dio 4.8).

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće prijavljene nuspojave iz ispitivanja primjene jednom mjesečno bile su reakcije na mjestu injiciranja (do 84%), glavobolja (do 12%) i pireksija (10%).

Najčešće prijavljene nuspojave kod primjene svaka 2 mjeseca bile su reakcije na mjestu injiciranja (76%), glavobolja (7%) i pireksija (7%).

Tablični prikaz nuspojava

Nuspojave utvrđene kod primjene rilpivirina i/ili kabotegravira navedene su prema organskim sustavima i učestalosti (vidjeti Tablicu 7). Učestalost se definira kao vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$) i manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$).

Tablica 7 Tablični prikaz nuspojava¹

MedDRA klasifikacija organskih sustava	Kategorija učestalosti	Nuspojave režima rilpivirin + kabotegravir
Poremećaji krvi i limfnog sustava	često	snižen broj leukocita ² , snižen hemoglobin ² , snižen broj trombocita ²
Poremećaji imunološkog sustava	manje često	sindrom imunološke reaktivacije ⁴
Poremećaji metabolizma i prehrane	vrlo često	povišen ukupni kolesterol (natašte) ² , povišen LDL kolesterol (natašte) ²
	često	smanjen tek ² , povišeni trigliceridi (natašte) ²
Psihijatrijski poremećaji	često	depresija, anksioznost, neuobičajeni snovi, nesanica, poremećaj spavanja ² , depresivno raspoloženje ²
Poremećaji živčanog sustava	vrlo često	Glavobolja
	često	Omaglica
	manje često	somnolencija, vazovagalna reakcija (na injekcije)
Poremećaji probavnog sustava	vrlo često	povišena pankreasna amilaza ²
	često	mučnina, povraćanje, bol u abdomenu ³ , flatulencija, proljev, nelagoda u abdomenu ² , suha usta ² , povišena lipaza ²
Poremećaji jetre i žuči	manje često	Hepatotoksičnost
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	često	osip ⁴
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	često	Mialgija
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	vrlo često	reakcije na mjestu injiciranja (bol i nelagoda, nodul, induracija), pireksija ⁵

	često	reakcije na mjestu injiciranja (oticanje, eritem, pruritus, stvaranje modrica, toplina, hematoma), umor, astenija, malaksalost
	manje često	reakcije na mjestu injiciranja (celulitis, apsces, anestezija, krvarenje, promjena boje kože)
Pretrage	često	povećanje tjelesne težine
	manje često	povišene vrijednosti transaminaza, povišene vrijednosti bilirubina u krvi

- ¹ Učestalost utvrđenih nuspojava temelji se na svim prijavljenim slučajevima i nije ograničena samo na one slučajeve koje je ispitivač smatrao barem potencijalno povezanim s liječenjem.
- ² Dodatne nuspojave opažene kod primjene oralne formulacije rilpivirina u drugim ispitivanjima
- ³ Bol u abdomenu uključuje sljedeće objedinjene MedDRA preferirane pojmove: bol u abdomenu, bol u gornjem dijelu abdomena.
- ⁴ Osip uključuje sljedeće objedinjene MedDRA preferirane pojmove: osip, eritemski osip, generalizirani osip, makularni osip, makulo-papularni osip, morbiliformni osip, papularni osip, pruritički osip.
- ⁵ Pireksija uključuje sljedeće objedinjene MedDRA preferirane pojmove: pireksiju, osjećaj vrućine, povišenu tjelesnu temperaturu. Većina događaja pireksije bila je prijavljena unutar jednog tjedna nakon primjene injekcija.

Ukupan sigurnosni profil lijeka u 96. i 124. tjednu ispitivanja FLAIR odgovarao je onom opaženom u 48. tjednu te nisu utvrđeni nikakvi novi sigurnosni nalazi. U produžetku ispitivanja FLAIR uvođenje injekcijske terapije rilpivirinom zajedno s kabotegravirom bez uvodnog peroralnog liječenja (izravno uvođenje injekcijske terapije) nije bilo povezano ni sa kakvim novim sigurnosnim problemima povezanim s preskakanjem uvodnog peroralnog liječenja.

Opis odabranih nuspojava

Lokalne reakcije na mjestu injiciranja

Do 1% ispitanika prekinulo je liječenje injekcijama rilpivirina i kabotegravira zbog reakcija na mjestu injiciranja.

Reakcije na mjestu injiciranja u načelu su bile blage (1. stupnja u 70 - 75% ispitanika) ili umjerene (2. stupnja u 27 - 36% ispitanika). U 3 - 4% ispitanika zabilježene su teške (3. stupnja) reakcije na mjestu injiciranja. Medijan trajanja reakcija na mjestu injiciranja iznosio je 3 dana. Postotak ispitanika koji su prijavili reakcije na mjestu injiciranja smanjivao se s vremenom.

Povećanje tjelesne težine

U ispitanika iz ispitivanja faze 3 FLAIR i ATLAS koji su primali rilpivirin zajedno s kabotegravirom u 48. tjednu zabilježeno je povećanje tjelesne težine za 1,5 kg (medijan), dok je u ispitanika koji su nastavili primati dotadašnji antiretrovirusni režim medijan povećanja tjelesne težine iznosio 1,0 kg (analiza objedinjenih podataka).

U pojedinačnim ispitivanjima FLAIR i ATLAS, medijan povećanja tjelesne težine u skupinama koje su primale rilpivirin zajedno s kabotegravirom iznosio je 1,3 kg odnosno 1,8 kg, dok je u onima koje su nastavile primati dotadašnji antiretrovirusni režim iznosio 1,5 kg odnosno 0,3 kg.

U 48. tjednu ispitivanja ATLAS-2M medijan povećanja tjelesne težine iznosio je 1,0 kg i u skupini koja je primala rilpivirin + kabotegravir jednom mjesečno i u onoj koja je tu kombinaciju primala svaka 2 mjeseca.

Promjene biokemijskih laboratorijskih parametara

U ispitanika koji su u kliničkim ispitivanjima primali rilpivirin zajedno s kabotegravirom opažene su povišene vrijednosti transaminaza (alanin transaminaze [ALT]/aspartat transaminaze [AST]). Te su povišene vrijednosti prvenstveno pripisivale akutnom virusnom hepatitisu. Nekoliko je ispitanika koji su primali oralne formulacije rilpivirina i kabotegravira imalo povišene vrijednosti transaminaza koje su pripisane sumnji na hepatotoksičnost povezanu s lijekom; te su se promjene povukle nakon prekida liječenja.

Kod liječenja rilpivirinom zajedno s kabotegravirom opažena su mala, neprogresivna povišenja vrijednosti ukupnog bilirubina (bez kliničkih znakova žutice). Te se promjene ne smatraju klinički značajnima jer su vjerojatno odraz kompeticije kabotegravira i nekonjugiranog bilirubina za zajednički put klirensa (UGT1A1).

Tijekom kliničkih ispitivanja rilpivirina zajedno s kabotegravirom, zabilježene su povišene lipaze. Povišenja lipaza stupnja 3 i 4 pojavila su se s većom incidencijom uz rilpivirin zajedno s kabotegravirom u usporedbi s dotadašnjim antiretrovirusnim režimom. Ova povišenja su generalno bila asimptomatska i nisu dovela do prekida uzimanja rilpivirina zajedno s kabotegravirom. Jedan slučaj pankreatitisa sa smrtnim ishodom lipaze stupnja 4 i zbunjujući čimbenici (uključujući anamnezu pankreatitisa) bio je prijavljen u ispitivanju ATLAS-2M za koji se uzročna povezanost injekcijskog režima nije mogla isključiti.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V**

4.9 Predoziranje

Dosadašnje iskustvo s predoziranjem lijekom REKAMBYS je ograničeno. Ako dođe do predoziranja, bolesnika treba liječiti potpuno i sukladno kliničkoj indikaciji te po potrebi pratiti vitalne znakove i nalaze EKG-a (QT interval). Budući da se rilpivirin u velikoj mjeri veže za proteine u plazmi, nije vjerojatno da će se ta djelatna tvar značajno ukloniti dijalizom.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Antiviroci za sistemsku primjenu, nenukleozidni inhibitori reverzne transkriptaze, ATK oznaka: J05AG05

Mehanizam djelovanja

Rilpivirin je diarilimidinski nenukleozidni inhibitor reverzne transkriptaze (NNRTI) virusa HIV-1. Aktivnost rilpivirina posredovana je nekompetitivnom inhibicijom reverzne transkriptaze (RT) virusa HIV-1. Rilpivirin ne inhibira ljudske stanične DNA polimeraze α , β i γ .

Antivirusna aktivnost *in vitro*

Rilpivirin je pokazao aktivnost protiv laboratorijskih sojeva divljeg tipa virusa HIV-1 u akutno zaraženoj T-staničnoj liniji, uz medijan vrijednosti EC_{50} za HIV-1/IIIB od 0,73 nM (0,27 ng/ml). Premda je rilpivirin pokazao ograničenu aktivnost *in vitro* protiv virusa HIV-2, uz vrijednosti EC_{50} u rasponu od 2510 do 10 830 nM (920 - 3970 ng/ml), liječenje infekcije virusom HIV-2 rilpivirinom ne preporučuje se zbog nedostatka kliničkih podataka.

Rilpivirin je pokazao antivirusnu aktivnost i protiv široke palete primarnih izolata virusa HIV-1 iz skupine M (podtipovi A, B, C, D, F, G, H), uz vrijednosti EC_{50} u rasponu od 0,07 do 1,01 nM (0,03 - 0,37 ng/ml), te primarnih izolata iz skupine O, uz vrijednosti EC_{50} u rasponu od 2,88 do 8,45 nM (1,06 - 3,10 ng/ml).

Rezistencija

Prema svim dostupnim podacima *in vitro* i podacima *in vivo* prikupljenima kod primjene oralne formulacije rilpivirina u prethodno neliječenih bolesnika, na aktivnost rilpivirina mogu utjecati

sljedeće mutacije povezane s rezistencijom, ako su prisutne na početku liječenja: K101E, K101P, E138A, E138G, E138K, E138R, E138Q, V179L, Y181C, Y181I, Y181V, Y188L, H221Y, F227C, M230I, M230L i kombinacija L100I i K103N.

U staničnoj kulturi

U staničnoj su kulturi izdvojeni sojevi rezistentni na rilpivirin, počevši od virusa HIV-1 divljeg tipa različitog podrijetla i podtipova te virusa HIV-1 rezistentnog na NNRTI. Najčešće opažene mutacije povezane s rezistencijom koje su se pojavile uključivale su: L100I, K101E, V108I, E138K, V179F, Y181C, H221Y, F227C i M230I.

Virološki suprimirani bolesnici

Prema objedinjenim podacima iz ispitivanja faze 3 ATLAS i FLAIR, broj ispitanika koji su zadovoljili kriterije za potvrđen virološki neuspjeh bio je malen. Tijekom 48 tjedana zabilježeno je 7 slučajeva potvrđenog virološkog neuspjeha uz rilpivirin zajedno s kabotegravirom (7/591; 1,2%) te 7 slučajeva potvrđenog virološkog neuspjeha uz nastavak liječenja dotadašnjim antiretrovirusnim režimom (7/591; 1,2%). Prema analizi objedinjenih podataka, u 5/591 (0,8%) ispitanika iz skupine koja je primala rilpivirin zajedno s kabotegravirom došlo je do razvoja rezistencije: 5/591 (0,8%) odnosno 4/591 (0,7%) ispitanika imalo je mutacije povezane s rezistencijom na rilpivirin (K101E [n=1], E138A/E/K/T [n=1], E138A [n=1] ili E138K [n=2]) i/ili kabotegravir (G140R [n=1], Q148R [n=2] ili N155H [n=1]). Četiri bolesnika s potvrđenim virološkim neuspjehom uz kabotegravir zajedno s rilpivirinom u ispitivanju FLAIR imala su HIV-1 podtipa A1 (n=3) ili AG (n=1). Jedan bolesnik s potvrđenim virološkim neuspjehom u ispitivanju FLAIR nikad nije primio injekciju. Tri bolesnika s potvrđenim virološkim neuspjehom uz kabotegravir zajedno s rilpivirinom u ispitivanju ATLAS imala su HIV-1 podtipa A, A1 ili AG. U 2 od ta 3 slučaja potvrđenog virološkog neuspjeha, mutacije povezane s rezistencijom na rilpivirin koje su opažene u trenutku neuspjeha također su utvrđene na početku ispitivanja u HIV-1 DNA u mononuklearnim stanicama periferne krvi.

Tijekom 48 tjedana ispitivanja ATLAS-2M kriterije za potvrđen virološki neuspjeh zadovoljilo je 10 ispitanika: 8/522 (1,5%) u skupini liječenoj svakih 8 tjedana i 2/523 (0,4%) u skupini liječenoj svaka 4 tjedna. U skupini liječenoj svakih 8 tjedana razvoj rezistencije zabilježen je u 5/522 (1,0%) bolesnika: 4/522 (0,8%) odnosno 5/522 (1,0%) ispitanika imalo je mutacije povezane s rezistencijom na rilpivirin (E138A [n=1], E138K [n=1], K101E [n=2] ili Y188L [n=1]) i/ili kabotegravir (Q148R [n=3] ili N155H [n=4]). U skupini liječenoj svaka 4 tjedna razvoj rezistencije zabilježen je kod 2/523 (0,4%) bolesnika: 1/523 (0,2%) odnosno 2/523 (0,4%) ispitanika imalo je mutacije povezane s rezistencijom na rilpivirin (K101E [n=1], M230L [n=1]) i/ili kabotegravir (E138K [n=1], Q148R [n=1] ili N155H [n=1]). Na početku je ispitivanja u skupini liječenoj svakih 8 tjedana 5 ispitanika imalo mutacije povezane s rezistencijom na rilpivirin, a 1 od tih ispitanika imao je i mutaciju povezanu s rezistencijom na kabotegravir. Nijedan ispitanik u skupini liječenoj svaka 4 tjedna na početku ispitivanja nije imao nijednu mutaciju povezanu s rezistencijom na rilpivirin ili kabotegravir. Deset bolesnika s potvrđenim virološkim neuspjehom uz kabotegravir zajedno s rilpivirinom u ispitivanju ATLAS-2M imalo je HIV-1 podtipa A (n=1), A1 (n=2), B (n=4), C (n=2) ili HIV-1 složenog podtipa (n=1).

Križna rezistencija

Virusni izolat s ciljanom mutagenezom rezistentan na NNRTI

U paleti od 67 rekombinantnih laboratorijskih sojeva virusa HIV-1 s jednom mutacijom na položajima u reverznoj transkriptazi, povezanom s rezistencijom na NNRTI, uključujući najčešće mutacije K103N i Y181C, rilpivirin je pokazao antivirusnu aktivnost protiv 64 (96%) soja. Pojedinačne mutacije povezane s gubitkom osjetljivosti na rilpivirin bile su: K101P, Y181I i Y181V. Mutacija K103N nije sama po sebi smanjila osjetljivost na rilpivirin, ali je kombinacija mutacija K103N i L100I smanjila osjetljivost na rilpivirin 7 puta.

Rekombinantni klinički izolati

Rilpivirin je zadržao osjetljivost ($FC \leq$ biološka granična vrijednost) protiv 62% od 4786 rekombinantnih kliničkih izolata virusa HIV-1 rezistentnih na efavirenz i/ili nevirapin.

Virološki suprimirani bolesnici

Pema analizi provedenoj u 48. tjednu u ispitivanjima faze 3 ATLAS i FLAIR, 5/7 bolesnika s potvrđenim virološkim neuspjehom imalo je fenotipsku rezistenciju na rilpivirin u trenutku kad su doživjeli neuspjeh. U tih 5 bolesnika opažena je fenotipska križna rezistencija na efavirenz (n=4), etravirin (n=3) i nevirapin (n=4).

Učinci na elektrokardiogram

U randomiziranom, placebom i aktivnim lijekom (moksifloksacin 400 mg jedanput na dan) kontroliranom ukrštenom ispitivanju, provedenom u 60 zdravih odraslih osoba, u kojem je provedeno 13 mjerenja tijekom razdoblja od 24 sata u stanju dinamičke ravnoteže, nije opažen učinak oralne formulacije rilpivirina u preporučenoj dozi od 25 mg jedanput na dan na QTcF interval. Plazmatske koncentracije rilpivirina nakon injekcija lijeka REKAMBYSS usporedive su s onima koje se postižu primjenom oralne formulacije rilpivirina u dozi od 25 mg jedanput na dan. REKAMBYSS u preporučenoj dozi od 600 mg jednom mjesečno ili 900 mg svaka 2 mjeseca nije povezan s klinički značajnim učinkom na QTc interval.

Kada su se u zdravih odraslih osoba ispitivale peroralne doze rilpivirina veće od terapijskih (75 mg jedanput na dan i 300 mg jedanput na dan), maksimalna srednja vrijednost razlika QTcF intervala u određenoj vremenskoj točki (gornja granica intervala pouzdanosti od 95%) u odnosu na placebo nakon korekcije za početnu vrijednost iznosila je 10,7 (15,3) ms odnosno 23,3 (28,4) ms. Primjena oralne formulacije rilpivirina u dozi od 75 mg jedanput na dan i 300 mg jedanput na dan u stanju dinamičke ravnoteže dovela je do srednje vrijednosti C_{max} koja je bila približno 4,4 puta odnosno 11,6 puta veća od srednje vrijednosti C_{max} u stanju dinamičke ravnoteže opažene kod primjene preporučene doze lijeka REKAMBYSS od 600 mg jednom mjesečno. Primjena oralne formulacije rilpivirina u dozi od 75 mg jedanput na dan i 300 mg jedanput na dan u stanju dinamičke ravnoteže dovela je do srednje vrijednosti C_{max} koja je bila približno 4,1 put odnosno 10,7 puta veća od srednje vrijednosti C_{max} u stanju dinamičke ravnoteže opažene kod primjene preporučene doze lijeka REKAMBYSS od 900 mg svaka 2 mjeseca.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Primjena jednom mjesečno

Djelotvornost lijeka REKAMBYSS u kombinaciji s injekcijom kabotegravira ocjenjivala se u dvama randomiziranim, multicentričnim, aktivnim lijekom kontroliranim, otvorenim ispitivanjima neinferiornosti faze 3 s paralelnim skupinama pod nazivom FLAIR (201584) i ATLAS (201585). Primarna analiza provedena je nakon što su svi ispitanici dovršili posjet u 48. tjednu ili prijevremeno prekinuli ispitivanje.

Bolesnici s virološkom supresijom (postignutom prethodnim režimom utemeljenim na dolutegraviru tijekom 20 tjedana)

U ispitivanju FLAIR 629 ispitanika s HIV-1 infekcijom koji prethodno nisu primali antiretrovirusnu terapiju primalo je tijekom 20 tjedana režim koji je sadržavao inhibitor prijenosa lanca integraze dolutegravir (dolutegravir/abakavir/lamivudin ili dolutegravir + 2 druga nukleozidna inhibitora reverzne transkriptaze ako su ispitanici bili pozitivni na HLA-B*5701). Ispitanici koji su postigli virološku supresiju (HIV-1 RNA < 50 kopija/ml, n=566) naknadno su bili randomizirani (1:1) za primanje rilpivirina zajedno s kabotegravirom ili nastavak liječenja dotadašnjim antiretrovirusnim režimom. Ispitanici randomizirani za primanje rilpivirina i kabotegravira terapiju su započeli uvodnim peroralnim liječenjem tabletama kabotegravira (30 mg) i tabletama rilpivirina (25 mg) jedanput na dan tijekom najmanje 4 tjedna, a zatim su primali injekcije kabotegravira (1. mjesec: 600 mg; od 2. mjeseca nadalje: 400 mg) i injekcije rilpivirina (1. mjesec: 900 mg; od 2. mjeseca nadalje: 600 mg) jednom mjesečno tijekom najviše 96 tjedana.

Bolesnici s virološkom supresijom (postignutom stabilnom prethodnom antiretrovirusnom terapijom tijekom najmanje 6 mjeseci)

U ispitivanju ATLAS, 616 ispitanika s HIV-1 infekcijom koji su prethodno primali antiretrovirusnu terapiju i postigli virološku supresiju (u trajanju od najmanje 6 mjeseci) (HIV-1 RNA < 50 kopija/ml) bilo je randomizirano (1:1) za primanje rilpivirina zajedno s kabotegravirom ili nastavak liječenja dotadašnjim antiretrovirusnim režimom. Ispitanici randomizirani za primanje rilpivirina i kabotegravira terapiju su započeli uvodnim peroralnim liječenjem tabletama kabotegravira (30 mg) i tabletama rilpivirina (25 mg) jedanput na dan tijekom najmanje 4 tjedna, a zatim su primali injekcije kabotegravira (1. mjesec: 600 mg; od 2. mjeseca nadalje: 400 mg) i injekcije rilpivirina (1. mjesec: 900 mg; od 2. mjeseca nadalje: 600 mg) jednom mjesečno tijekom dodatna 44 tjedna. U ispitivanju ATLAS 50% ispitanika je kao treću terapijsku skupinu u sklopu osnovnog antiretrovirusnog režima prije randomizacije primalo NNRTI, njih 17% inhibitor proteaze, a njih 33% inhibitor integraze; situacija je bila slična u obje liječene skupine.

Objedinjeni podaci iz ispitivanja faze 3

Prema analizi objedinjenih podataka, na početku ispitivanja u skupini koja je primala rilpivirin zajedno s kabotegravirom medijan dobi ispitanika iznosio je 38 godina, 27% ispitanika bile su žene, njih 27% nisu bili bijelci, 1% ispitanika imalo je ≥ 65 godina, a njih 7% imalo je broj CD4+ stanica manji od 350 stanica/mm³; te su značajke bile slične u objema liječenim skupinama.

Primarna mjera ishoda u obama je ispitivanjima bio udio ispitanika kojima je plazmatska koncentracija HIV-1 RNA u 48. tjednu iznosila ≥ 50 kopija/ml (algoritam za globalnu snimku distribuiranog sustava [engl. *snapshot algorithm*] za populaciju prethodno izloženih bolesnika predviđenih za liječenje [engl. *intent-to-treat exposed*, ITT-E]).

Prema analizi objedinjenih podataka iz dvaju ispitivanja faze 3, rilpivirin u kombinaciji s kabotegravirom bio je neinferioran dotadašnjem antiretrovirusnom režimu s obzirom na udio ispitanika kojima je plazmatska koncentracija HIV-1 RNA u 48. tjednu iznosila ≥ 50 kopija/ml (1,9% naspram 1,7%). Prilagođena razlika između liječenja rilpivirinom zajedno s kabotegravirom i dotadašnjim antiretrovirusnim režimom (0,2; 95% CI: -1,4; 1,7) zadovoljila je kriterije za neinferiornost (gornja granica intervala pouzdanosti od 95% ispod 4%) [vidjeti Tablicu 8].

U Tablici 8 i Tablici 9 navedeni su primarna mjera ishoda i drugi ishodi u 48. tjednu, uključujući ishode prema ključnim početnim faktorima, na temelju podataka iz ispitivanja FLAIR i ATLAS te objedinjenih podataka.

Tablica 8 Virološki ishodi randomiziranog liječenja u 48. tjednu u ispitivanjima FLAIR i ATLAS (analiza podataka prikupljenih pri samo jednom posjetu [engl. *snapshot analysis*])

	FLAIR		ATLAS		Objedinjeni podaci	
	RPV+CAB N=283	DAR N=283	RPV+CAB N=308	DAR N=308	RPV+CAB N=591	DAR N=591
HIV-1 RNA ≥ 50 kopija/ml[†]	6 (2,1)	7 (2,5)	5 (1,6)	3 (1,0)	11 (1,9)	10 (1,7)
Razlika između liječenja, % (95% CI)*	-0,4 (-2,8; 2,1)		0,7 (-1,2; 2,5)		0,2 (-1,4; 1,7)	
HIV-1 RNA < 50 kopija/ml	265 (93,6)	264 (93,3)	285 (92,5)	294 (95,5)	550 (93,1)	558 (94,4)
Razlika između liječenja, % (95% CI)*	0,4 (-3,7; 4,5)		-3,0 (-6,7; 0,7)		-1,4 (-4,1; 1,4)	
Nema viroloških podataka u 48. tjednu	12 (4,2)	12 (4,2)	18 (5,8)	11 (3,6)	30 (5,1)	23 (3,9)

Razlozi						
Prekid sudjelovanja u ispitivanju/ primjene ispitivanog lijeka zbog nuspojave ili smrti	8 (2,8)	2 (0,7)	11 (3,6)	5 (1,6)	19 (3,2)	7 (1,2)
Prekid sudjelovanja u ispitivanju/ primjene ispitivanog lijeka zbog drugih razloga	4 (1,4)	10 (3,5)	7 (2,3)	6 (1,9)	11 (1,9)	16 (2,7)
Nema podataka za promatrano razdoblje, ali bolesnik sudjeluje u ispitivanju	0	0	0	0	0	0

* Prilagođeno za početne stratifikacijske faktore.

† Uključuje ispitanike koji su prekinuli liječenje zbog nedostatne djelotvornosti i one koji su ga prekinuli prije postizanja virološke supresije.

N=broj ispitanika u svakoj liječenoj skupini; CI=interval pouzdanosti; DAR=dotadašnji antiretrovirusni režim; RPV=rilpivirin; CAB=kabotegravir.

Tablica 9 Udio ispitanika s plazmatskom koncentracijom HIV-1 RNA \geq 50 kopija/ml u 48. tjednu prema ključnim početnim faktorima (ishodi *snapshot* analize)

Početni faktori		Objedinjeni podaci iz ispitivanja FLAIR i ATLAS	
		RPV+CAB N=591 n/N (%)	Dotadašnji antiretrovirusni režim N=591 n/N (%)
Broj CD4+ stanica na početku liječenja (stanice/mm ³)	< 350	0/42	2/54 (3,7)
	\geq 350 i < 500	5/120 (4,2)	0/117
	\geq 500	6/429 (1,4)	8/420 (1,9)
Spol	Muški	6/429 (1,4)	9/423 (2,1)
	Ženski	5/162 (3,1)	1/168 (0,6)
Rasa	Bijelci	9/430 (2,1)	7/408 (1,7)
	Crnci/Afroamerikanci	2/109 (1,8)	3/133 (2,3)
	Azijci/ostali	0/52	0/48
ITM	< 30 kg/m ²	6/491 (1,2)	8/488 (1,6)
	\geq 30 kg/m ²	5/100 (5,0)	2/103 (1,9)
Dob (godine)	< 50	9/492 (1,8)	8/466 (1,7)
	\geq 50	2/99 (2,0)	2/125 (1,6)
Početna antivirusna terapija pri randomizaciji	Inhibitori proteaze	1/51 (2,0)	0/54
	Inhibitori integraze	6/385 (1,6)	9/382 (2,4)
	NNRTI	4/155 (2,6)	1/155 (0,6)

ITM=indeks tjelesne mase; PI=inhibitor proteaze, INI=inhibitor integraze; NNRTI=nenukleozidni inhibitor reverzne transkriptaze; RPV=rilpivirin; CAB=kabotegravir; DAR=dotadašnji antiretrovirusni režim

U ispitivanjima FLAIR i ATLAS razlike između liječenja bile su usporedive kod svih početnih značajki (broj CD4+ stanica, spol, dob, rasa, ITM, terapijska skupina trećeg lijeka u sklopu antiretrovirusnog režima na početku ispitivanja).

96. tjedan ispitivanja FLAIR

Rezultati opaženi nakon 96 tjedana ispitivanja FLAIR ostali su dosljedni su onima zabilježenima nakon 48 tjedana. Udio ispitanika s plazmatskom koncentracijom HIV-1 RNA ≥ 50 kopija/ml iznosio je 3,2% u skupini koja je primala rilpivirin zajedno s kabotegravirom (n=283) te 3,2% u onoj koja je nastavila primati dotadašnji antiretrovirusni režim (n=283) (prilagođena razlika između liječenja lijekom REKAMBYS zajedno s kabotegravirom i dotadašnjim antiretrovirusnim režimom [0,0; 95% CI: -2,9; 2,9]). Udio ispitanika s plazmatskom koncentracijom HIV-1 RNA < 50 kopija/ml iznosio je 87% u skupini koja je primala REKAMBYS zajedno s kabotegravirom te 89% u onoj koja je nastavila primati dotadašnji antiretrovirusni režim (prilagođena razlika između liječenja lijekom REKAMBYS zajedno s kabotegravirom i dotadašnjim antiretrovirusnim režimom [-2,8; 95% CI: -8,2; 2,5]).

124. tjedan ispitivanja FLAIR: izravno uvođenje injekcijske terapije u odnosu na uvodno peroralno liječenje

U 124. tjednu ispitivanja FLAIR provedena je ocjena sigurnosti i djelotvornosti lijeka u bolesnika koji su u 100. tjednu odabrali prijeći s abakavira/dolutegravira/lamivudina na liječenje rilpivirinom i kabotegravirom tijekom produžetka ispitivanja. Ispitanicima je dana opcija za prelazak sa ili bez faze uvodnog peroralnog liječenja, pa su tako bolesnici bili podijeljeni u skupinu koja je primila uvodno peroralno liječenje i skupinu kojoj je izravno uvedena injekcijska terapija.

U 124. tjednu udio ispitanika s plazmatskom koncentracijom HIV-1 RNA ≥ 50 kopija/ml iznosio je 1/121 (0,8%) u skupini koja je primila uvodno peroralno liječenje i 1/111 (0,9%) u onoj kojoj je izravno uvedena injekcijska terapija. Stope virološke supresije (HIV-1 RNA < 50 kopija/ml) bile su slične u skupini koja je primila uvodno peroralno liječenje (113/121 [93,4%]) i onoj kojoj je izravno uvedena injekcijska terapija (110/111 [99,1%]).

Primjena svaka 2 mjeseca

Bolesnici s virološkom supresijom (postignutom stabilnom prethodnom antiretrovirusnom terapijom tijekom najmanje 6 mjeseci)

Djelotvornost i sigurnost primjene injekcije rilpivirina primijenjene svaka 2 mjeseca ocjenjivala se u jednom randomiziranom, multicentričnom, otvorenom ispitivanju neinferiornosti faze 3b s paralelnim skupinama pod nazivom ATLAS-2M (207966). Primarna analiza provedena je nakon što su svi ispitanici dovršili posjet u 48. tjednu ili prijevremeno prekinuli ispitivanje.

U ispitivanju ATLAS-2M 1045 ispitanika s HIV-1 infekcijom koji su prethodno primali antiretrovirusnu terapiju i postigli virološku supresiju bilo je randomizirano (1:1) za primanje injekcija rilpivirina i kabotegravira svaka 2 mjeseca ili jednom mjesečno. Ispitanici koji su prije početka ispitivanja primali neku drugu terapiju koja nije uključivala kabotegravir/rilpivirin primili su uvodno peroralno liječenje koje se sastojalo od jedne tablete rilpivirina (25 mg) i jedne tablete kabotegravira (30 mg) jedanput na dan tijekom najmanje 4 tjedna. Ispitanici randomizirani za liječenje jednom mjesečno primali su injekcije rilpivirina (1. mjesec: 900 mg; od 2. mjeseca nadalje: 600 mg) i injekcije kabotegravira (1. mjesec: 600 mg; od 2. mjeseca nadalje: 400 mg) tijekom dodatna 44 tjedna. Ispitanici randomizirani za liječenje svaka 2 mjeseca primali su injekcije rilpivirina (900 mg u 1., 2. i 4. mjesecu, a zatim svaka 2 mjeseca) i injekcije kabotegravira (600 mg u 1., 2. i 4. mjesecu, a zatim svaka 2 mjeseca) tijekom dodatna 44 tjedna. Prije randomizacije 63% ispitanika primalo je rilpivirin zajedno s kabotegravirom 0 tjedana, njih 13% taj je režim primalo tijekom 1 - 24 tjedna, a njih 24% tijekom > 24 tjedna.

Na početku ispitivanja medijan dobi ispitanika iznosio je 42 godine, 27% ispitanika bile su žene, njih 27% nisu bili bijelci, 4% ispitanika imalo je ≥ 65 godina, a njih 6% imalo je broj CD4+ stanica manji od 350 stanica/mm³; te su značajke bile slične u objema liječenim skupinama.

Primarna mjera ishoda u ispitivanju ATLAS-2M bio je udio ispitanika kojima je plazmatska koncentracija HIV-1 RNA u 48. tjednu iznosila ≥ 50 kopija/ml (*snapshot* algoritam za ITT-E populaciju]).

U ispitivanju ATLAS-2M rilpivirin i kabotegravir primijenjeni svaka 2 mjeseca bili su neinferiorni kabotegraviru i rilpivirinu primijenjenima jednom mjesečno s obzirom na udio ispitanika kojima je plazmatska koncentracija HIV-1 RNA u 48. tjednu iznosila ≥ 50 kopija/ml (1,7% naspram 1,0%). Prilagođena razlika između liječenja kabotegravirom zajedno s rilpivirinom primijenjenima svaka 2 mjeseca i jednom mjesečno (0,8; 95% CI: -0,6; 2,2) zadovoljila je kriterije za neinferiornost (gornja granica intervala pouzdanosti od 95% ispod 4%).

Tablica 10 Virološki ishodi randomiziranog liječenja u ispitivanju ATLAS-2M u 48. tjednu (*snapshot* analiza)

	Primjena svaka 2 mjeseca	Primjena jednom mjesečno
	N=522 (%)	N=523 (%)
HIV-1 RNA ≥ 50 kopija/ml[†]	9 (1,7)	5 (1,0)
Razlika između liječenja, % (95% CI)*	0,8 (-0,6; 2,2)	
HIV-1 RNA < 50 kopija/ml	492 (94,3)	489 (93,5)
Razlika između liječenja, % (95% CI)*	0,8 (-2,1; 3,7)	
Nema viroloških podataka u 48. tjednu	21 (4,0)	29 (5,5)
Razlozi:		
Prekid sudjelovanja u ispitivanju zbog nuspojave ili smrti	9 (1,7)	13 (2,5)
Prekid sudjelovanja u ispitivanju zbog drugih razloga	12 (2,3)	16 (3,1)
Bolesnik sudjeluje u ispitivanju, ali nema podataka za promatrano razdoblje	0	0

* Prilagođeno za početne stratifikacijske faktore.

[†] Uključuje ispitanike koji su prekinuli liječenje zbog nedostatne djelotvornosti i one koji su ga prekinuli prije postizanja virološke supresije.

N=broj ispitanika u svakoj liječenoj skupini; CI=interval pouzdanosti; DAR=dotadašnji antiretrovirusni režim.

Tablica 11 Udio ispitanika s plazmatskom koncentracijom HIV-1 RNA ≥ 50 kopija/ml u 48. tjednu ispitivanja ATLAS-2M prema ključnim početnim faktorima (ishodi *snapshot* analize).

Početni čimbenici		Broj ispitanika s koncentracijom HIV-1 RNA ≥ 50 kopija/ml / ukupan broj ocijenjenih ispitanika (%)	
		Primjena svaka 2 mjeseca	Primjena jednom mjesečno
Broj CD4+ stanica na početku liječenja (stanice/mm³)	< 350	1/35 (2,9)	1/27 (3,7)
	350 do < 500	1/96 (1,0)	0/89
	≥ 500	7/391 (1,8)	4/407 (1,0)
Spol	Muški	4/385 (1,0)	5/380 (1,3)
	Ženski	5/137 (3,5)	0/143
Rasa	Bijelci	5/370 (1,4)	5/393 (1,3)
	Ispitanici koji nisu bijelci	4/152 (2,6)	0/130
	Crcni/Afroamerikanci	4/101 (4,0)	0/90
	Ispitanici koji nisu crnci/Afroamerikanci	5/421 (1,2)	5/421 (1,2)

ITM	< 30 kg/m ²	3/409 (0,7)	3/425 (0,7)
	≥ 30 kg/m ²	6/113 (5,3)	2/98 (2,0)
Dob (godine)	< 35	4/137 (2,9)	1/145 (0,7)
	35 do < 50	3/242 (1,2)	2/239 (0,8)
	≥ 50	2/143 (1,4)	2/139 (1,4)
Prethodna izloženost kabotegraviru/rilpivirinu	Ne	5/327 (1,5)	5/327 (1,5)
	1 - 24 tjedna	3/69 (4,3)	0/68
	> 24 tjedna	1/126 (0,8)	0/128

ITM=indeks tjelesne mase; CAB=kabotegravir, RPV=rilpivirin

U ispitivanju ATLAS-2M, razlike između liječenja s obzirom na postizanje primarne mjere ishoda ovisno o početnim značajkama (broj CD4+ limfocita, spol, rasa, ITM, dob i prethodna izloženost kabotegraviru/rilpivirinu) nisu bile klinički značajne.

Rezultati djelotvornosti u 96. tjednu odgovaraju onima za primarnu mjeru ishoda u 48. tjednu. Injekcije rilpivirina uz kabotegravir primijenjene svaka 2 mjeseca su neinferiorne u odnosu na rilpivirin i kabotegravir primijenjene svaki mjesec. Udio ispitanika s HIV-1 RNA ≥50 kopija/ml u plazmi u 96. tjednu prilikom doziranja rilpivirina uz kabotegravir svaka 2 mjeseca (n=522) te mjesečnog doziranja rilpivirina uz kabotegravir (n=523) bio je 2,1% odnosno 1,1% (prilagođena razlika liječenja između doziranja rilpivirina uz kabotegravir svaka 2 mjeseca i mjesečnog doziranja [1,0; 95% CI: -0,6; 2,5]). Udio ispitanika s HIV-1 RNA <50 kopija/ml u plazmi u 96. tjednu prilikom doziranja rilpivirina uz kabotegravir svaka 2 mjeseca i mjesečnog doziranja rilpivirina uz kabotegravir bio je 91% odnosno 90,2% (prilagođena razlika liječenja između doziranja rilpivirina uz kabotegravir svaka 2 mjeseca i mjesečnog doziranja [0,8; 95% CI: -2,8; 4,3]).

Rezultati djelotvornosti u 152. tjednu odgovaraju onima za primarnu mjeru ishoda u 48. i 96. tjednu. Injekcije rilpivirina uz kabotegravir primijenjene svaka 2 mjeseca neinferiorne su rilpivirinu i kabotegraviru primijenjenima svaki mjesec. U ITT analizi udio ispitanika s HIV-1 RNA ≥50 kopija/ml u plazmi u 152. tjednu prilikom doziranja rilpivirina uz kabotegravir svaka 2 mjeseca (n=522) te mjesečnog doziranja rilpivirina uz kabotegravir (n=523) bio je 2,7% odnosno 1,0% (prilagođena razlika liječenja između doziranja rilpivirina uz kabotegravir svaka 2 mjeseca i mjesečnog doziranja [1,7; 95% CI: 0,1; 3,3]). U ITT analizi udio ispitanika s HIV-1 RNA <50 kopija/ml u plazmi u 152. tjednu prilikom doziranja rilpivirina uz kabotegravir svaka 2 mjeseca i mjesečnog doziranja rilpivirina uz kabotegravir bio je 87% odnosno 86% (prilagođena razlika liječenja između doziranja rilpivirina uz kabotegravir svaka 2 mjeseca i mjesečnog doziranja [1,5; 95% CI: -2,6; 5,6]).

Post-hoc analize

U multivarijabilnim analizama objedinjenih podataka iz ispitivanja faze 3 (ATLAS tijekom 96 tjedana, FLAIR tijekom 124 tjedna, ATLAS-2M tijekom 152 tjedna), ispitivao se utjecaj različitih čimbenika na rizik za potvrđen virološki neuspjeh. Analiza čimbenika na početku je ispitala početne značajke virusa i sudionika i režim doziranja, a multivarijabilna analiza je uključila početne čimbenike i uklopila je predviđene plazmatske koncentracije lijeka nakon početka liječenja u potvrđen virološki neuspjeh primjenom regresijskog modeliranja uz postupak odabira varijabli. Nakon ukupno 4291 osoba-godina, incidencija neprilagođenog potvrđenog virološkog neuspjeha bila je 0,54 na 100 osoba-godina; bila su prijavljena 23 potvrđena virološka neuspjeha (1,4% od 1651 pojedinca u ovim ispitivanjima).

Analiza čimbenika na početku je pokazala da su mutacije rezistencije na rilpivirin (omjer stopa incidencija IRR=21,65, p<0,0001), HIV-1 podtip A6/A1 (IRR=12,87, p<0,0001) i indeks tjelesne mase (IRR=1,09 po porastu 1 jedinice, p=0,04; IRR=3,97 od ≥30 kg/m², p=0,01) bili povezani s potvrđenim virološkim neuspjehom. Druge varijable, uključujući primjenu svaka 4 tjedna ili svakih 8 tjedana, ženski spol ili CAB/INSTI mutacije rezistencije, nisu bile u značajnoj mjeri povezane s potvrđenim virološkim neuspjehom. Kombinacija najmanje dvaju sljedećih ključnih početnih faktora bila je povezana s povećanim rizikom od potvrđenog virološkog neuspjeha: mutacije povezane s rezistencijom na rilpivirin, HIV-1 podtipa A6/A1 ili ITM ≥ 30 kg/m² (Tablica 12).

Tablica 12 Virološki ishodi prema prisutnosti ključnih početnih faktora mutacija povezanih s rezistencijom na rilpivirin, HIV-1 podtipa A6/A1¹ i ITM \geq 30 kg/m²

Početni faktori (broj)	Virološki uspjeh ²	Potvrđen virološki neuspjeh (%) 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
UKUPNO (interval pouzdanosti od 95%)	1231/1431 (86/0) (84,1%; 87,8%)	23/1431 (1,6) ⁶ (1,0%; 2,4%)

¹ Klasifikacija podtipa virusa HIV-1 (A1 ili A6) temelji se na panelu iz baze podataka o sekvencama HIV-a Nacionalne zbirke u Los Alamosu (lipanj 2020.).

² RNA < 50 kopija/ml na temelju *snapshot* algoritma američke Uprave za hranu i lijekove (engl. *Food and Drug Administration*, FDA) u 48. tjednu za ATLAS, u 124. tjednu za FLAIR, u 152. tjednu za ATLAS-2M.

³ Definira se kao HIV RNA \geq 200 kopija/ml pri dva uzastopna mjerenja.

⁴ Pozitivna prediktivna vrijednost (PPV): < 1%; negativna prediktivna vrijednost (NPV): 98,5%; osjetljivost: 34,8%; specifičnost: 71,9%.

⁵ PPV: 19,3%; NPV: 99,1%; osjetljivost: 47,8%; specifičnost: 96,7%

⁶ Set podataka analize sa svim kovarijatama koje ne nedostaju za početne čimbenike (od ukupno 1651 pojedinca).

U bolesnika s najmanje dva od ovih čimbenika rizika, udio ispitanika s potvrđenim virološkim neuspjehom bio je viši nego što je uočeno u bolesnika bez ijednog ili s jednim čimbenikom rizika, pri čemu je potvrđeni virološki neuspjeh identificiran u 6/24 bolesnika [25,0%, 95% CI (9,8%; 46,7%)] liječenih režimom doziranja svaka 2 mjeseca i 5/33 bolesnika [15,2%, 95% CI (5,1%; 31,9%)] liječenih mjesečnim režimom primjene.

Oralno premošćivanje drugom antiretrovirusnom terapijom

U retrospektivnu analizu objedinjenih podataka iz 3 klinička ispitivanja (FLAIR, ATLAS-2M i LATTE-2/ispitivanje 200056), uključeno je 29 ispitanika koji su primali terapiju oralnog premošćivanja s medijanom trajanja od 59 dana (25. i 75. percentil 53-135) s antiretrovirusnim lijekom koji nije rilpivirin zajedno s kabotegravirom (zamjensko oralno premošćivanje) tijekom liječenja s dugodjelujućim intramuskularnim (i.m.) injekcijama lijeka REKAMBYS zajedno s kabotegravirom. Medijan dobi ispitanika bio je 32 godine, 14% su bile žene, 31% nisu bili bijelci, 97% je primilo režim baziran na inhibitoru integraze za zamjensko oralno premošćivanje, 41% je primilo nenukleozidni inhibitor reverzne transkriptaze kao dio svog režima zamjenskog oralnog premošćivanja (uključujući rilpivirin u 11/12 slučajeva) i 62% je primilo nukleozidni inhibitor reverzne transkriptaze. Tri su se ispitanika povukla tijekom oralnog premošćivanja ili ubrzo nakon oralnog premošćivanja iz razloga koji nisu bili sigurnosni. Većina (\geq 96%) ispitanika održala je virološku supresiju (HIV-1 RNA <50 kopija/ml u plazmi). Tijekom premošćivanja zamjenskim oralnim premošćivanjem i tijekom razdoblja nakon zamjenskog oralnog premošćivanja (do 2 injekcije lijeka REKAMBYS zajedno s kabotegravirom nakon oralnog premošćivanja), nisu primijećeni slučajevi potvrđenog virološkog neuspjeha (potvrđena HIV-1 RNA u plazmi \geq 200 kopija/ml).

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove odgodila je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja injekcija lijeka REKAMBYS u jednoj ili više podskupina pedijatrijske populacije za liječenje HIV-1 infekcije.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Farmakokinetička svojstva lijeka REKAMBYS ocjenjivala su se u zdravih odraslih osoba i odraslih osoba s HIV-1 infekcijom.

Tablica 13 Populacijski farmakokinetički parametri nakon peroralne primjene rilpivirina jedanput na dan te nakon intramuskularnih injekcija lijeka REKAMBYS za početak liječenja odnosno za nastavak liječenja jednom mjesečno ili svaka dva mjeseca

Faza liječenja	Režim doziranja	Geometrijska srednja vrijednost (5.; 95. percentil)		
		AUC _(0-tau) ^b (ng•h/ml)	C _{max} (ng/ml)	C _{tau} ^b (ng/ml)
Uvodno peroralno liječenje ^c	25 mg jedanput na dan	2083 (1125; 3748)	116 (48,6; 244)	79,4 (31,8; 177)
Početna injekcija ^{a,d}	900 mg i.m. početna doza	44 842 (21 712; 87 575)	144 (93,9; 221)	41,9 (21,7; 78,9)
Injekcija jednom mjesečno ^{a,e}	600 mg i.m. jednom mjesečno	68 324 (39 042; 118 111)	121 (68,1; 210)	85,8 (49,6; 147)
Injekcija svaka 2 mjeseca ^{a,e}	900 mg i.m. svaka 2 mjeseca	132 450 (76 638; 221 783)	138 (80,6; 228)	68,9 (38,0; 119)

^a Na temelju pojedinačnih *post hoc* procjena utemeljenih na modelu populacijske farmakokinetike rilpivirina za i.m. primjenu (objedinjeni podaci iz ispitivanja FLAIR, ATLAS i ATLAS-2M).

^b tau je interval doziranja: 24 sata za peroralnu primjenu; 1 ili 2 mjeseca za i.m. injekcije jednom mjesečno odnosno svaka 2 mjeseca.

^c Za oralnu formulaciju rilpivirina vrijednost C_{tau} temelji se na opaženim objedinjenim podacima iz ispitivanja FLAIR, ATLAS i ATLAS-2M, dok se vrijednosti AUC_(0-tau) i C_{max} temelje na farmakokinetičkim podacima iz ispitivanja oralne formulacije rilpivirina faze 3.

^d Kad se primjenjivalo uvodno peroralno liječenje, vrijednost C_{max} nakon primjene početne injekcije prvenstveno je bila odraz peroralno primijenjenih doza jer se početna injekcija primjenjivala istoga dana kao i posljednja peroralna doza. Kad se nije primjenjivalo uvodno peroralno liječenje (izravno uvođenje injekcijske terapije, n=110), opažena geometrijska srednja vrijednost (5. percentil, 95. percentil) C_{max} rilpivirina (tjedan dana nakon početne injekcije) iznosila je 68,0 ng/ml (27,5; 220) a C_{tau} 48,9 ng/ml (17,7; 138).

^e Podaci iz 48. tjedna.

Apsorpcija

Injekcija rilpivirina s produljenim oslobađanjem pokazuje kinetiku ograničenu brzinom apsorpcije (tj. *flip-flop* farmakokinetiku), koja je rezultat spore apsorpcije iz glutealnog mišića u sistemsku cirkulaciju, što dovodi do održanih plazmatskih koncentracija rilpivirina.

Nakon primjene jedne intramuskularne doze plazmatske koncentracije rilpivirina dosežu mjerljivu razinu prvoga dana, a zatim se postupno povećavaju da bi dosegle maksimalne vrijednosti nakon medijana od 3 - 4 dana. Rilpivirin je utvrđen u plazmi do 52 tjedna ili dulje nakon primjene jedne doze lijeka REKAMBYS. Nakon godinu dana primjene injekcija jednom mjesečno ili svaka 2 mjeseca postiže se izloženost rilpivirinu u stanju dinamičke ravnoteže od približno 80%.

Plazmatska izloženost rilpivirinu povećava se proporcionalno ili malo manje nego proporcionalno dozi nakon primjene jedne ili više i.m. injekcija u dozama od 300 do 1200 mg.

Distribucija

Približno 99,7% rilpivirina veže se za proteine u plazmi *in vitro*, prvenstveno za albumin. Prema populacijskoj farmakokinetičkoj analizi, procjenjuje se da je tipičan prividni volumen distribucije rilpivirina u središnji odjeljak (V_c/F) nakon i.m. primjene bio 132 l, što ukazuje na umjerenu distribuciju u periferna tkiva.

Rilpivirin je pronađen u cerebrospinalnoj tekućini. U ispitanika s HIV-1 infekcijom koji su primali injekcije rilpivirina i kabotegravira medijan omjera koncentracija rilpivirina u cerebrospinalnoj tekućini i plazmi (n=16) iznosio je 1,07 - 1,32% (raspon: ispod granice kvantifikacije - 1,69%). U skladu s terapijskim koncentracijama rilpivirina u cerebrospinalnoj tekućini, koncentracija HIV-1 RNA u cerebrospinalnoj tekućini (n=16) iznosila je < 50 kopija/ml u 100% ispitanika, a u njih

15/16 (94%) iznosila je < 2 kopije/ml. U istoj je vremenskoj točki koncentracija HIV-1 RNA u plazmi iznosila < 50 kopija/ml u 100% ispitanika (n=18), a u njih 12/18 (66,7%) iznosila je < 2 kopije/ml.

Biotransformacija

Ekperimenti *in vitro* ukazuju na to da rilpivirin prvenstveno podliježe oksidacijskom metabolizmu posredovanom enzimima citokroma P450 (CYP) 3A.

Eliminacija

Srednja vrijednost prividnog poluvijeka rilpivirina nakon primjene lijeka REKAMBYS ograničena je brzinom apsorpcije i procjenjuje se da iznosi 13 - 28 tjedana.

Procjenjuje se da ukupan prividni plazmatski klirens rilpivirina (CL/F) iznosi 5,08 l/h.

Nakon primjene jedne peroralne doze ¹⁴C-rilpivirina u prosjeku je 85% doze pronađeno u fecesu, a 6,1% u mokraći. U fecesu je rilpivirin u nepromijenjenom obliku u prosjeku činio 25% primijenjene doze. U mokraći je rilpivirin u nepromijenjenom obliku pronađen samo u tragovima (< 1% doze).

Posebne populacije bolesnika

Spol

Nisu utvrđene klinički značajne razlike između žena i muškaraca s obzirom na izloženost rilpivirinu nakon intramuskularne (i.m.) primjene.

Rasa

Nije utvrđen klinički značajan učinak rase na izloženost rilpivirinu nakon intramuskularne primjene.

Indeks tjelesne mase

Nije utvrđen klinički značajan učinak ITM-a na izloženost rilpivirinu nakon intramuskularne primjene.

Starije osobe

Nije utvrđen klinički značajan učinak dobi na izloženost rilpivirinu nakon intramuskularne primjene. Farmakokinetički podaci o primjeni rilpivirina u ispitanika starijih od 65 godina su ograničeni.

Oštećenje funkcije bubrega

Farmakokinetika rilpivirina nije se ispitivala u bolesnika s bubrežnom insuficijencijom. Eliminacija rilpivirina kroz bubrege je zanemariva. Nije potrebno prilagođavati dozu u bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem bubrežne funkcije. REKAMBYS treba primjenjivati uz oprez u bolesnika s teškim oštećenjem bubrežne funkcije ili onih u terminalnoj fazi bubrežne bolesti jer se plazmatske koncentracije rilpivirina mogu povećati zbog promjena u apsorpciji, distribuciji i/ili metabolizmu lijeka koje su posljedica bubrežne disfunkcije. U bolesnika s teškim oštećenjem bubrežne funkcije ili onih u terminalnoj fazi bubrežne bolesti, kombinaciju lijeka REKAMBYS i snažnog inhibitora CYP3A treba primjenjivati samo ako korist nadmašuje rizik. Budući da se rilpivirin u velikoj mjeri veže za proteine u plazmi, nije vjerojatno da će se značajno ukloniti hemodijalizom ili peritonejskom dijalizom (vidjeti dio 4.2).

Oštećenje funkcije jetre

Rilpivirin se prvenstveno metabolizira i eliminira kroz jetru. U ispitivanju u kojem se 8 bolesnika s blagim oštećenjem jetrene funkcije (Child-Pugh stadij A) uspoređivalo s 8 uparenih kontrolnih ispitanika, kao i 8 bolesnika s umjerenim oštećenjem jetrene funkcije (Child-Pugh stadij B) s 8 uparenih kontrolnih ispitanika, izloženost rilpivirinu nakon primjene višestrukih peroralnih doza bila je 47% veća u bolesnika s blagim oštećenjem jetrene funkcije te 5% veća u bolesnika s umjerenim oštećenjem jetrene funkcije. Međutim, ne može se isključiti mogućnost da je kod umjerenog oštećenja jetrene funkcije značajno povećana izloženost farmakološki aktivnom, nevezanom rilpivirinu. Iako se ne preporučuje prilagođavanje doze, potreban je oprez kod primjene u bolesnika s umjerenim oštećenjem jetrene funkcije. REKAMBYS se nije ispitivao u bolesnika s teškim oštećenjem jetrene

funkcije (Child-Pugh stadij C). Stoga se REKAMBYS ne preporučuje u bolesnika s teškim oštećenjem jetrene funkcije (vidjeti dio 4.2).

Istodobna infekcija virusom hepatitisa B ili C

Populacijska farmakokinetička analiza pokazala je da istodobna infekcija virusom hepatitisa B i/ili C nije imala klinički značajnog utjecaja na izloženost rilpivirinu nakon peroralne primjene.

Pedijatrijski bolesnici

Farmakokinetika rilpivirina nakon primjene lijeka REKAMBYS u djece i adolescenata mladih od 18 godina nije ustanovljena.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

U svim se ispitivanjima koristio rilpivirin za peroralnu primjenu, uz izuzetak ispitivanja lokalne podnošljivosti injekcija lijeka REKAMBYS.

Toksičnost ponovljenih doza

U glodavaca je primijećena toksičnost za jetru povezana s indukcijom jetrenih enzima. U pasa su opaženi učinci nalik na kolestazu.

Ispitivanja reproduktivne toksičnosti

Ispitivanja na životinjama nisu pokazala dokaze relevantne toksičnosti za zametak ili plod ni učinak na reprodukciju. Peroralno primijenjen rilpivirin nije se pokazao teratogenim u štakora i kunića. Razine izloženosti pri kojima nisu opaženi štetni učinci (engl. *No Observed Adverse Effect Levels*, NOAEL) za zametak i plod u štakora i kunića bile su ≥ 12 odnosno ≥ 57 puta veće od izloženosti u ljudi pri primjeni maksimalne preporučene dnevne doze od 25 mg jedanput na dan u bolesnika s HIV-1 infekcijom odnosno intramuskularne doze od 600 mg ili 900 mg rilpivirina u obliku dugodjelujuće suspenzije za injekciju.

Kancerogenost i mutagenost

Kancerogeni potencijal oralne formulacije rilpivirina ocjenjivao se nakon primjene oralnom sondom u miševa i štakora tijekom razdoblja do 104 tjedna. Pri najmanjim ispitivanim dozama u ispitivanjima kancerogenosti sistemska izloženost rilpivirinu (na temelju AUC-a) bila je ≥ 17 puta (miševi) odnosno ≥ 2 puta (štakori) veća od izloženosti u ljudi pri primjeni maksimalne preporučene dnevne doze od 25 mg jedanput na dan u bolesnika s HIV-1 infekcijom odnosno intramuskularne doze od 600 mg ili 900 mg rilpivirina u obliku dugodjelujuće suspenzije za injekciju. U štakora nisu utvrđene novotvorine povezane s lijekom. U miševa je primjena rilpivirina bila povezana s hepatocelularnim novotvorinama i u mužjaka i u ženki. Utvrđeni hepatocelularni nalazi u miševa možda su specifični za glodavce.

Rezultati testiranja rilpivirina bili su negativni u odsutnosti i prisutnosti sustava metaboličke aktivacije u Amesovu testu reverzne mutacije *in vitro* i testu klastogenosti na mišjem limfomu *in vitro*. Rilpivirin nije inducirao kromosomska oštećenja u mikronukleusnom testu *in vivo* u miševa.

Lokalna podnošljivost lijeka REKAMBYS

Nakon dugoročne višekratne intramuskularne primjene lijeka REKAMBYS u pasa i patuljastih svinja opažen je blag i kratkotrajan (tj. 1-4 dana u patuljastih svinja) eritem, dok su pri nekropsiji utvrđene bijele naslage na mjestu injiciranja, praćene oticanjem i promjenom boje regionalnih limfnih čvorova. Mikroskopskom analizom utvrđene su infiltracija makrofaga i nakupine eozinofila na mjestu injiciranja. Infiltracija makrofaga opažena je i u regionalnim limfnim čvorovima. Ti su se nalazi smatrali reakcijom na nakupljeni materijal, a ne manifestacijom lokalne iritacije.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

poloksamer 338
citratna kiselina hidrat
glukoza hidrat
natrijev dihidrogenfosfat hidrat
natrijev hidroksid (za podešavanje pH i osiguravanje izotoničnosti)
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Ovaj lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima ili sredstvima za razrjeđivanje.

6.3 Rok valjanosti

3 godine

Dokazane su kemijska i fizička stabilnost lijeka u uporabi tijekom 6 sati na temperaturi od 25°C.

Nakon uvlačenja suspenzije u štrcaljku, injekciju treba primijeniti što prije, no suspenzija se može čuvati u štrcaljki do 2 sata. Ako je prošlo više od 2 sata, lijek, štrcaljka i igla moraju se baciti.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u hladnjaku (2°C - 8°C).
Ne zamrzavati.

Prije primjene treba pričekati da bočica postigne sobnu temperaturu (ne više od 25°C). Bočica se može čuvati u kutiji na sobnoj temperaturi do 6 sati; nemojte ju vraćati nazad u hladnjak. Ako se ne primjeni unutar 6 sati, bočica se mora baciti (vidjeti dio 6.3).

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Staklena bočica (staklo tipa I).

Pakiranje od 600 mg

Jedno pakiranje sadrži jednu prozirnu staklenu bočicu od 4 ml, zatvorenu čepom od butilnog elastomera i aluminijskim prstenom s plastičnom *flip-off* kapičicom, te 1 štrcaljku (s oznakama volumena od 0,2 ml), 1 nastavak za bočicu i 1 iglu za injekciju (23 G, 38 mm).

Pakiranje od 900 mg

Jedno pakiranje sadrži jednu prozirnu staklenu bočicu od 4 ml, zatvorenu čepom od butilnog elastomera i aluminijskim prstenom s plastičnom *flip-off* kapičicom, te 1 štrcaljku (s oznakama volumena od 0,2 ml), 1 nastavak za bočicu i 1 iglu za injekciju (23 G, 38 mm).

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

Cjelovite upute za uporabu i rukovanje lijekom REKAMBYS navedene su u uputi o lijeku (vidjeti Upute za uporabu).

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 17. prosinca 2020.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove
<http://www.ema.europa.eu/>

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača odgovornog(ih) za puštanje serije lijeka u promet

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgija

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

• Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet će prvi PSUR za ovaj lijek dostaviti unutar 6 mjeseci nakon dobivanja odobrenja.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

• Plan upravljanja rizikom (RMP)

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).
- **Obveza provođenja mjera nakon davanja odobrenja**

Nositelj odobrenja dužan je, unutar navedenog vremenskog roka, provesti niže navedene mjere:

Opis	Do datuma
Nositelj odobrenja će provesti prospektivno kohortno ispitivanje (COMBINE-2 ispitivanje) kako bi prikupio podatke od bolesnika radi procjene kliničke učinkovitosti, adherencije, izdržljivosti i prekida liječenja nakon započinjanja režima kabotegravira i rilpivirina s produljenim djelovanjem. Ispitivanjem će se također nadzirati rezistencija i odgovor na naknadne antiretrovirusne režime među bolesnicima koji su prešli s režima kabotegravir uz dugodjelujućim rilpivirinom na drugi režim. Nositelj odobrenja će godišnje podnijeti privremene rezultate ispitivanja a završne rezultate do rujna 2026.	Rujan 2026

<p>Nositelj odobrenja će provesti petogodišnje ispitivanje korištenja lijekova (DUS) u realnom okruženju. Ovo opservacijsko kohortno ispitivanje za cilj će imati bolje razumijevanje populacije bolesnika koji primaju režim koji se sastoji od injekcije kabotegravira s produljenim djelovanjem i/ili injekcije rilpivirina s produljenim djelovanjem u rutinskoj kliničkoj praksi. Ispitivanje će procijeniti uzorke korištenja, adherencije i postmarketinške kliničke učinkovitosti ovih režima i nadzirat će rezistenciju među virološkim neuspjesima za koje su dostupni podaci o ispitivanju rezistencije. Nositelj odobrenja će godišnje podnijeti privremene rezultate ispitivanja a završne rezultate ispitivanja korištenja lijekova do rujna 2026.</p>	Rujan 2026
--	------------

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA – 600 mg

1. NAZIV LIJEKA

REKAMBYS 600 mg suspenzija za injekciju s produljenim oslobađanjem
rilpivirin

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna bočica sadrži 600 mg rilpivirina

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: poloksamer 338, citratna kiselina hidrat, glukoza hidrat, natrijev dihidrogenfosfat hidrat, natrijev hidroksid za podešavanje pH i osiguravanje izotoničnosti, voda za injekcije

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Suspenzija za injekciju s produljenim oslobađanjem

Sadržaj:

1 bočica

1 nastavak za bočicu

1 štrcaljka

1 igla za injekciju

2 ml

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Intramuskularno.

Otvoriti ovdje

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati na temperaturi od 2°C do 8°C. Ne zamrzavati.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/20/1482/001

13. BROJ SERIJE

Serija

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA KARTONSKOJ POZADINI (UNUTAR KUTIJE) - 600 mg

1. NAZIV LIJEKA

REKAMBYS 600 mg suspenzija za injekciju s produljenim oslobađanjem
rilpivirin

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

2 ml

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Intramuskularno.

Prije pripreme lijeka REKAMBYS pročitajte Upute za uporabu.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/20/1482/001

13. BROJ SERIJE

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE

BOČICA - 600 mg

1. NAZIV LIJEKA

REKAMBYS 600 mg
rilpivirin
i.m.

2. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

2 ml

6. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA – 900 mg

1. NAZIV LIJEKA

REKAMBYS 900 mg suspenzija za injekciju s produljenim oslobađanjem
rilpivirin

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna bočica sadrži 900 mg rilpivirina

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: poloksamer 338, citratna kiselina hidrat, glukoza hidrat, natrijev dihidrogenfosfat hidrat, natrijev hidroksid za podešavanje pH i osiguravanje izotoničnosti, voda za injekcije

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Suspenzija za injekciju s produljenim oslobađanjem

Sadržaj:

1 bočica

1 nastavak za bočicu

1 štrcaljka

1 igla za injekciju

3 ml

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Intramuskularno.

Otvoriti ovdje

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati na temperaturi od 2°C do 8°C. Ne zamrzavati.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/20/1482/002

13. BROJ SERIJE

Serija

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA KARTONSKOJ POZADINI (UNUTAR KUTIJE) - 900 mg

1. NAZIV LIJEKA

REKAMBYS 900 mg suspenzija za injekciju s produljenim oslobađanjem
rilpivirin

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

3 ml

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Intramuskularno.

Prije pripreme lijeka REKAMBYS pročitajte Upute za uporabu.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/20/1482/002

13. BROJ SERIJE

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE

BOČICA - 900 mg

1. NAZIV LIJEKA

REKAMBYS 900 mg
rilpivirin
i.m.

2. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

3 ml

6. DRUGO

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika
REKAMBYS 600 mg suspenzija za injekciju s produljenim oslobađanjem
rilpivirin

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi

1. Što REKAMBYS i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego primite REKAMBYS
3. Kako se REKAMBYS primjenjuje
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati REKAMBYS
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je REKAMBYS i za što se koristi

REKAMBYS sadrži djelatnu tvar rilpivirin. Pripada skupini lijekova koji se zovu nenukleozidni inhibitori reverzne transkriptaze (engl. *non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors*, NNRTI), a koriste se za liječenje infekcije virusom humane imunodeficijencije tipa 1 (HIV-1).

REKAMBYS zajedno s drugim lijekovima za HIV onemogućuje stvaranje novih kopija virusa. Injekcije lijeka REKAMBYS neće izliječiti HIV infekciju, no pomažu smanjiti količinu HIV-a u tijelu i održati je na niskoj razini. Time sprječavaju oštećenje imunskog sustava i razvoj infekcija i bolesti povezanih sa sindromom stečene imunodeficijencije (AIDS).

REKAMBYS se uvijek primjenjuje zajedno s još jednim lijekom za HIV koji se zove kabotegravir. Ti se lijekovi primjenjuju zajedno u odraslih osoba u dobi od 18 ili više godina kojima je HIV-1 infekcija već pod kontrolom.

2. Što morate znati prije nego primite REKAMBYS

Nemojte primiti REKAMBYS ako ste alergični na rilpivirin ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.).

Nemojte primiti REKAMBYS ako uzimate bilo koji od sljedećih lijekova jer oni mogu utjecati na djelovanje lijeka REKAMBYS ili drugih lijekova:

- karbamazepin, okskarbazepin, fenobarbital, fenitoin (lijekovi za liječenje epilepsije i sprječavanje napadaja)
- rifabutin, rifampicin, rifapentin (lijekovi za liječenje nekih bakterijskih infekcija, kao što je tuberkuloza)
- deksametazon (kortikosteroid koji se koristi kod niza stanja kao što su upala i alergijske reakcije) kao terapija koja se uzima kroz usta ili primjenjuje injekcijom
- pripravci koji sadrže gospinu travu (*Hypericum perforatum*, biljni lijek koji se koristi za liječenje depresije)

Ako uzimate bilo koji od navedenih lijekova, pitajte svog liječnika o drugim mogućnostima liječenja.

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego primite REKAMBYS.

REKAMBYS neće izliječiti HIV infekciju, već je dio terapije koja se koristi za smanjenje količine virusa u krvi.

Upoznajte liječnika sa svojim stanjem

Provjerite sljedeće točke i recite liječniku ako se bilo što od navedenoga odnosi na Vas.

- Morate doći na sve zakazane termine za primjenu injekcije. Za uspjeh liječenja vrlo je važno da ne propustite nijedan termin. Ako ne možete doći na zakazani termin, obavijestite liječnika o tome što je prije moguće.
- Obavijestite liječnika ako imate ili ste ikad imali **tegoba s jetrom**, uključujući hepatitis B ili hepatitis C, ili **tegoba s bubrezima**. Liječnik će možda provjeriti funkciju Vaše jetre ili bubrega kako bi odlučio možete li primati REKAMBYS. Za znakove oštećenja jetre pogledajte odlomak „Manje česte nuspojave“ u dijelu 4.
- Odmah obavijestite liječnika ako primijetite bilo koji **simptom infekcije** (npr. vrućicu, zimicu, znojenje). U nekih bolesnika s HIV infekcijom može se ubrzo nakon početka liječenja HIV infekcije pojaviti upala povezana s prijašnjim infekcijama. Smatra se da su ti simptomi posljedica poboljšanog imunskog odgovora koji omogućuje tijelu da se bori protiv infekcija koje su već bile prisutne, ali nisu uzrokovale vidljive simptome.
- Odmah obavijestite liječnika i ako primijetite bilo koje simptome kao što su mišićna slabost, slabost koja počinje u šakama i stopalima te se širi prema trupu, osjećaj lupanja srca, nevoljno drhtanje ili hiperaktivnost. Naime, nakon što započnete liječenje HIV infekcije mogu se javiti i autoimuni poremećaji (stanja kod kojih imunski sustav zabunom napada zdravo tjelesno tkivo). Autoimuni poremećaji mogu se javiti i više mjeseci nakon početka liječenja.
- Obavijestite liječnika ako uzimate bilo koje lijekove za koje Vam je rečeno da mogu uzrokovati po život opasne nepravilne otkucaje srca (*torsade de pointes*).

Reakcije na injekcije

U nekih su se osoba unutar nekoliko minuta nakon primjene injekcije rilpivirina javili simptomi reakcije nakon injekcije. Većina se simptoma povukla unutar nekoliko minuta nakon primjene lijeka. Simptomi reakcija nakon primjene injekcije mogu uključivati: otežano disanje, grčeve u trbuhu, osip, znojenje, utrnulost usta, tjeskobu, osjećaj topline, ošamućenost ili nesvjesticu, promjene krvnog tlaka i bol (npr. u leđima ili prsnom košu). Obavijestite zdravstvenog radnika ako primijetite navedene simptome nakon što primite injekciju.

Važno je redovito dolaziti na zakazane termine

Važno je da **dolazite na zakazane termine** za primjenu lijeka REKAMBYS kako bi se HIV infekcija držala pod kontrolom i spriječilo pogoršanje bolesti. Za uspjeh liječenja vrlo je važno da ne propustite nijedan termin. Ako ne možete doći na zakazani termin, obavijestite liječnika o tome što je prije moguće. Razgovarajte s liječnikom ako razmišljate o prekidu liječenja. Ako ne primite injekciju lijeka REKAMBYS na vrijeme ili ako prestanete primati REKAMBYS, morat ćete uzimati druge lijekove za liječenje HIV infekcije i smanjenje rizika od razvoja otpornosti virusa jer će koncentracije lijeka u tijelu biti preniske za liječenje HIV infekcije.

Djeca

REKAMBYS nije namijenjen za primjenu u djece i adolescenata mlađih od 18 godina jer se u tih bolesnika nije ispitivao.

Drugi lijekovi i REKAMBYS

Obavijestite zdravstvenog radnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove. Neki lijekovi mogu utjecati na koncentracije lijeka REKAMBYS u krvi ako se uzimaju istodobno s lijekom REKAMBYS. Osim toga, REKAMBYS može utjecati na djelovanje tih drugih lijekova.

REKAMBYS se ne smije primjenjivati s nekim drugim lijekovima (pogledajte „Nemojte primiti REKAMBYS“ u dijelu 2).

Istodobna primjena lijeka REKAMBYS i bilo kojeg od sljedećih lijekova **može promijeniti učinak lijeka REKAMBYS ili tih drugih lijekova:**

- klaritromicin, eritromicin (antibiotici)
- metadon (koji se koristi za liječenje ovisnosti o narkoticima i simptoma ustezanja)

Ako uzimate bilo koji od navedenih lijekova, pitajte svog liječnika o drugim mogućnostima liječenja.

Trudnoća i dojenje

Odmah obavijestite liječnika ako ste trudni ili planirate imati dijete. Liječnik će razmotriti koristi i rizike liječenja lijekom REKAMBYS tijekom trudnoće za Vas i Vaše dijete. Ako planirate imati dijete, najprije razgovarajte s liječnikom jer se rilpivirin može zadržati u tijelu do 4 godine nakon posljednje injekcije lijeka REKAMBYS.

Dojenje se **ne preporučuje** u žena koje žive s HIV-om jer se infekcija HIV-om može prenijeti na dijete kroz majčino mlijeko.

Ako dojite ili razmišljate o dojenju, **morate o tome razgovarati** sa svojim liječnikom **što je prije moguće**.

Upravljanje vozilima i strojevima

U nekih se bolesnika tijekom liječenja lijekom REKAMBYS mogu javiti umor, omaglica ili omamljenost. Ako primijetite bilo koju od navedenih nuspojava, nemojte upravljati vozilima ni strojevima.

Važne informacije o nekim sastojcima lijeka REKAMBYS

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po 2 ml injekcije, tj. zanemarive količine natrija.

3. Kako se REKAMBYS primjenjuje

REKAMBYS će Vam primijeniti medicinska sestra ili liječnik injekcijom u mišić stražnjice (*intramuskularnom ili i.m. injekcijom*).

Injekciju ćete primiti **ili jednom mjesečno ili jednom svaka 2 mjeseca**, zajedno s još jednim injekcijskim lijekom koji se zove kabotegravir. Liječnik će Vam reći koliko ćete često primiti ovaj lijek.

Kada započinjete liječenje lijekom REKAMBYS Vi i Vaš liječnik možete odlučiti prvo započeti s jednom tabletom rilpivirina od 25 mg na dan uz obrok i jednom tabletom kabotegravira od 30 mg na dan tijekom mjesec dana prije prve injekcije lijeka REKAMBYS. To se zove **uvodno liječenje** - uzimanje tableta prije primjene injekcija lijeka REKAMBYS i kabotegravira omogućit će liječniku da provjeri koliko su ti lijekovi prikladni za Vas.

Druga opcija je da Vi i Vaš liječnik možete odlučiti započeti direktno s injekcijama lijeka REKAMBYS.

Ako ćete REKAMBYS primiti jednom mjesečno, raspored liječenja bit će sljedeći:

Lijek	Kada	
	Prva injekcija	Od 2. injekcije nadalje (jednom mjesečno)
Rilpivirin	jedna injekcija od 900 mg	600 mg injekcijom jednom mjesečno
Kabotegravir	jedna injekcija od 600 mg	400 mg injekcijom jednom mjesečno

Ako ćete REKAMBYS primati svaka 2 mjeseca, raspored liječenja bit će sljedeći:

Lijek	Kada	
	Prva i druga injekcija (u razmaku od mjesec dana)	Od 3. injekcije nadalje (svaka 2 mjeseca)
Rilpivirin	jedna injekcija od 900 mg	900 mg injekcijom svaka 2 mjeseca
Kabotegravir	jedna injekcija od 600 mg	600 mg injekcijom svaka 2 mjeseca

Ako propustite injekciju lijeka REKAMBYS

Važno je da redovito dolazite na zakazane termine za primjenu injekcija. Ako propustite zakazani termin, odmah se obratite liječniku kako biste dogovorili novi termin.

Razgovarajte s liječnikom ako mislite da nećete moći primiti injekciju lijeka REKAMBYS u uobičajeno vrijeme. Liječnik će Vam možda preporučiti da umjesto injekcije uzimate tablete dok ne budete ponovno mogli početi primati injekcije lijeka REKAMBYS.

Ako primite previše lijeka REKAMBYS

Budući da će Vam lijek primjenjivati liječnik ili medicinska sestra, nije vjerojatno da ćete primiti previše lijeka. Ako ste zabrinuti, razgovarajte s liječnikom ili medicinskom sestrom.

Nemojte prestati primati REKAMBYS bez prethodnog savjetovanja s liječnikom.

Primajte REKAMBYS onoliko dugo koliko Vam je rekao liječnik. Nemojte prestati primati lijek, osim ako Vam to savjetuje liječnik.

Male količine rilpivirina (djelatne tvari lijeka REKAMBYS) mogu se zadržati u tijelu do 4 godine nakon završetka liječenja. Međutim, nakon što primite posljednju injekciju lijeka REKAMBYS, male količine rilpivirina preostale u tijelu neće dovoljno dobro djelovati na virus, pa on može razviti otpornost na liječenje. Da biste zadržali HIV-1 infekciju pod kontrolom i spriječili razvoj otpornosti virusa, morate započeti drugu terapiju za liječenje HIV infekcije do trenutka kada biste trebali primiti sljedeću injekciju lijeka REKAMBYS.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

U nastavku je naveden popis nuspojava koje su prijavljene kad se REKAMBYS primjenjivao u kombinaciji s injekcijama kabotegravira.

Vrlo česte nuspojave (javljaju se u više od 1 na 10 osoba)

- glavobolja
- reakcije na mjestu injiciranja - obično su blage do umjerene težine i njihova se učestalost s vremenom smanjuje. Simptomi mogu uključivati:
 - vrlo često: bol i nelagoda, tvrda masa ili kvržica
 - često: crvenilo, svrbež, oticanje, toplina ili nastanak modrica (što može uključivati promjenu boje kože ili nakupljanje krvi ispod kože)
 - manje često: utrnulost, blago krvarenje, apsces (nakupljanje gnoja) ili celulitis (toplina, oticanje ili crvenilo)
- osjećaj vrućine/vrućica (*pireksija*), koja se može javiti unutar jednog tjedna nakon primjene injekcija.

Česte nuspojave (javljaju se u manje od 1 na 10 osoba)

- depresija
- tjeskoba
- neuobičajeni snovi

- poremećaj spavanja (*nesanica*)
- omaglica
- mučnina
- povraćanje
- bol u trbuhu (*bol u abdomenu*)
- vjetrovi (*flatulencija*)
- proljev
- osip
- bol u mišićima (*mialgija*)
- umor
- slabost (*astenija*)
- opće loše osjećanje (*malaksalost*)
- povećanje tjelesne težine

Manje česte nuspojave (javljaju se u manje od 1 na 100 osoba)

- omamljenost (*somnolencija*)
- ošamućenost tijekom ili nakon primjene injekcije, koja može dovesti do gubitka svijesti
- oštećenje jetre (znakovi mogu uključivati žutu boju kože i bjeloočnica, gubitak teka, svrbež, osjetljivost trbuha na dodir, svijetlu boju stolice ili neobično tamnu mokraću)
- promjene u nalazima krvnih pretraga kojima se ispituje jetrena funkcija (povišene vrijednosti *transaminaza*)
- povišene vrijednosti *bilirubina* (tvari koja se proizvodi u jetri) u krvi

Druge nuspojave

- jaka bol u trbuhu uzrokovana upalom gušterače (*pankreatitis*).

Sljedeće nuspojave koje se mogu javiti kod primjene tableta rilpivirina moguće su i kod primjene injekcija lijeka REKAMBYS:

Vrlo česte nuspojave (javljaju se u više od 1 na 10 osoba)

- povišenje kolesterola i/ili amilaze gušterače u Vašoj krvi

Česte nuspojave (javljaju se u manje od 1 na 10 osoba)

- smanjen tek
- poremećaji spavanja
- depresivno raspoloženje
- nelagoda u želucu
- suha usta
- nizak broj bijelih krvnih stanica i/ili krvnih pločica, sniženje hemoglobina u Vašoj krvi, povišenje triglicerida i/ili lipaze u Vašoj krvi

Manje česte nuspojave (javljaju se u manje od 1 na 100 osoba)

- znakovi ili simptomi upale ili infekcije, primjerice vrućica, zimica, znojenje (*sindrom imunološke reaktivacije; za više informacija pogledajte dio 2.*)

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: **navedenog u Dodatku V**. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati REKAMBYS

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji iza oznake „Rok valjanosti“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Čuvati u hladnjaku (2°C - 8°C). Ne zamrzavati.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što REKAMBYS sadrži

- Djelatna tvar je rilpivirin. Jedna bočica od 2 ml sadrži 600 mg rilpivirina.
- Pomoćne tvari su poloksamer 338, citratna kiselina hidrat, glukoza hidrat, natrijev dihidrogenfosfat hidrat, natrijev hidroksid za podešavanje pH i osiguravanje izotoničnosti i voda za injekcije.

Kako REKAMBYS izgleda i sadržaj pakiranja

Suspenzija za injekciju s produljenim oslobađanjem. REKAMBYS dolazi u staklenoj bočici. Pakiranje sadrži i 1 štrcaljku, 1 nastavak za bočicu i 1 iglu za injekciju.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

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

Proizvođač

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgija

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κόπος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ
Τηλ: +357 22 207 700

Malta

AM MANGION LTD.
Tel: +356 2397 6000

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

Johnson & Johnson d.o.o.
Tel: +386 1 401 18 00
Janssen_safety_slo@its.jnj.com

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Latvija

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u {MM/GGGG}.

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu/>.

Sljedeće informacije namijenjene su samo medicinskim ili zdravstvenim radnicima, koji ih trebaju pročitati zajedno s cjelovitim informacijama o lijeku (sažetak opisa svojstava lijeka).

Upute za uporabu injekcije lijeka REKAMBYS od 2 ml:

Pregled

Za primjenu cijele doze potrebne su dvije injekcije:

2 ml kabotegravira i 2 ml rilpivirina.

Kabotegravir i rilpivirin suspenzije su koje ne zahtijevaju dodatno razrjeđivanje ni rekonstituciju. Koraci za pripremu isti su za oba lijeka.

Kabotegravir i rilpivirin namijenjeni su isključivo za intramuskularnu primjenu. Obje se injekcije moraju primijeniti u glutealno područje. Redosljed primjene nije važan.

Napomena: Preporučuje se primjena u ventroglutealno područje.

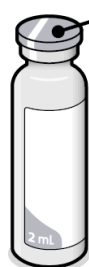


Informacije o čuvanju

• Čuvati u hladnjaku, na temperaturi od 2° do 8°C.

Ne zamrzavati.

Bočica rilpivirina

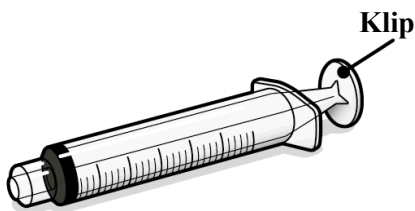


Kapica bočice
(ispod kapice je gumeni čep)

Nastavak za bočicu

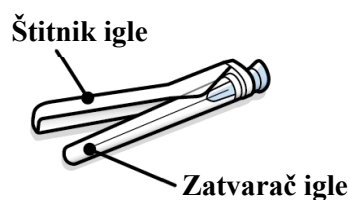


Štrcaljka



Klip

Igla za injekciju



Štitnik igle

Zatvarač igle

Sadržaj pakiranja

- 1 bočica rilpivirina
 - 1 nastavak za bočicu
 - 1 štrcaljka
 - 1 igla za injekciju (23 G, 38 mm)
- Treba uzeti u obzir bolesnikovu tjelesnu građu i na temelju medicinske prosudbe odabrati odgovarajuću duljinu igle za injekciju.

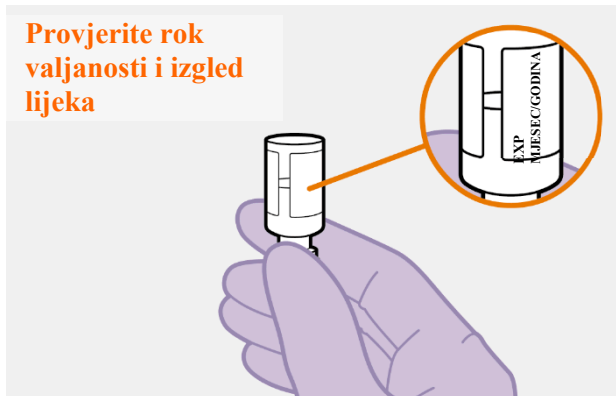
Dodatan potreban pribor

- nesterilne rukavice
 - 2 tupfera natopljena alkoholom
 - 2 gaze
 - odgovarajući spremnik za oštre predmete
 - 1 pakiranje kabotegravira od 2 ml
- Pobrinite se da Vam je pakiranje kabotegravira pri ruci prije nego što započnete postupak primjene.

Priprema

1. Pregledajte bočicu

Provjerite rok valjanosti i izgled lijeka



- Uvjerite se da rok valjanosti nije istekao.
- Odmah provjerite izgled lijeka u bočici. Ako primijetite strane čestice, nemojte upotrijebiti lijek.

Nemojte upotrijebiti lijek ako mu je istekao rok valjanosti.

2. Pričekajte 15 minuta



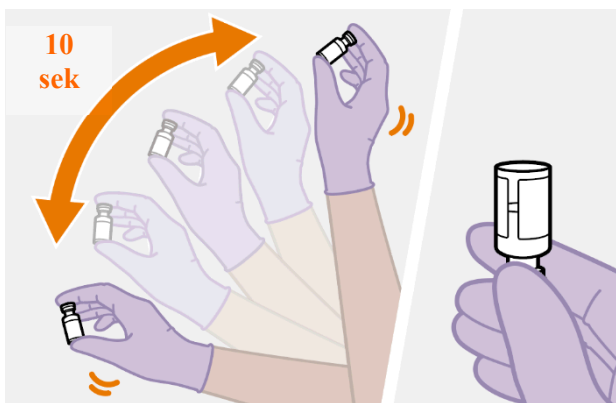
Pričekajte 15 minuta



- Pričekajte najmanje 15 minuta prije primjene injekcije kako bi se lijek ugrijao na sobnu temperaturu.

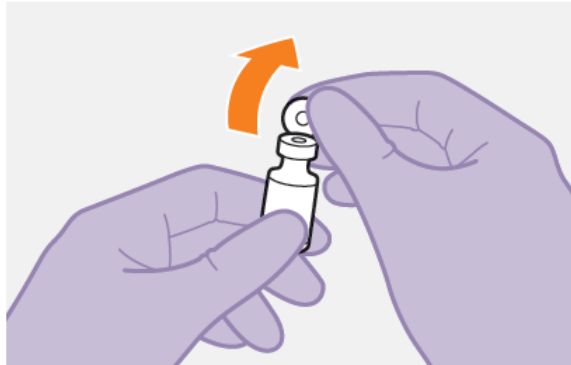
3. Snažno protresite

10 sek



- Čvrsto držite bočicu i snažno je tresite punih 10 sekundi kao što je prikazano na slici.
- Preokrenite bočicu i provjerite izgleda li suspenzija jednolično. Ako suspenzija nije jednolična, ponovno protresite bočicu.
- Maleni zračni mjehurići normalna su pojava.

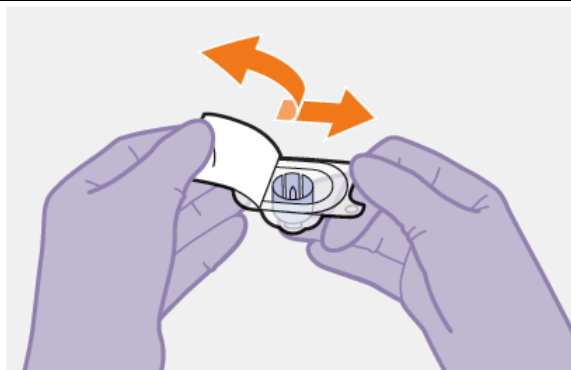
4. Skinite kapicu s bočice



- Skinite kapicu s bočice.
- Obrišite gumeni čep tupferom natopljenim alkoholom.

Nemojte dopustiti da bilo što dođe u doticaj s gumenim čepom nakon što ste ga obrisali.

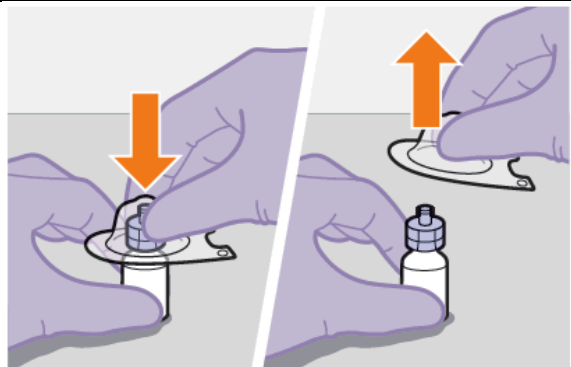
5. Otvorite nastavak za bočicu



- Skinite papirnati pokrov s pakiranja nastavka za bočicu.

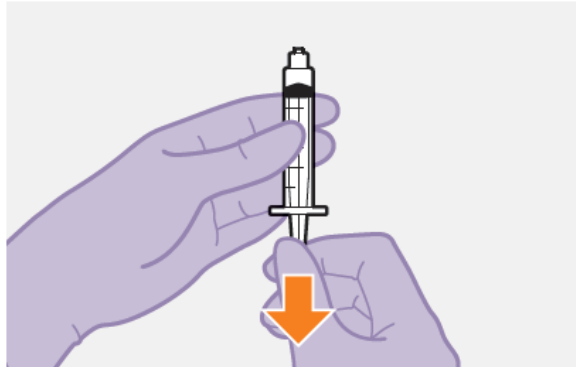
Napomena: Ostavite nastavak za bočicu u pakiranju za sljedeći korak.

6. Pričvrstite nastavak za bočicu



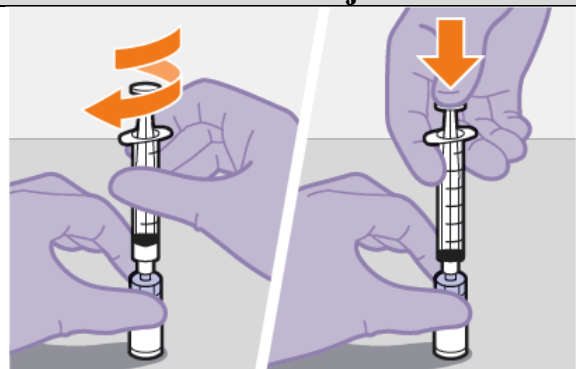
- Pritisnite nastavak ravno na bočicu služeći se njegovim pakiranjem kao što je prikazano na slici. Nastavak za bočicu trebao bi sigurno „sjesti“ na svoje mjesto.
- Kad ste spremni, podignite pakiranje s nastavka za bočicu kako je prikazano na slici.

7. Pripremite štrcaljku



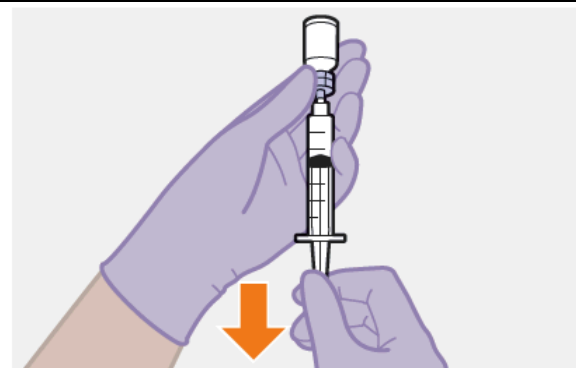
- Izvadite štrcaljku iz pakiranja.
- Uvucite 1 ml zraka u štrcaljku. To će Vam omogućiti da kasnije lakše uvučete tekućinu u štrcaljku.

8. Pričvrstite štrcaljku



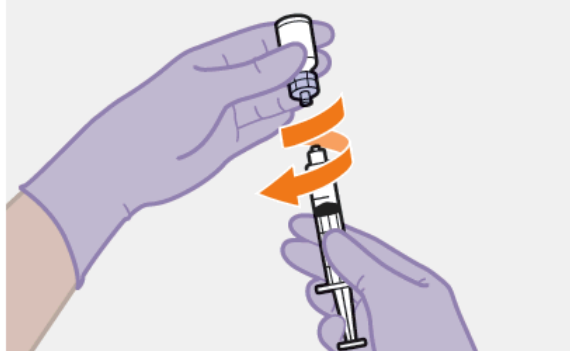
- Čvrsto držite nastavak za bočicu i bočicu kao što je prikazano na slici.
- Čvrsto navijte štrcaljku na nastavak za bočicu.
- Pritisnite klip do kraja kako biste istisnuli zrak u bočicu.

9. Polako izvucite dozu



- Preokrenite štrcaljku i bočicu te polako uvucite koliko god tekućine možete u štrcaljku. Količina tekućine možda će biti veća od potrebne doze.

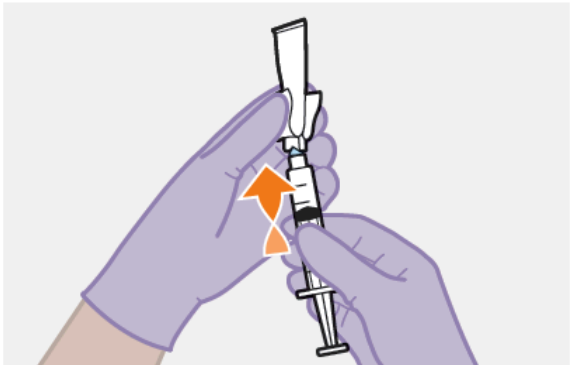
10. Odvijte štrcaljku



- Odvijte štrcaljku s nastavka za bočicu držeći nastavak kako je prikazano na slici.

Napomena: Držite štrcaljku uspravno da spriječite istjecanje lijeka. Provjerite izgled suspenzije kako biste se uvjerali da je jednolična i mliječno bijele boje.

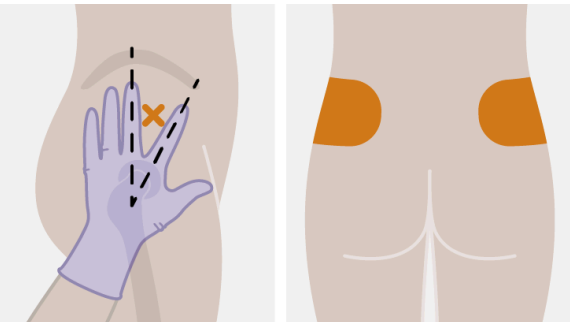
11. Pričvrstite iglu



- Otvorite pakiranje igle do pola tako da se vidi baza igle.
- Držeći štrcaljku uspravno, čvrsto navijte štrcaljku na iglu.
- Skinite pakiranje s igle.

Injeksija

12. Pripremite mjesto injiciranja



Ventroglutealno

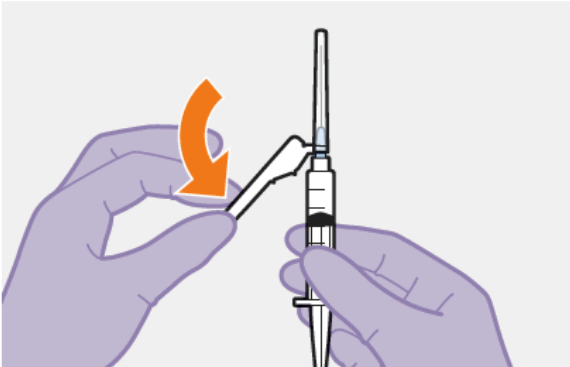
Dorzoglutealno

Injeksije se moraju primijeniti u glutealno područje. Odaberite jedno od sljedećih područja za injiciranje:

- ventroglutealno (preporučeno)
- dorzoglutealno (gornji vanjski kvadrant)

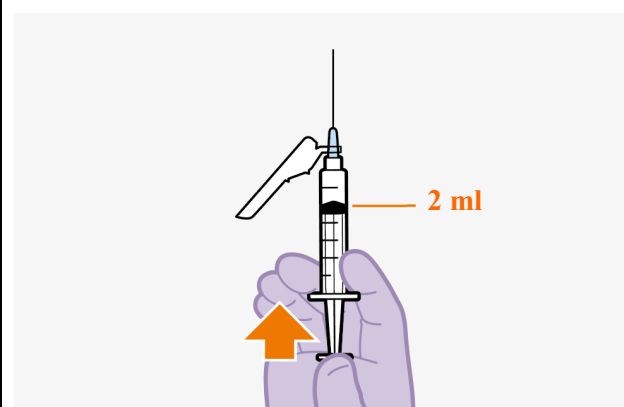
Napomena: Samo za intramuskularnu primjenu u glutealno područje.
Ne smije se injicirati intravenski.

13. Skinite zatvarač igle



- Savijte štitnik igle od igle prema tijelu štrcaljke.
- Povucite zatvarač igle za injiciju i skinite ga.

14. Istisnite višak tekućine



- Držite štrcaljku iglom okrenutom prema gore. Pritisćite klip dok ne dođete do oznake za dozu od 2 ml kako biste uklonili višak tekućine i zračne mjehuriće.

Napomena: Očistite mjesto injiciranja tupferom natopljenim alkoholom. Pustite da se koža osuši na zraku prije nego što nastavite.

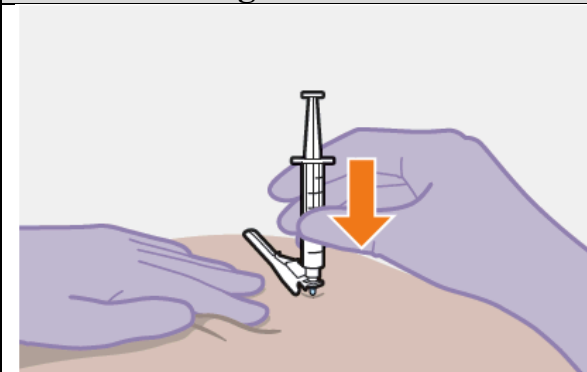
15. Zategnite kožu



Pri primjeni injekcije koristite „Z-tehniku“ da biste minimizirali istjecanje lijeka iz mjesta injiciranja.

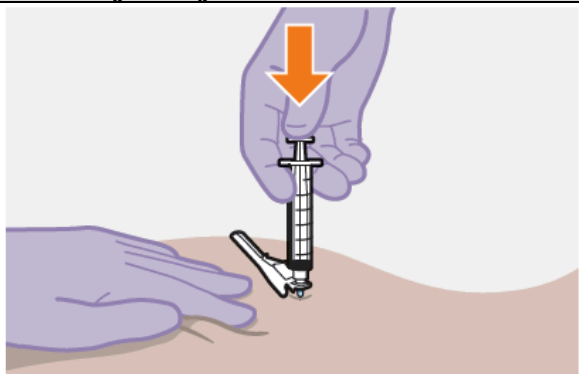
- Čvrsto povucite kožu s mjesta injiciranja tako da je pomaknete za približno 2,5 cm.
- Držite je u tom položaju tijekom primjene injekcije.

16. Ubodite iglu



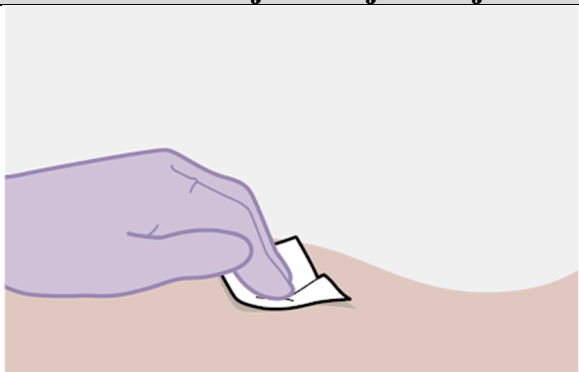
- Ubodite iglu cijelom dužinom ili onoliko duboko koliko je potrebno da dođete do mišića.

17. Injicirajte dozu



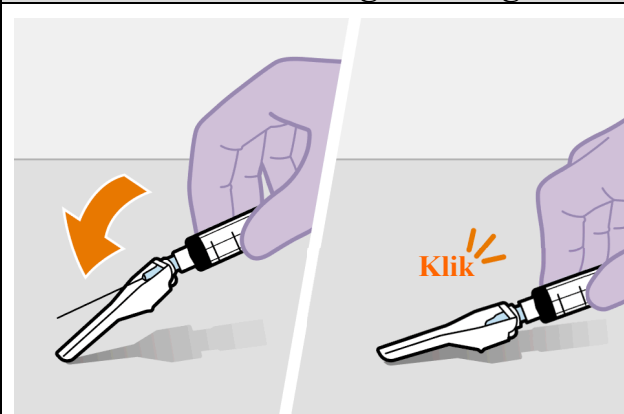
- Držeći kožu zategnutom polako pritisnite klip sve do kraja.
- Uvjerite se da je štrcaljka prazna.
- Izvucite iglu i odmah otpustite zategnutu kožu.

18. Zbrinite mjesto injiciranja



- Pritisnite mjesto injiciranja gazom.
 - U slučaju krvarenja možete upotrijebiti mali flaster.
- !** Nemojte trljati mjesto injiciranja.

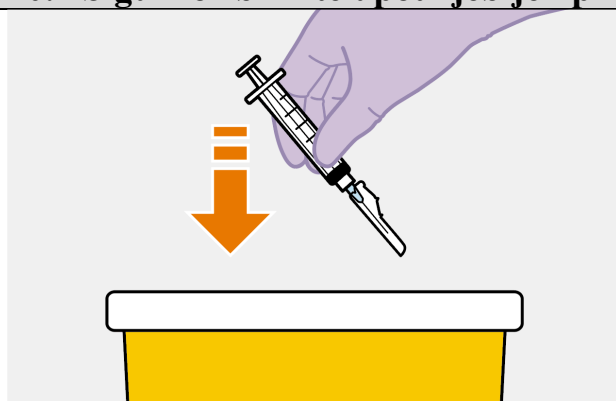
19. Pobrinite se za sigurnost igle



- Vratite štitnik igle na iglu.
- Nježno pritisnite štitnik igle o čvrstu površinu kako bi se vratio na mjesto i zaključao.
- Kad se štitnik igle zaključa, čut ćete „klik“.

Nakon injiciranja

20. Sigurno zbrinite upotrijebljen pribor



- Zbrinite upotrijebljene igle, štrcaljke, bočice i nastavke za bočicu u skladu s lokalnim propisima za zaštitu zdravlja i sigurnosti.

Ponovite postupak za primjenu drugog lijeka



**Ponovite sve
korake za
primjenu drugog
lijeka**

Ako još niste injicirali oba lijeka, slijedite korake za pripremu i injiciranje kabotegravira, koji ima svoje specifične Upute za uporabu.

Pitanja i odgovori

1. Koliko se dugo lijek može čuvati izvan hladnjaka?

Lijek je najbolje injicirati čim se ugrije na sobnu temperaturu. Međutim, bočica se može čuvati u kutiji na sobnoj temperaturi (najviše 25°C) do 6 sati. Ukoliko se ne iskoristi unutar 6 sati; nemojte ju vraćati nazad u hladnjak, bočica se mora baciti.

2. Koliko se dugo lijek može čuvati u štrcaljki?

Lijek (ugrijan na sobnu temperaturu) je najbolje injicirati što prije nakon što se izvuče iz bočice. Međutim, lijek se može čuvati u štrcaljki do 2 sata prije injiciranja. Ako je prošlo više od 2 sata, lijek, štrcaljka i igla moraju se baciti.

3. Zašto treba uštrcati zrak u bočicu?

Uštrcavanjem 1 ml zraka u bočicu olakšava se uvlačenje doze u štrcaljku. Bez zraka bi se dio tekućine mogao nehotice vratiti u bočicu, pa bi u štrcaljki mogla ostati manja količina lijeka od potrebne.

4. Je li redosljed primjene lijekova važan?

Ne, redosljed primjene nije važan.

5. Je li sigurno ubrzavati proces zagrijavanja bočice na sobnu temperaturu?

Najbolje je pričekati da se bočica sama ugrije na sobnu temperaturu. Međutim, možete iskoristiti toplinu dlanova da ubrzate postupak, ali pripazite da temperatura bočice ne prijeđe 25°C. Nemojte koristiti nijednu drugu metodu zagrijavanja.

6. Zašto se preporučuje primjena u ventroglutealno područje?

Ventroglutealna primjena u srednji stražnjični mišić (*gluteus medius*) preporučuje se zato što je to područje smješteno podalje od glavnih živaca i krvnih žila. Dorzloglutealna primjena u veliki glutealni mišić (*gluteus maximus*) prihvatljiva je ako joj zdravstveni radnici daju prednost. Injekcija se ne smije primijeniti ni u jedno drugo područje.

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika
REKAMBYS 900 mg suspenzija za injekciju s produljenim oslobađanjem
rilpivirin

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi

1. Što REKAMBYS i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego primite REKAMBYS
3. Kako se REKAMBYS primjenjuje
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati REKAMBYS
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je REKAMBYS i za što se koristi

REKAMBYS sadrži djelatnu tvar rilpivirin. Pripada skupini lijekova koji se zovu nenukleozidni inhibitori reverzne transkriptaze (engl. *non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors*, NNRTI), a koriste se za liječenje infekcije virusom humane imunodeficijencije tipa 1 (HIV-1).

REKAMBYS zajedno s drugim lijekovima za HIV onemogućuje stvaranje novih kopija virusa. Injekcije lijeka REKAMBYS neće izliječiti HIV infekciju, no pomažu smanjiti količinu HIV-a u tijelu i održati je na niskoj razini. Time sprječavaju oštećenje imunskog sustava i razvoj infekcija i bolesti povezanih sa sindromom stečene imunodeficijencije (AIDS).

REKAMBYS se uvijek primjenjuje zajedno s još jednim lijekom za HIV koji se zove kabotegravir. Ti se lijekovi primjenjuju zajedno u odraslih osoba u dobi od 18 ili više godina kojima je HIV-1 infekcija već pod kontrolom.

2. Što morate znati prije nego primite REKAMBYS

Nemojte primiti REKAMBYS ako ste alergični na rilpivirin ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.).

Nemojte primiti REKAMBYS ako uzimate bilo koji od sljedećih lijekova jer oni mogu utjecati na djelovanje lijeka REKAMBYS ili drugih lijekova:

- karbamazepin, okskarbazepin, fenobarbital, fenitoin (lijekovi za liječenje epilepsije i sprječavanje napadaja)
- rifabutin, rifampicin, rifapentin (lijekovi za liječenje nekih bakterijskih infekcija, kao što je tuberkuloza)
- deksametazon (kortikosteroid koji se koristi kod niza stanja kao što su upala i alergijske reakcije) kao terapija koja se uzima kroz usta ili primjenjuje injekcijom
- pripravci koji sadrže gospinu travu (*Hypericum perforatum*, biljni lijek koji se koristi za liječenje depresije)

Ako uzimate bilo koji od navedenih lijekova, pitajte svog liječnika o drugim mogućnostima liječenja.

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego primite REKAMBYS.

REKAMBYS neće izliječiti HIV infekciju, već je dio terapije koja se koristi za smanjenje količine virusa u krvi.

Upoznajte liječnika sa svojim stanjem

Provjerite sljedeće točke i recite liječniku ako se bilo što od navedenoga odnosi na Vas.

- Morate doći na sve zakazane termine za primjenu injekcije. Za uspjeh liječenja vrlo je važno da ne propustite nijedan termin. Ako ne možete doći na zakazani termin, obavijestite liječnika o tome što je prije moguće.
- Obavijestite liječnika ako imate ili ste ikad imali **tegoba s jetrom**, uključujući hepatitis B ili hepatitis C, ili **tegoba s bubrezima**. Liječnik će možda provjeriti funkciju Vaše jetre ili bubrega kako bi odlučio možete li primati REKAMBYS. Za znakove oštećenja jetre pogledajte odlomak „Manje česte nuspojave“ u dijelu 4.
- Odmah obavijestite liječnika ako primijetite bilo koji **simptom infekcije** (npr. vrućicu, zimicu, znojenje). U nekih bolesnika s HIV infekcijom može se ubrzo nakon početka liječenja HIV infekcije pojaviti upala povezana s prijašnjim infekcijama. Smatra se da su ti simptomi posljedica poboljšanog imunološkog odgovora koji omogućuje tijelu da se bori protiv infekcija koje su već bile prisutne, ali nisu uzrokovale vidljive simptome.
- Odmah obavijestite liječnika i ako primijetite bilo koje simptome kao što su mišićna slabost, slabost koja počinje u šakama i stopalima te se širi prema trupu, osjećaj lupanja srca, nevoljno drhtanje ili hiperaktivnost. Naime, nakon što započnete liječenje HIV infekcije mogu se javiti i autoimuni poremećaji (stanja kod kojih imunološki sustav zabunom napada zdravo tjelesno tkivo). Autoimuni poremećaji mogu se javiti i više mjeseci nakon početka liječenja.
- Obavijestite liječnika ako uzimate bilo koje lijekove za koje Vam je rečeno da mogu uzrokovati po život opasne nepravilne otkucaje srca (*torsade de pointes*).

Reakcije na injekcije

U nekih su se osoba unutar nekoliko minuta nakon primjene injekcije rilpivirina javili simptomi reakcije nakon injekcije. Većina se simptoma povukla unutar nekoliko minuta nakon primjene lijeka. Simptomi reakcija nakon primjene injekcije mogu uključivati: otežano disanje, grčeve u trbuhu, osip, znojenje, utrnulost usta, tjeskobu, osjećaj topline, ošamućenost ili nesvjesticu, promjene krvnog tlaka i bol (npr. u leđima ili prsnom košu). Obavijestite zdravstvenog radnika ako primijetite navedene simptome nakon što primite injekciju.

Važno je redovito dolaziti na zakazane termine

Važno je da **dolazite na zakazane termine** za primjenu lijeka REKAMBYS kako bi se HIV infekcija držala pod kontrolom i spriječilo pogoršanje bolesti. Za uspjeh liječenja vrlo je važno da ne propustite nijedan termin. Ako ne možete doći na zakazani termin, obavijestite liječnika o tome što je prije moguće. Razgovarajte s liječnikom ako razmišljate o prekidu liječenja. Ako ne primite injekciju lijeka REKAMBYS na vrijeme ili ako prestanete primati REKAMBYS, morat ćete uzimati druge lijekove za liječenje HIV infekcije i smanjenje rizika od razvoja otpornosti virusa jer će koncentracije lijeka u tijelu biti preniske za liječenje HIV infekcije.

Djeca

REKAMBYS nije namijenjen za primjenu u djece i adolescenata mlađih od 18 godina jer se u tih bolesnika nije ispitivao.

Drugi lijekovi i REKAMBYS

Obavijestite zdravstvenog radnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove. Neki lijekovi mogu utjecati na koncentracije lijeka REKAMBYS u krvi ako se uzimaju istodobno s lijekom REKAMBYS. Osim toga, REKAMBYS može utjecati na djelovanje tih drugih lijekova.

REKAMBYS se ne smije primjenjivati s nekim drugim lijekovima (pogledajte „Nemojte primiti REKAMBYS“ u dijelu 2).

Istodobna primjena lijeka REKAMBYS i bilo kojeg od sljedećih lijekova **može promijeniti učinak lijeka REKAMBYS ili tih drugih lijekova:**

- klaritromicin, eritromicin (antibiotici)
- metadon (koji se koristi za liječenje ovisnosti o narkoticima i simptoma ustezanja)

Ako uzimate bilo koji od navedenih lijekova, pitajte svog liječnika o drugim mogućnostima liječenja.

Trudnoća i dojenje

Odmah obavijestite liječnika ako ste trudni ili planirate imati dijete. Liječnik će razmotriti koristi i rizike liječenja lijekom REKAMBYS tijekom trudnoće za Vas i Vaše dijete. Ako planirate imati dijete, najprije razgovarajte s liječnikom jer se rilpivirin može zadržati u tijelu do 4 godine nakon posljednje injekcije lijeka REKAMBYS.

Dojenje se **ne preporučuje** u žena koje žive s HIV-om jer se infekcija HIV-om može prenijeti na dijete kroz majčino mlijeko.

Ako dojite ili razmišljate o dojenju, **morate o tome razgovarati** sa svojim liječnikom **što je prije moguće**.

Upravljanje vozilima i strojevima

U nekih se bolesnika tijekom liječenja lijekom REKAMBYS mogu javiti umor, omaglica ili omamljenost. Ako primijetite bilo koju od navedenih nuspojava, nemojte upravljati vozilima ni strojevima.

Važne informacije o nekim sastojcima lijeka REKAMBYS

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po 3 ml injekcije, tj. zanemarive količine natrija.

3. Kako se REKAMBYS primjenjuje

REKAMBYS će Vam primijeniti medicinska sestra ili liječnik injekcijom u mišić stražnjice (*intramuskularnom ili i.m. injekcijom*).

Injekciju ćete primiti **ili jednom mjesečno ili jednom svaka 2 mjeseca**, zajedno s još jednim injekcijskim lijekom koji se zove kabotegravir. Liječnik će Vam reći koliko ćete često primiti ovaj lijek.

Kada započnete liječenje lijekom REKAMBYS Vi i Vaš liječnik možete odlučiti prvo započeti s jednom tabletom rilpivirina od 25 mg na dan uz obrok i jednom tabletom kabotegravira od 30 mg na dan tijekom mjesec dana prije prve injekcije lijeka REKAMBYS. To se zove **uvodno liječenje** - uzimanje tableta prije primjene injekcija lijeka REKAMBYS i kabotegravira omogućit će liječniku da provjeri koliko su ti lijekovi prikladni za Vas.

Druga opcija je da Vi i Vaš liječnik možete odlučiti započeti direktno s injekcijama lijeka REKAMBYS injections.

Ako ćete REKAMBYS primiti jednom mjesečno, raspored liječenja bit će sljedeći:

Lijek	Kada	
	Prva injekcija	Od 2. injekcije nadalje (jednom mjesečno)
Rilpivirin	jedna injekcija od 900 mg	600 mg injekcijom jednom mjesečno
Kabotegravir	jedna injekcija od 600 mg	400 mg injekcijom jednom mjesečno

Ako ćete REKAMBYS primati svaka 2 mjeseca, raspored liječenja bit će sljedeći:

Lijek	Kada	
	Prva i druga injekcija (u razmaku od mjesec dana)	Od 3. injekcije nadalje (svaka 2 mjeseca)
Rilpivirin	jedna injekcija od 900 mg	900 mg injekcijom svaka 2 mjeseca
Kabotegravir	jedna injekcija od 600 mg	600 mg injekcijom svaka 2 mjeseca

Ako propustite injekciju lijeka REKAMBYS

Važno je da redovito dolazite na zakazane termine za primjenu injekcija. Ako propustite zakazani termin, odmah se obratite liječniku kako biste dogovorili novi termin.

Razgovarajte s liječnikom ako mislite da nećete moći primiti injekciju lijeka REKAMBYS u uobičajeno vrijeme. Liječnik će Vam možda preporučiti da umjesto injekcije uzimate tablete dok ne budete ponovno mogli početi primati injekcije lijeka REKAMBYS.

Ako primite previše lijeka REKAMBYS

Budući da će Vam lijek primjenjivati liječnik ili medicinska sestra, nije vjerojatno da ćete primiti previše lijeka. Ako ste zabrinuti, razgovarajte s liječnikom ili medicinskom sestrom.

Nemojte prestati primati REKAMBYS bez prethodnog savjetovanja s liječnikom.

Primajte REKAMBYS onoliko dugo koliko Vam je rekao liječnik. Nemojte prestati primati lijek, osim ako Vam to savjetuje liječnik.

Male količine rilpivirina (djelatne tvari lijeka REKAMBYS) mogu se zadržati u tijelu do 4 godine nakon završetka liječenja. Međutim, nakon što primite posljednju injekciju lijeka REKAMBYS, male količine rilpivirina preostale u tijelu neće dovoljno dobro djelovati na virus, pa on može razviti otpornost na liječenje. Da biste zadržali HIV-1 infekciju pod kontrolom i spriječili razvoj otpornosti virusa, morate započeti drugu terapiju za liječenje HIV infekcije do trenutka kada biste trebali primiti sljedeću injekciju lijeka REKAMBYS.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

U nastavku je naveden popis nuspojava koje su prijavljene kad se REKAMBYS primjenjivao u kombinaciji s injekcijama kabotegravira.

Vrlo česte nuspojave (javljaju se u više od 1 na 10 osoba)

- glavobolja
- reakcije na mjestu injiciranja - obično su blage do umjerene težine i njihova se učestalost s vremenom smanjuje. Simptomi mogu uključivati:
 - vrlo često: bol i nelagoda, tvrda masa ili kvržica
 - često: crvenilo, svrbež, oticanje, toplina ili nastanak modrica (što može uključivati promjenu boje kože ili nakupljanje krvi ispod kože)
 - manje često: utrnulost, blago krvarenje, apsces (nakupljanje gnoja) ili celulitis (toplina, oticanje ili crvenilo)
- osjećaj vrućine/vrućica (*pireksija*), koja se može javiti unutar jednog tjedna nakon primjene injekcija.

Česte nuspojave (javljaju se u manje od 1 na 10 osoba)

- depresija
- tjeskoba
- neuobičajeni snovi
- poremećaj spavanja (*nesanica*)

- omaglica
- mučnina
- povraćanje
- bol u truhu (*bol u abdomenu*)
- vjetrovi (*flatulencija*)
- proljev
- osip
- bol u mišićima (*mialgija*)
- umor
- slabost (*astenija*)
- opće loše osjećanje (*malaksalost*)
- povećanje tjelesne težine

Manje česte nuspojave (javljaju se u manje od 1 na 100 osoba)

- omamljenost (*somnolencija*)
- ošamućenost tijekom ili nakon primjene injekcije, koja može dovesti do gubitka svijesti
- oštećenje jetre (znakovi mogu uključivati žutu boju kože i bjeloočnica, gubitak teka, svrbež, osjetljivost trbuha na dodir, svijetlu boju stolice ili neobično tamnu mokraću)
- promjene u nalazima krvnih pretraga kojima se ispituje jetrena funkcija (povišene vrijednosti *transaminaza*)
- povišene vrijednosti *bilirubina* (tvari koja se proizvodi u jetri) u krvi

Druge nuspojave

- jaka bol u truhu uzrokovana upalom gušterače (*pankreatitis*).

Sljedeće nuspojave koje se mogu javiti kod primjene tableta rilpivirina moguće su i kod primjene injekcija lijeka REKAMBYS:

Vrlo česte nuspojave (javljaju se u više od 1 na 10 osoba)

- povišenje kolesterola i/ili amilaze gušterače u Vašoj krvi

Česte nuspojave (javljaju se u manje od 1 na 10 osoba)

- smanjen tek
- poremećaji spavanja
- depresivno raspoloženje
- nelagoda u želucu
- suha usta
- nizak broj bijelih krvnih stanica i/ili krvnih pločica, sniženje hemoglobina u Vašoj krvi, povišenje triglicerida i/ili lipaze u Vašoj krvi

Manje česte nuspojave (javljaju se u manje od 1 na 100 osoba)

- znakovi ili simptomi upale ili infekcije, primjerice vrućica, zimica, znojenje (*sindrom imunološke reaktivacije; za više informacija pogledajte dio 2.*)

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u Dodatku V. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati REKAMBYS

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji iza oznake „Rok valjanosti“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Čuvati u hladnjaku (2°C - 8°C). Ne zamrzavati.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što REKAMBYS sadrži

- Djelatna tvar je rilpivirin. Jedna bočica od 3 ml sadrži 900 mg rilpivirina.
- Pomoćne tvari su poloksamer 338, citratna kiselina hidrat, glukoza hidrat, natrijev dihidrogenfosfat hidrat, natrijev hidroksid za podešavanje pH i osiguravanje izotoničnosti i voda za injekcije.

Kako REKAMBYS izgleda i sadržaj pakiranja

Suspenzija za injekciju s produljenim oslobađanjem. REKAMBYS dolazi u staklenoj bočici. Pakiranje sadrži i 1 štrcaljku, 1 nastavak za bočicu i 1 iglu za injekciju.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

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

Proizvođač

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgija

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

AM MANGION LTD.
Tel: +356 2397 6000

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ
Τηλ: +357 22 207 700

Latvija

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

Johnson & Johnson d.o.o.
Tel: +386 1 401 18 00
Janssen_safety_slo@its.jnj.com

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u {MM/GGGG}.

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu/>.

Sljedeće informacije namijenjene su samo medicinskim ili zdravstvenim radnicima, koji ih trebaju pročitati zajedno s cjelovitim informacijama o lijeku (Sažetak opisa svojstava lijeka).

Upute za uporabu injekcije lijeka REKAMBYS od 3 ml:

Pregled

Za primjenu cijele doze potrebne su dvije injekcije:

3 ml kabotegravira i 3 ml rilpivirina.

Kabotegravir i rilpivirin suspenzije su koje ne zahtijevaju dodatno razrjeđivanje ni rekonstituciju. Koraci za pripremu isti su za oba lijeka.

Kabotegravir i rilpivirin namijenjeni su isključivo za intramuskularnu primjenu. Obje se injekcije moraju primijeniti u glutealno područje. Redoslijed primjene nije važan.

Napomena: Preporučuje se primjena u ventroglutealno područje.

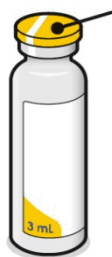


Informacije o čuvanju

• Čuvati u hladnjaku, na temperaturi od 2° do 8°C.

• Ne zamrzavati.

Bočica rilpivirina

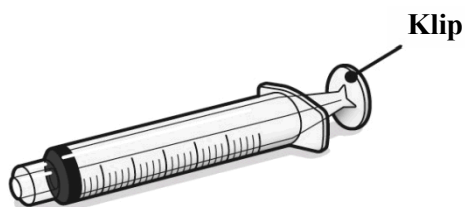


Kapica bočice
(ispod kapice je gumeni čep)

Nastavak za bočicu

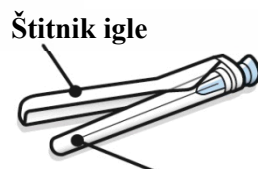


Štrcaljka



Klip

Igla za injekciju



Štitnik igle

Zatvarač igle

Sadržaj pakiranja

- 1 bočica rilpivirina
- 1 nastavak za bočicu
- 1 štrcaljka

- 1 igla za injekciju (23 G, 38 mm)

Treba uzeti u obzir bolesnikovu tjelesnu građu i na temelju medicinske prosudbe odabrati odgovarajuću duljinu igle za injekciju.

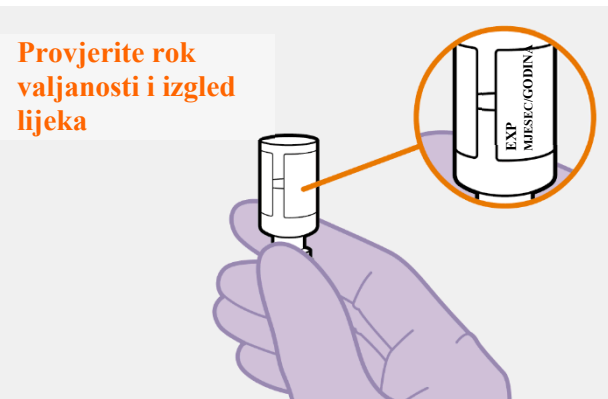
Dodatan potreban pribor

- nesterilne rukavice
- 2 tupfera natopljena alkoholom
- 2 gaze
- odgovarajući spremnik za oštre predmete
- 1 pakiranje kabotegravira od 3 ml
- Pobrinite se da Vam je pakiranje kabotegravira pri ruci prije nego što započnete postupak primjene.

Priprema

1. Pregledajte bočicu

Provjerite rok valjanosti i izgled lijeka



- Uvjerite se da rok valjanosti nije istekao.
- Odmah provjerite izgled lijeka u bočici. Ako primijetite strane čestice, nemojte upotrijebiti lijek.

Nemojte upotrijebiti lijek ako mu je istekao rok valjanosti.

2. Pričekajte 15 minuta



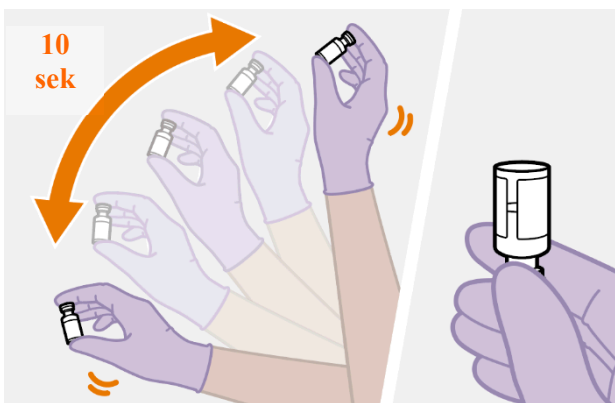
Pričekajte 15 minuta



- Pričekajte najmanje 15 minuta prije primjene injekcije kako bi se lijek ugrijao na sobnu temperaturu.

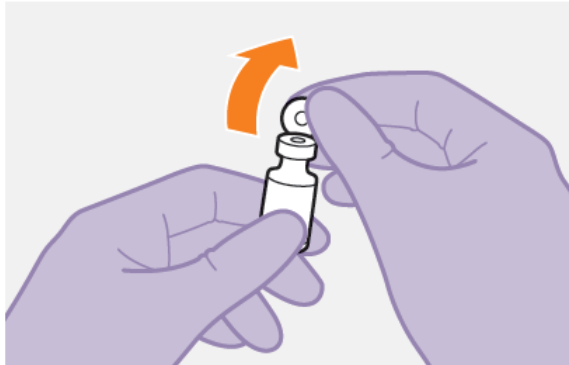
3. Snažno protresite

10 sek



- Čvrsto držite bočicu i snažno je tresite punih 10 sekundi kao što je prikazano na slici.
- Preokrenite bočicu i provjerite izgleda li suspenzija jednolično. Ako suspenzija nije jednolična, ponovno protresite bočicu.
- Maleni zračni mjehurići normalna su pojava.

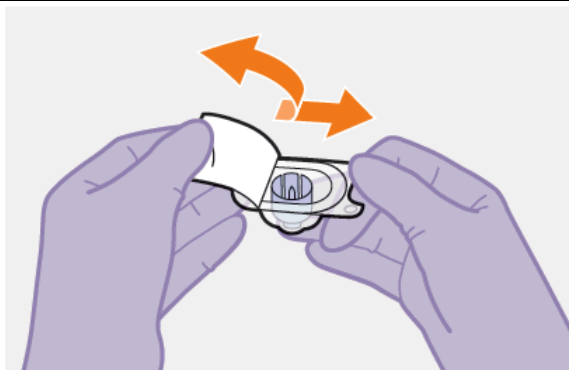
4. Skinite kapicu s bočice



- Skinite kapicu s bočice.
- Obrišite gumeni čep tupferom natopljenim alkoholom.

Nemojte dopustiti da bilo što dođe u doticaj s gumenim čepom nakon što ste ga obrisali.

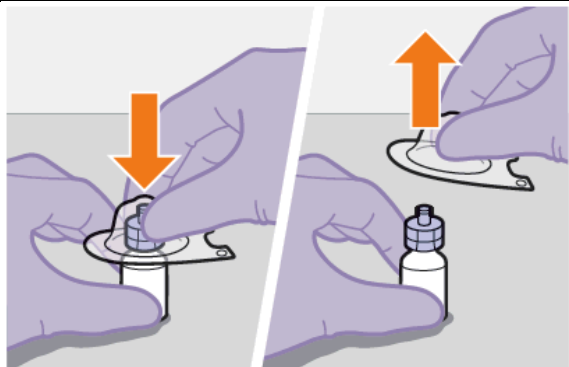
5. Otvorite nastavak za bočicu



- Skinite papirni pokrov s pakiranja nastavka za bočicu

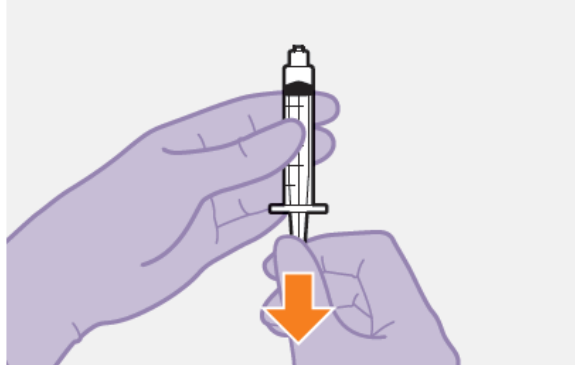
Napomena: Ostavite nastavak za bočicu u pakiranju za sljedeći korak.

6. Pričvrstite nastavak za bočicu



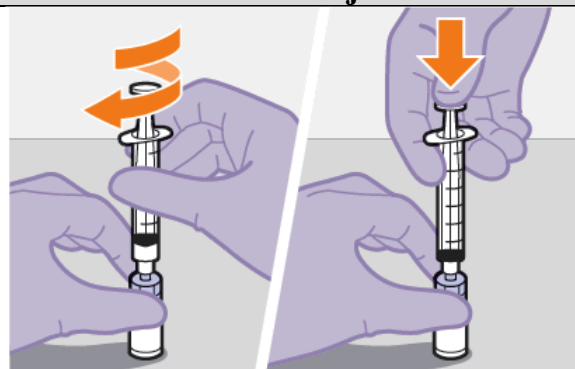
- Pritisnite nastavak ravno na bočicu služeći se njegovim pakiranjem kao što je prikazano na slici.
- Nastavak za bočicu trebao bi sigurno „sjesti“ na svoje mjesto.
- Kad ste spremni, podignite pakiranje s nastavka za bočicu kako je prikazano na slici.

7. Pripremite štrcaljku



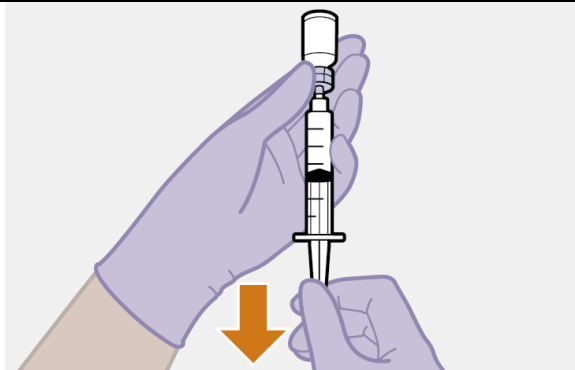
- Izvadite štrcaljku iz pakiranja.
- Uvucite 1 ml zraka u štrcaljku. To će Vam omogućiti da kasnije lakše uvučete tekućinu u štrcaljku.

8. Pričvrstite štrcaljku



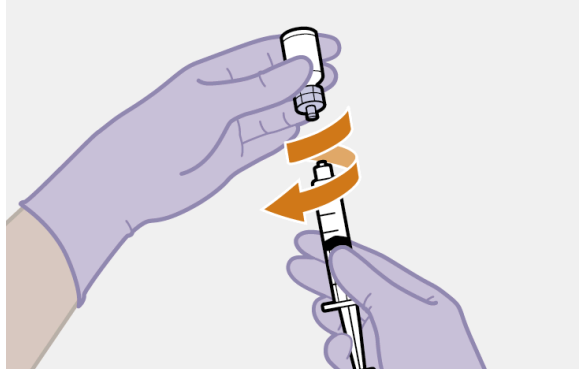
- Čvrsto držite nastavak za bočicu i bočicu kao što je prikazano na slici.
- Čvrsto navijte štrcaljku na nastavak za bočicu.
- Pritisnite klip do kraja kako biste istisnuli zrak u bočicu.

9. Polako izvucite dozu



- Preokrenite štrcaljku i bočicu te polako uvucite koliko god tekućine možete u štrcaljku. Količina tekućine možda će biti veća od potrebne doze.

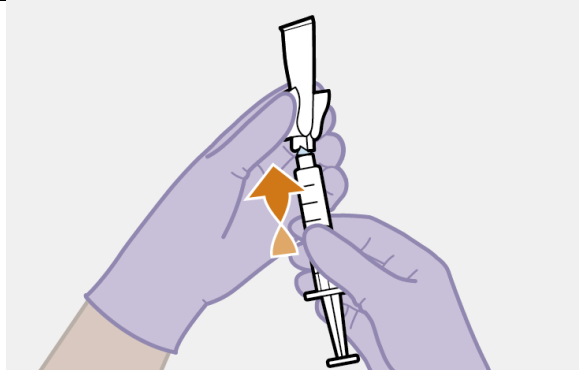
10. Odvijte štrcaljku



- Odvijte štrcaljku s nastavka za bočicu držeći nastavak kako je prikazano na slici.

Napomena: Držite štrcaljku uspravno da spriječite istjecanje lijeka. Provjerite izgled suspenzije kako biste se uvjerali da je jednolična i mliječno bijele boje.

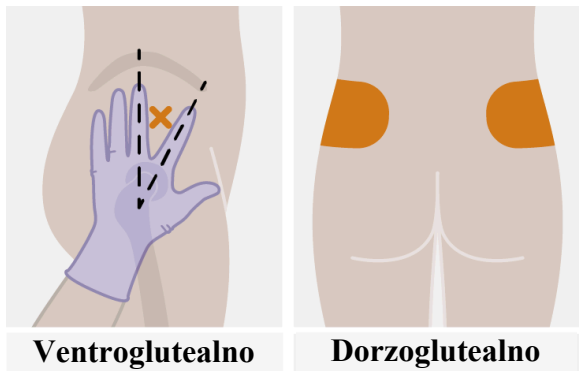
11. Pričvrstite iglu



- Otvorite pakiranje igle do pola tako da se vidi baza igle.
- Držeći štrcaljku uspravno, čvrsto navijte štrcaljku na iglu.
- Skinite pakiranje s igle.

Injekcija

12. Pripremite mjesto injiciranja

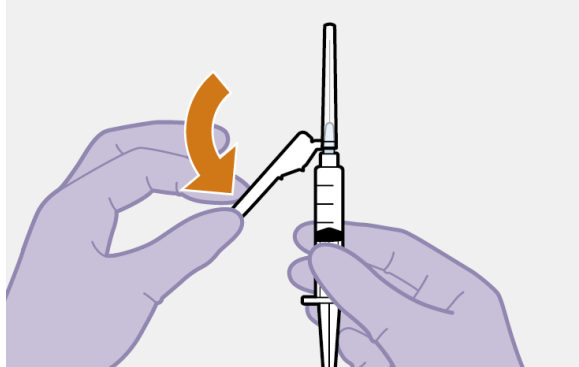


Injekcije se moraju primijeniti u glutealno područje. Odaberite jedno od sljedećih područja za injiciranje:

- ventroglutealno (preporučeno)
- dorzoglutealno (gornji vanjski kvadrant)

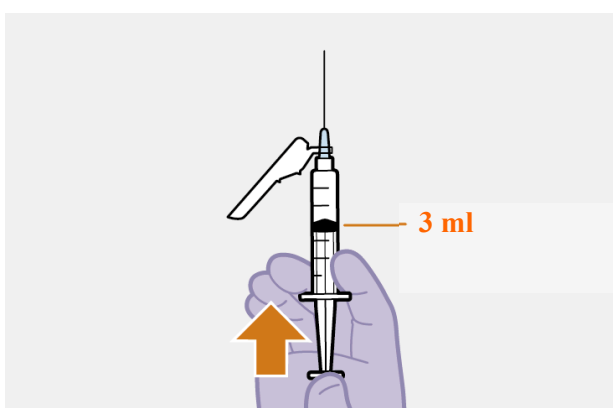
Napomena: Samo za intramuskularnu primjenu u glutealno područje.
Ne smije se injicirati intravenski.

13. Skinite zatvarač igle



- Savijte štitnik igle od igle prema tijelu štrcaljke.
- Povucite zatvarač igle za injekciju i skinite ga.

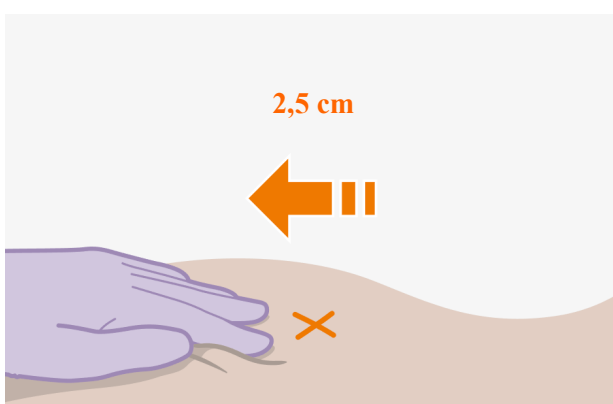
14. Istisnite višak tekućine



- Držite štrcaljku iglom okrenutom prema gore. Pritisćite klip dok ne dođete do oznake za dozu od 3 ml kako biste uklonili višak tekućine i zračne mjehuriće.

Napomena: Očistite mjesto injiciranja tupferom natopljenim alkoholom. Pustite da se koža osuši na zraku prije nego što nastavite.

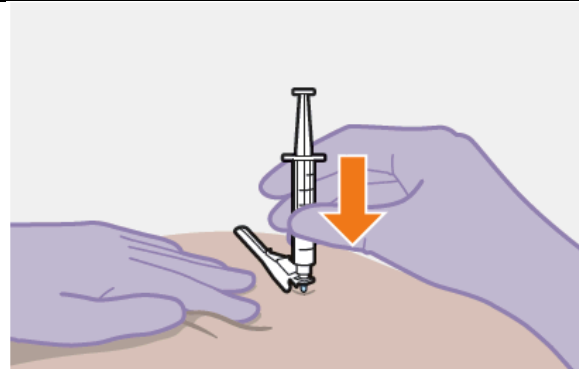
15. Zategnite kožu



Pri primjeni injekcije koristite „Z-tehniku“ da biste minimizirali curenje lijeka iz mjesta injiciranja.

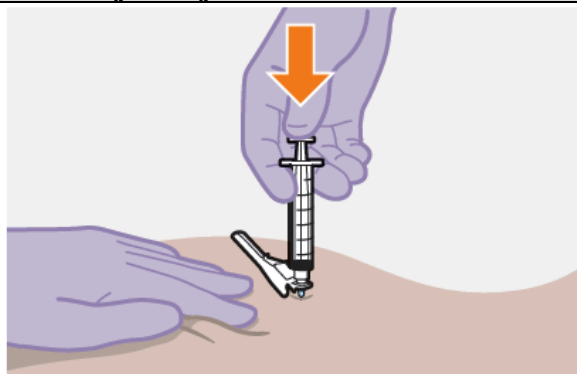
- Čvrsto povucite kožu s mjesta injiciranja tako da je pomaknete za približno 2,5 cm.
- Držite je u tom položaju tijekom primjene injekcije.

16. Ubodite iglu



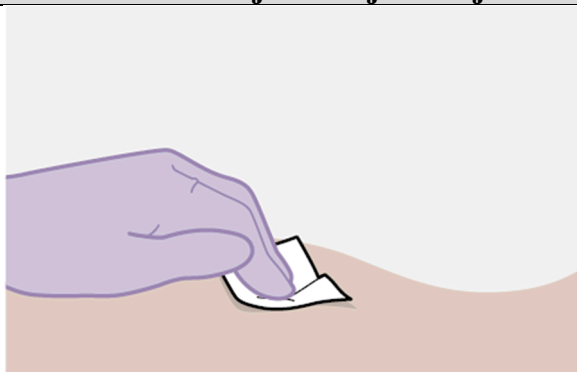
- Ubodite iglu cijelom dužinom ili onoliko duboko koliko je potrebno da dođete do mišića.

17. Injicirajte dozu



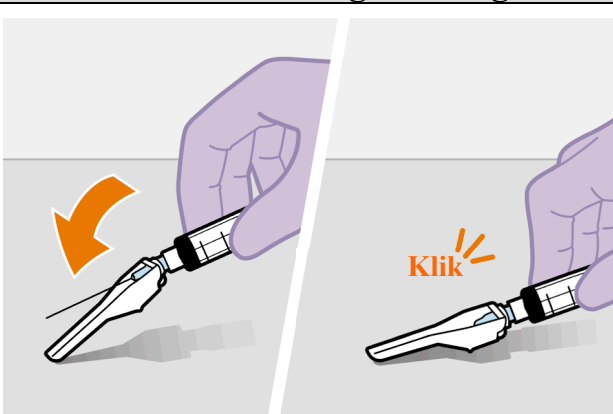
- Držeći kožu zategnutom polako pritisnite klip sve do kraja.
- Uvjerite se da je štrcaljka prazna.
- Izvucite iglu i odmah otpustite zategnutu kožu.

18. Zbrinite mjesto injiciranja



- Pritisnite mjesto injiciranja gazom.
 - U slučaju krvarenja možete upotrijebiti mali flaster.
- !** Nemojte trljati mjesto injiciranja.

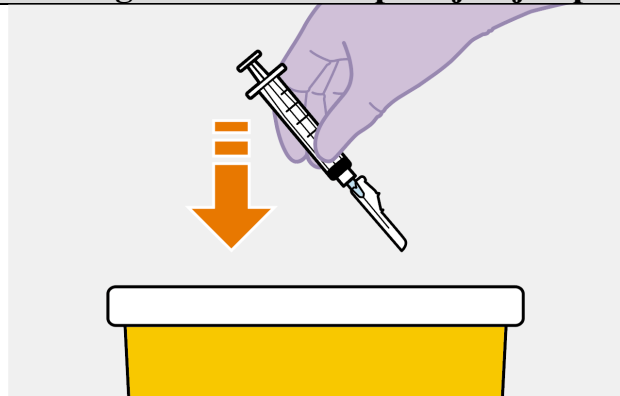
19. Pobrinite se za sigurnost igle



- Vratite štitnik igle na iglu.
- Nježno pritisnite štitnik igle o čvrstu površinu kako bi se vratio na mjesto i zaključao.
- Kad se štitnik igle zaključa, čut ćete „klik“.

Nakon injiciranja

20. Sigurno zbrinite upotrijebljen pribor



- Zbrinite upotrijebljene igle, štrcaljke, bočice i nastavke za bočicu u skladu s lokalnim propisima za zaštitu zdravlja i sigurnosti.

Ponovite postupak za primjenu drugog lijeka



Ako još niste injicirali oba lijeka, slijedite korake za pripremu i injiciranje kabotegravira, koji ima svoje specifične Upute za uporabu.

Pitanja i odgovori

1. Koliko se dugo lijek može čuvati izvan hladnjaka?

Lijek je najbolje injicirati čim se ugrije na sobnu temperaturu. Međutim, bočica se može čuvati u kutiji na sobnoj temperaturi (najviše 25°C) do 6 sati; nemojte ju vraćati nazad u hladnjak. Ukoliko se ne iskoristi unutar 6 sati, bočica se mora baciti.

2. Koliko se dugo lijek može čuvati u štrcaljki?

Lijek (ugrijan na sobnu temperaturu) je najbolje injicirati što prije nakon što se izvuče iz bočice. Međutim, lijek se može čuvati u štrcaljki do 2 sata prije injiciranja. Ako je prošlo više od 2 sata, lijek, štrcaljka i igla moraju se baciti.

3. Zašto treba uštrcati zrak u bočicu?

Uštrcavanjem 1 ml zraka u bočicu olakšava se uvlačenje doze u štrcaljku. Bez zraka bi se dio tekućine mogao nehotice vratiti u bočicu, pa bi u štrcaljki mogla ostati manja količina lijeka od potrebne.

4. Je li redosljed primjene lijekova važan?

Ne, redosljed primjene nije važan.

5. Je li sigurno ubrzavati proces zagrijavanja bočice na sobnu temperaturu?

Najbolje je pričekati da se bočica sama ugrije na sobnu temperaturu. Međutim, možete iskoristiti toplinu dlanova da ubrzate postupak, ali pripazite da temperatura bočice ne prijeđe 25°C. Nemojte koristiti nijednu drugu metodu zagrijavanja.

6. Zašto se preporučuje primjena u ventroglutealno područje?

Ventroglutealna primjena u srednji stražnjični mišić (*gluteus medius*) preporučuje se zato što je to područje smješteno podalje od glavnih živaca i krvnih žila. Dorzloglutealna primjena u veliki glutealni mišić (*gluteus maximus*) prihvatljiva je ako joj zdravstveni radnici daju prednost. Injekcija se ne smije primijeniti ni u jedno drugo područje.