

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu. Í kafla 4.8 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

1. HEITI LYFS

REKAMBY 600 mg stungulyf, forðadreifa.

REKAMBY 900 mg stungulyf, forðadreifa.

2. INNIHALDSLÝSING

2 ml hettuglas

Hvert hettuglas inniheldur 600 mg af rilpivirini

3 ml hettuglas

Hvert hettuglas inniheldur 900 mg af rilpivirini

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Stungulyf, forðadreifa

Hvít til beinhvít dreifa.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

REKAMBY er ætlað, ásamt cabotegravir stungulyfi, til meðferðar á HIV-1 sýkingu hjá fullorðnum og unglingum (a.m.k. 12 ára og sem vega minnst 35 kg) veirufæðilega bældum (HIV-1 RNA < 50 eintök/ml) á stöðugri andretróveirumeðferð án núverandi eða fyrri vísbendinga um veiruónæmi fyrir, og sem hafa ekki orðið fyrir veirufæðilegum bresti með, lyfjum í flokki bakritahemla sem ekki eru núkleósíð (NNRTI) og integrasahemla (INI) (sjá kafla 4.2, 4.4 og 5.1).

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Meðferð skal ávísað af lækni með reynslu af meðferð HIV sýkingar. Hver inndæling skal gefin af heilbrigðisstarfsmanni.

Áður en gjöf með REKAMBY er hafin skal heilbrigðisstarfsmaður velja vandlega sjúklinga sem fallast á nauðsynlegu inndælingaráætlunina og fræða sjúklinga um mikilvægi þess að mæta í áætlaðar lyfjagjafir til að viðhalda veirubælingu og til að draga úr hættu á að veirumagn aukist á ný (viral rebound) og hugsanlegri myndun ónæmis í tengslum við skammta sem falla niður.

Þegar notkun REKAMBY ásamt cabotegravir stungulyfi er hætt er nauðsynlegt að innleiða aðra andretróveirumeðferð sem tryggir fulla bælingu ekki síðar en einum mánuði eftir síðustu inndælingu sem gefin var mánaðarlega eða tveimur mánuðum eftir síðustu inndælingu sem gefin var á 2 mánaða fresti (sjá kafla 4.4).

Taka skal mið af ráðlögðum skömmtum í lyfjaupplýsingunum fyrir cabotegravir stungulyf.

Skammtar

Hefja má REKAMBYSS meðferð (rilpivirin inndælingu) hvort sem er með innleiðingu með lyfjum til inntöku eða ekki (beint á inndælingar).

Heilbrigðisstarfsmenn og sjúklingur geta ákveðið að nota rilpivirin töflur sem innleiðingu með lyfjum til inntöku áður en inndælingar eru hafnar með rilpivirini til þess að meta þolanleika (sjá töflu 1) eða að fara beint á rilpivirin inndælingu (sjá töflu 2 og 3 varðandi ráðleggingar um skömmtun mánaðarlega og á 2 mánaða fresti, talið upp í sömu röð).

Fullorðnir og unglingar (a.m.k. 12 ára og sem vega minnst 35 kg)

Innleiðing með lyfjum til inntöku

Þegar innleiðing með lyfjum til inntöku er hafin áður en meðferð með REKAMBYSS hefst skal taka rilpivirin töflur til inntöku ásamt cabotegravir töflum til inntöku í u.þ.b. 1 mánuð (a.m.k. í 28 daga) til að meta þol fyrir rilpivirini og cabotegraviri. Taka skal eina rilpivirin 25 mg töflu með mat ásamt einni cabotegravir 30 mg töflu einu sinni á dag (sjá töflu 1).

Tafla 1 Skammtaáætlun fyrir innleiðingu með lyfjum til inntöku

	Innleiðing með lyfjum til inntöku
Lyf	Í einn mánuð (að minnsta kosti 28 daga), síðan upphafsinnndæling^a
Rilpivirin	25 mg einu sinni á dag með máltíð
Cabotegravir	30 mg einu sinni á dag

^a sjá töflu 2 varðandi skammtaáætlun fyrir mánaðarlegar inndælingar og töflu 3 fyrir inndælingar á 2 mánaða fresti.

Skömmtun á 1 mánaða fresti

Upphafsinnndæling (900 mg sem samsvarar 3 ml)

Á lokadegi yfirstandandi andretróveirumeðferðar eða innleiðingar með lyfjum til inntöku er ráðlagður upphafsinnndælingarskammtur rilpivirins stök 900 mg inndæling í vöðva.

Framhaldsinndæling (600 mg sem samsvarar 2 ml)

Eftir upphafsinnndælinguna er ráðlagður framhaldsinndælingarskammtur rilpivirins stök 600 mg inndæling í vöðva mánaðarlega. Gefa má sjúklingum inndælingu allt að 7 dögum fyrir eða eftir dagsetningu mánaðarlegrar inndælingaráætlunar.

Tafla 2 Ráðlögð skammtaáætlun fyrir mánaðarlegar inndælingar í vöðva

Lyf	Upphafsinnndæling	Framhaldsinndælingar
	Hefjið inndælingu á lokadegi annaðhvort yfirstandandi andretróveirumeðferðar eða innleiðingar með lyfjum til inntöku (ef notað)	Einum mánuði eftir upphafsinnndælingu og mánaðarlega eftir það
Rilpivirin	900 mg	600 mg
Cabotegravir	600 mg	400 mg

Skömmtun á 2 mánaða fresti

Upphafsinnndælingar – með eins mánaðar millibili (900 mg sem samsvarar 3 ml)

Á lokadegi yfirstandandi andretróveirumeðferðar eða innleiðingar með lyfjum til inntöku er ráðlagður upphafsskammtur inndælingar rilpivirins stök 900 mg inndæling í vöðva.

Einum mánuði síðar skal gefa aðra 900 mg inndælingu í vöðva. Gefa má sjúklingum þessa seinni 900 mg inndælingu allt að 7 dögum fyrir eða eftir áætlaða skömmtunardagsetningu.

Framhaldsinndælingar – með 2 mánaða millibili (900 mg sem samsvarar 3 ml)

Eftir upphafsinnndælingarnar er ráðlagður framhaldsinndælingarskammtur rilpivirins stök 900 mg inndæling í vöðva gefin á 2 mánaða fresti. Gefa má sjúklingum inndælingu allt að 7 dögum fyrir eða eftir dagsetningu inndælingaráætlunar á 2 mánaða fresti.

Tafla 3 Ráðlögð skammtaáætlun fyrir inndælingar í vöðva á 2 mánaða fresti

Lyf	Upphafsinndæling	Framhaldsinndælingar
	Hefjið inndæling á lokadegi annaðhvort yfirstandandi andretróveirumeðferðar eða innleiðingar með lyfjum til inntöku (ef notað). Einum mánuði síðar á að gefa aðra upphafsinndælingu.	Tveimur mánuðum eftir síðustu upphafsinndælingu og á 2 mánaða fresti eftir það
Rilpivirin	900 mg	900 mg
Cabotegravir	600 mg	600 mg

Ráðleggingar um skammta þegar skipt er úr mánaðarlegri inndælingu í inndælingu á 2 mánaða fresti
Þegar skipt er úr mánaðarlegri framhaldsinndælingu yfir í framhaldsinndælingu á 2 mánaða fresti eiga sjúklingar að fá staka 900 mg inndælingu með REKAMBYSS í vöðva einum mánuði eftir síðasta 600 mg REKAMBYSS framhaldsinndælingarskammtinn og síðan 900 mg á 2 mánaða fresti eftir það.

Ráðleggingar um skammta þegar skipt er úr inndælingu á 2 mánaða fresti í mánaðarlega inndælingu
Þegar skipt er úr framhaldsinndælingu á 2 mánaða fresti yfir í mánaðarlega framhaldsinndælingu eiga sjúklingar að fá staka 600 mg inndælingu með REKAMBYSS í vöðva tveimur mánuðum eftir síðasta 900 mg REKAMBYSS framhaldsinndælingarskammtinn og síðan 600 mg mánaðarlega eftir það.

Skömmtum sem er sleppt

Meta skal sjúklinga aftur klínískt sem sleppa inndælingarheimsókn til að ganga úr skugga um að það sé viðeigandi að hefja meðferð að nýju. Sjá töflu 4 og 5 vegna ráðlegginga um skammta eftir að inndæling hefur verið sleppt.

Mánaðarlegri inndælingu sleppt (skammtar til inntöku koma í stað allt að tveggja mánaðarlega inndælinga í röð)

Ef sjúklingur ráðgerir að sleppa áætlaðri inndælingu lengur en í 7 daga má nota daglega skammta til inntöku (ein rilpivirin tafla [25 mg] og ein cabotegravir tafla [30 mg]) í staðinn fyrir allt að tvær mánaðarlegar inndælingar í röð. Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um millimeðferð með annarri andretróveirumeðferð til inntöku sem tryggir fulla bælingu (aðallega byggt á INI), sjá kafla 5.1.

Fyrsta skammtinn til inntöku skal taka 1 mánuði (± 7 dagar) eftir síðasta inndælingarskammt af REKAMBYSS og cabotegraviri. Hefja skal inndælingu að nýju sama dag og meðferð til inntöku lýkur, eins og ráðlagt er í töflu 4.

Ef ná þarf yfir meira en tvo mánuði, þ.e. meira en tveimur mánaðarlegum inndælingum er sleppt, skal innleiða aðra meðferð til inntöku einum mánuði (± 7 dagar) eftir lokainndælingu REKAMBYSS.

Tafla 4 Ráðleggingar um REKAMBYSS skammta eftir að inndælingum hefur verið sleppt eða eftir meðferð til inntöku hjá sjúklingum sem fá inndælingu mánaðarlega

Tími frá síðustu inndælingu	Ráðleggingar
≤ 2 mánuðir:	Halda skal áfram með mánaðarlega 600 mg inndælingaráætlun eins fljótt og auðið er.
> 2 mánuðir:	Hefja skal meðferð sjúklingsins á ný með 900 mg skammti og halda síðan áfram með mánaðarlega 600 mg inndælingaráætlun.

Inndælingu á 2 mánaða fresti sleppt (skammtar til inntöku koma í stað einnar inndælingar á 2 mánaða fresti)

Ef sjúklingur ráðgerir að sleppa áætlaðri inndælingu lengur en í 7 daga má nota daglega skammta til inntöku (ein rilpivirin tafla [25 mg] og ein cabotegravir tafla [30 mg]) í staðinn fyrir eina inndælingu „á 2 mánaða fresti“. Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um millimeðferð með annarri andretróveirumeðferð til inntöku sem tryggir fulla bælingu (aðallega byggt á INI), sjá kafla 5.1.

Fyrsta skammtinn til inntöku skal taka u.þ.b. 2 mánuðum (± 7 dagar) eftir síðasta inndælingarskammt af REKAMBYSS og cabotegraviri. Hefja skal inndælingu að nýju sama dag og meðferð til inntöku lýkur, eins og ráðlagt er í töflu 5.

Ef ná þarf yfir meira en tvo mánuði, þ.e. meira en einni inndælingu „á 2 mánaða fresti“ er sleppt, skal innleiða aðra meðferð til inntöku tveimur mánuðum (± 7 dagar) eftir lokainndælingu REKAMBYSS.

Tafla 5 Ráðleggingar um REKAMBYSS skammta eftir að inndælingum hefur verið sleppt eða eftir meðferð til inntöku hjá sjúklingum sem fá inndælingu á 2 mánaða fresti

Inndælingar-heimsókn sleppt	Tími frá síðustu inndælingu	Ráðleggingar (allar inndælingar eru 3 ml)
Inndæling 2	≤ 2 mánuðir	Halda skal áfram með 900 mg inndælingu eins fljótt og mögulegt er og halda áfram með inndælingaráætlun á 2 mánaða fresti.
	> 2 mánuðir	Hefja skal meðferð sjúklingsins á ný með 900 mg skammti og síðan annarri 900 mg upphafsinnndælingu einum mánuði síðar. Síðan skal fylgja inndælingaráætlun á 2 mánaða fresti.
Inndæling 3 eða síðar	≤ 3 mánuðir	Halda skal áfram með 900 mg inndælingu eins fljótt og mögulegt er og halda áfram með inndælingaráætlun á 2 mánaða fresti.
	> 3 mánuðir	Hefja skal meðferð sjúklingsins á ný með 900 mg skammti og síðan annarri 900 mg upphafsinnndælingu einum mánuði síðar. Síðan skal fylgja inndælingaráætlun á 2 mánaða fresti.

Sérstakir sjúklingahópar

Aldraðir

Takmarkaðar upplýsingar eru fyrirbyggjandi um notkun REKAMBYSS hjá sjúklingum > 65 ára. Skammtaaðlögun REKAMBYSS er ekki nauðsynleg hjá öldruðum (sjá kafla 5.1 og 5.2).

Skert nýrnastarfsemi

Skammtaaðlögun er ekki nauðsynleg hjá sjúklingum með vægt eða meðalskerta nýrnastarfsemi. Hjá sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi eða nýrnasjúkdóm á lokastigi skal aðeins nota samsetningu REKAMBYSS með öflugum CYP3A hemli ef ávinningur vegur þyngra en áhættan. Einstaklingar með áætlaða kreatínínúthreinsun < 50 ml/mín./1,73 m² voru ekki teknir með í 3. stigs rannsóknirnar. Engar upplýsingar eru fyrirbyggjandi um einstaklinga í skilun, þó að ekki sé búist við mismun á lyfjahvörfum hjá þessum hópi (sjá kafla 5.2).

Skert lifrarástarfsemi

Skammtaaðlögun er ekki nauðsynleg hjá sjúklingum með vægt eða meðalskerta lifrarástarfsemi (Child-Pugh flokkur A eða B) en varúð er ráðlögð hjá sjúklingum með meðalskerta lifrarástarfsemi. Engar upplýsingar eru fyrirbyggjandi um sjúklinga með verulega skerta lifrarástarfsemi (Child-Pugh flokkur C); því er REKAMBYSS ekki ráðlagt hjá þessum sjúklingum (sjá kafla 5.2).

Börn

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun REKAMBYSS hjá börnum yngri en 12 ára og unglingum sem vega minna en 35 kg. Engar upplýsingar liggja fyrir.

Lyfjagiöf

Til notkunar í vöðva.

Gæta skal varúðar til að forðast inndælingu REKAMBYSS í æð fyrir slysi. Dæla skal dreifunni hægt inn (sjá kafla 4.4).

Fyrir lyfjagjöf skal REKAMBYSS hettuglasið ná stofuhita.

Sjá leiðbeiningar um lyfjagjöf í „notkunarleiðbeiningar“ í fylgiseðlinum. Fylgið leiðbeiningunum vandlega við undirbúning stungulyfsins, dreifunnar til að koma í veg fyrir leka.

REKAMBYSS skal alltaf gefa samhliða cabotegravir stungulyfi. Inndælingar með REKAMBYSS og cabotegraviri á að gefa á mismunandi staði í þjóvöðva í sömu læknisheimsókn. Röð inndælinganna skiptir ekki máli.

Heilbrigðisstarfsmaður skal taka tillit til líkamsþyngdarstuðuls (BMI) sjúklings þegar REKAMBYSS er gefið til að tryggja að lengd nálarinnar sé nægileg til að ná til þjóvöðvans. Pakkningin inniheldur 1 stungunál (sjá kafla 6.5).

Halda skal hettuglasinu tryggilega og hrista kröftuglega í fullar 10 sekúndur. Snúa skal hettuglasinu á hvolf og athuga endurbliðun dreifunnar. Hún á að vera einsleit. Hrista skal hettuglasið aftur ef dreifan er ekki einsleit. Eðlilegt er að sjá litlar loftbólur.

Inndælingar verður að gefa kviðlægt (ventrogluteal) í þjóvöðva (ráðlagt) eða baklægt í þjóvöðva (dorsogluteal).

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

Samhliða gjöf eftirfarandi lyfja (sjá kafla 4.5):

- krampaleysandi lyfjunum carbamazepini, oxcarbazepini, fenóbarbitali, fenýtóíni
- mycobakteríulyfjunum rifabutini, rifampicini, rifapentini
- dexametason barkstera til altækra notkunar, nema sem stakskammtameðferð
- jóhannesarjurt (*Hypericum perforatum*).

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Hætta á ónæmi þegar meðferð er hætt

Til að lágmarka hættu á veiruónæmi er nauðsynlegt að innleiða aðra andretróveirumeðferð sem er að fullu bælandi ekki síðar en einum mánuði eftir síðustu inndælingu rilpivirins sem gefin var mánaðarlega eða tveimur mánuðum eftir síðustu inndælingu rilpivirins sem gefin var á 2 mánaða fresti.

Ef grunur er um veirufræðilegan brest skal innleiða aðra meðferðaráætlun eins fljótt og mögulegt er.

Eiginleikar forðaverkunar rilpivirins stungulyfs

Leifar af rilpivirinu geta verið eftir í blóðrás sjúklings í langan tíma (allt að 4 ár hjá sumum sjúklingum) og skal hafa það í huga þegar kemur að því að hætta gjöf rilpivirins (sjá kafla 4.5, 4.6, 4.7, 4.9).

Upphafsbættir sem tengjast veirufræðilegum bresti

Áður en meðferðin er hafin, skal taka með í reikninginn að fjölbreytugreiningar benda til að þegar saman fara minnst tveir eftirfarandi bættir í upphafi meðferðar geti það aukið hættu á veirufræðilegum bresti: skráðar stökkbreytingar tengdar rilpivirinu ónæmi, HIV-1 undirtegund A6/A1 eða líkamsþyngdarstuðull (BMI) $\geq 30 \text{ kg/m}^2$. Fyrirliggjandi upplýsingar benda til að veirufræðilegur brestur komi oftast fyrir þegar þessir sjúklingar fá lyfjagjöf á 2 mánaða fresti miðað við mánaðarlega. Hjá sjúklingum með óljósa eða gloppótta meðferðarsögu þar sem ekki hefur verið gerð

ónæmisgreining fyrir meðferð, skal gæta varúðar ef sjúklingur er með BMI ≥ 30 kg/m² eða HIV-1 undirtegund A6/A1 (sjá kafla 5.1).

Viðbrögð eftir inndælingu

Gjöf í bláæð fyrir slysi getur leitt til aukaverkana vegna aukinnar plasmabéttni tímabundið. Í klínískum rannsóknum var greint frá alvarlegum viðbrögðum eftir inndælingu sem komu fram innan mínútna eftir inndælingu rilpivirins. Þessar aukaverkanir fólu í sér einkenni eins og mæði, berkjukrampa, æsing, krampa í kvið, útbrot/ofsakláða, sundl, roða, svitamyndun, dofa í munni, breytingar á blóðþrýstingi og verk (t.d. í baki eða fyrir brjósti). Tilvikin komu örsjaldan fyrir og byrjuðu að ganga til baka innan mínútna eftir inndælingu. Sumir sjúklinganna fengu meðferð við einkennum samkvæmt ákvörðun meðferðarlæknis.

Fylgið vandlega Leiðbeiningum um notkun við undirbúning og lyfjagjöf rilpivirins (sjá kafla 4.2). Fylgjast skal með sjúklingum í stutta stund (í u.þ.b. 10 mínútur) eftir inndælingu. Ef sjúklingur fær viðbrögð eftir inndælingu skal fylgjast með honum og meðhöndla eftir klínískum aðstæðum.

Hjarta og æðar

Nota skal rilpivirin með varúð við gjöf samhliða lyfjum sem þekkt er að valdi hættu á Torsade de Pointes. Skammtar af rilpivirini til inntöku sem eru stærri en meðferðarskammtar (75 og 300 mg einu sinni á dag) hafa tengst lengingu á QTc-bili á hjartalínuriti (sjá kafla 4.5, 4.8 og 5.2). Rilpivirin til inntöku í ráðlögðum 25 mg skammti einu sinni á dag tengist ekki áhrifum á QTc sem skipta máli klínískt. Plasmabéttni rilpivirins eftir inndælingu rilpivirins er sambærileg þeirri þéttni sem er meðan á rilpivirin meðferð til inntöku stendur.

Samhliða sýking af lifrabólgu B/lifrabólgu C veiru

Sjúklingar sem voru með lifrabólgu B sýkingu samhliða voru útilokaðir frá rannsóknum með rilpivirini. Ekki er ráðlagt að hefja meðferð með rilpivirini hjá sjúklingum sem eru samhliða með lifrabólgu B sýkingu. Hjá sjúklingum með lifrabólgu B sýkingu samhliða sem fengu rilpivirin til inntöku var tíðni hækkunar á lifrarensímum meiri en hjá sjúklingum sem fengu rilpivirin til inntöku sem ekki voru með lifrabólgu B sýkingu samhliða. Læknar skulu fara eftir gildandi meðferðarleiðbeiningum við meðferð HIV sýkingar hjá sjúklingum sem eru með samhliða lifrabólgu B sýkingu.

Takmarkaðar upplýsingar eru fyrirliggjandi hjá sjúklingum sem eru með lifrabólgu C sýkingu samhliða. Hjá sjúklingum með lifrabólgu C sýkingu samhliða sem fengu rilpivirin til inntöku var tíðni hækkunar á lifrarensímum meiri en hjá sjúklingum sem fengu rilpivirin til inntöku sem ekki voru með lifrabólgu C sýkingu samhliða. Lyfjahvörf við útsetningu fyrir rilpivirini eftir inntöku og inndælingu hjá sjúklingum með samhliða sýkingu voru sambærileg og hjá sjúklingum án samhliða lifrabólgu C sýkingar. Ráðlagt er að fylgjast með lifrarstarfsemi hjá sjúklingum með samhliða lifrabólgu C sýkingu.

Milliverkanir við önnur lyf

Rilpivirin skal ekki gefið ásamt öðrum andretróveirulyfjum, nema cabotegravir stungulyfi við meðferð HIV-1 sýkingar (sjá kafla 4.5).

Meðganga

Takmarkaðar upplýsingar eru fyrirliggjandi um rilpivirin á meðgöngu. Rilpivirin er ekki ætlað til notkunar á meðgöngu nema ef væntur ávinningur réttlætir hugsanlega áhættu. Minni útsetning fyrir rilpivirini eftir inntöku kom fram þegar 25 mg rilpivirin var tekið einu sinni á dag á meðgöngu. Í 3. stigs rannsóknum á rilpivirini til inntöku var minni útsetning fyrir rilpivirini, svipuð og fram kom við meðgöngu, tengd aukinni hættu á veirufræðilegum bresti og því skal fylgjast náið með veirumagni. Einnig má íhuga að skipta yfir í aðra andretróveirumeðferð (sjá kafla 4.6, 5.1 og 5.2).

Ónæmisendurvirkjunarheilkenni

Þegar hafin er samsett andreróveirumeðferð (CART) hjá sjúklingum með HIV sýkingu með verulegan ónæmisbrest geta bólguviðbrögð við einkennalausum tækifærissýklum eða leifum þeirra komið fram og valdið alvarlegu klínísku ástandi eða versnandi einkennum. Einkennandi er að slík viðbrögð hafa komið fram á fyrstu vikum eða mánuðum eftir að CART meðferð er hafin. Dæmi sem skipta máli eru sjónubólga af völdum cytomagaloveiru, útbreiddar og/eða staðbundnar sýkingar af völdum mycobaktería og lungnabólga af völdum *pneumocystis jirovecii*. Öll bólgueinkenni skal meta og hefja meðferð þegar þörf er á. Einnig hefur verið greint frá að sjálfsofnæmissjúkdómar (svo sem Graves sjúkdómur og sjálfsofnæmislifrarbólga) hafi komið fram við ónæmisendurvirkjun. Þó er tíminn sem greint var frá breytilegri og tilvikin geta komið fram mörgum mánuðum eftir að meðferð hófst.

Tækifærissýkingar

Upplýsa skal sjúklinga um að rilpivirin eða aðrar andreróveirumeðferðir lækni ekki HIV sýkingu og að þeir geti eftir sem áður fengið tækifærissýkingar og aðra fylgikvilla HIV sýkingar. Sjúklingar skulu því vera áfram undir nánú klínísku eftirliti lækna með reynslu af meðferð þessara HIV tengdu sjúkdóma.

Hjálparefni

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverri inndælingu, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Rilpivirin í samsetningu með cabotegravir stungulyfi er ætlað til notkunar sem full meðferðaráætlun við HIV-1 sýkingu og skal ekki gefa með öðrum andreróveirulyfjum við meðferð á HIV-1. Því eru ekki gefnar upplýsingar um lyfjamilliverkanir við önnur andreróveirulyf. Með tilliti til lyfjamilliverkana eru engar takmarkanir um notkun andreróveirulyfja eftir að notkun rilpivirins hefur verið hætt.

Við innleiðinguna með rilpivirini til inntöku og ef rilpivirin til inntöku er notað í stað skammta sem er sleppt, skal leita upplýsinga um lyfjamilliverkanir í SmPC fyrir rilpivirin töflur til inntöku.

Lyf sem hafa áhrif á útsetningu fyrir rilpivirini

Umbrot rilpivirins verða aðallega fyrir tilstilli cytókróm P450 (CYP)3A. Lyf sem virkja eða hamla CYP3A geta því haft áhrif á úthreinsun rilpivirins (sjá kafla 5.2). Komið hefur fram að samhliðagjöf rilpivirins og lyfja sem virkja CYP3A dregur úr plasmabéttni rilpivirins sem getur dregið úr meðferðaráhrifum rilpivirins. Komið hefur fram að samhliðagjöf rilpivirins og lyfja sem hamla CYP3A eykur plasmabéttni rilpivirins.

Frábending er fyrir notkun prótónupumpuhemla þegar rilpivirin er notað til inntöku (sjá SmPC fyrir rilpivirin töflur, kafla 4.3).

Lyf sem verða fyrir áhrifum af notkun rilpivirins

Ekki er líklegt að rilpivirin hafi áhrif sem skipta máli klínískt á útsetningu fyrir lyfjum sem umbrotna fyrir tilstilli CYP ensíma.

Rilpivirin hamlar P-glýkópróteini *in vitro* (IC₅₀ er 9,2 µM). Í klínískri rannsókn hafði rilpivirin til inntöku (25 mg einu sinni á dag) ekki marktæk áhrif á lyfjahvörf digoxíns.

Rilpivirin er *in vitro* hemill á MATE-2K flutningsferju með IC_{50} sem nemur $< 2,7$ nM. Sem stendur eru klínískar afleiðingar þessarar niðurstöðu ekki þekktar.

Tafla yfir milliverkanir

Valdar staðfestar og fræðilegar milliverkanir rilpivirins og lyfja sem notuð eru samhliða eru taldar upp í töflu 6 og grundvallast á rannsóknum sem gerðar hafa verið á rilpivirini til inntöku eða eru hugsanlegar lyfjamilliverkanir sem geta komið fram (aukning er táknuð með „↑“, minnkun með „↓“, engin breyting með „↔“, á ekki við með „NA“, öryggisbil með „CI“).

Tafla 6 Milliverkanir og ráðleggingar um skammta með öðrum lyfjum

Lyf eftir meðferðarflokki	Milliverkun Margfeldismeðaltalsbreyting (%) ^Ω	Ráðleggingar varðandi samhliða meðferð
VEIRULYF		
Cabotegravir	cabotegravir AUC ↔ cabotegravir C_{min} ↔ cabotegravir C_{max} ↔ rilpivirin AUC ↔ rilpivirin C_{min} ↓ 8% rilpivirin C_{max} ↔	Ekki er þörf á aðlögun skammta.
Ribavirin	Ekki rannsakað. Ekki er gert ráð fyrir lyfjamilliverkun sem klínískt skiptir máli.	Ekki er þörf á aðlögun skammta.
KRAMPALEYSANDI LYF		
Carbamazepin Oxcarbazepin Fenobarbital Fenytoin	Ekki rannsakað. Búist er við marktækri minnkun í plasmabéttni rilpivirins. (virkjun CYP3A ensíma)	Rilpivirin má ekki nota í samsetningum með þessum krampaleysandi lyfjum þar sem samhliðanotkun getur dregið úr meðferðaráhrifum rilpivirins (sjá kafla 4.3).
AZÓL SVEPPALYF		
Ketoconazol* [#] 400 mg einu sinni á dag	ketoconazol AUC ↓ 24% ketoconazol C_{min} ↓ 66% ketoconazol C_{max} ↔ (örvun CYP3A vegna notkunar stórs rilpivirins skammts í rannsókninni) rilpivirin AUC ↑ 49% rilpivirin C_{min} ↑ 76% rilpivirin C_{max} ↑ 30% (hömlun CYP3A ensíma)	Ekki er þörf á aðlögun skammta.
Fluconazol Itraconazol Posaconazol Voriconazol	Ekki rannsakað. Notkun REKAMBYS samhliða azól sveppalyfjum getur valdið hækkun á plasmabéttni rilpivirins. (hömlun CYP3A ensíma)	Ekki er þörf á aðlögun skammta.
LYF VID MYCOBAKTERIUM		
Rifabutin* [#] 300 mg einu sinni á dag 300 mg einu sinni á dag (+ 25 mg einu sinni á dag rilpivirin)	rifabutin AUC ↔ rifabutin C_{min} ↔ rifabutin C_{max} ↔ 25- <i>O</i> -desacetyl-rifabutin AUC ↔ 25- <i>O</i> -desacetyl-rifabutin C_{min} ↔ 25- <i>O</i> -desacetyl-rifabutin C_{max} ↔ rilpivirin AUC ↓ 42% rilpivirin C_{min} ↓ 48% rilpivirin C_{max} ↓ 31%	Rilpivirin má ekki nota í samsetningu með rifabutini þar sem sértækar skammtaleiðbeiningar liggja ekki fyrir. Líklegt er að samhliðagjöf dragi úr meðferðaráhrifum rilpivirins (sjá kafla 4.3).

300 mg einu sinni á dag (+ 50 mg einu sinni á dag rilpivirin)	rilpivirin AUC ↑ 16%* rilpivirin C _{min} ↔* rilpivirin C _{max} ↑ 43%* * samanborið við 25 mg af rilpivirini eitt og sér einu sinni á dag (örvun CYP3A ensíma)	
Rifampicin* [#] 600 mg einu sinni á dag	rifampicin AUC ↔ rifampicin C _{min} NA rifampicin C _{max} ↔ 25-desacetyl-rifampicin AUC ↓ 9% 25-desacetyl-rifampicin C _{min} NA 25-desacetyl-rifampicin C _{max} ↔ rilpivirin AUC ↓ 80% rilpivirin C _{min} ↓ 89% rilpivirin C _{max} ↓ 69% (örvun CYP3A ensíma)	Rilpivirin má ekki nota í samsetningum með rifampicini þar sem líklegt er að samhliðagjöf dragi úr meðferðaráhrifum rilpivirins (sjá kafla 4.3).
Rifapentin	Ekki rannsakað. Búist er við marktækri minnkun í plasmabéttni rilpivirins. (örvun CYP3A ensíma)	Rilpivirin má ekki nota í samsetningum með rifampicini þar sem líklegt er að samhliðagjöf dragi úr meðferðaráhrifum rilpivirins (sjá kafla 4.3).
SÝKLALYF ÚR FLOKKI MAKROLÍÐA		
Clarithromycin Erythromycin	Ekki rannsakað. Búist er við aukinni útsetningu fyrir rilpivirini. (hömlun CYP3A ensíma)	Þegar mögulegt er skal íhuga notkun annarra lyfja í staðinn, svo sem azitromycins.
SYKURSTERAR EÐA BARKSTERAR		
Dexametason (til altækrar notkunar, nema við notkun staks skammts)	Ekki rannsakað. Búist er við aukinni útsetningu fyrir rilpivirini. (örvun CYP3A ensíma)	Ekki má nota rilpivirin ásamt dexametasoni til altækrar notkunar (nema sem stakan skammt), þar sem samhliða notkun getur dregið úr meðferðaráhrifum rilpivirins (sjá kafla 4.3). Íhuga skal önnur lyf í staðinn, sérstaklega við langtímameðferð.
VERKJALYF SEM ERU ÁVANA- OG FÍKNILYF		
Metadon* 60-100 mg einu sinni á dag, einstaklingsbundnir skammtar	R(-) metadon AUC ↓ 16% R(-) metadon C _{min} ↓ 22% R(-) metadon C _{max} ↓ 14% rilpivirin AUC ↔* rilpivirin C _{min} ↔* rilpivirin C _{max} ↔* * byggt á samanburði á eldri mælingum (historic controls)	Ekki er þörf á aðlögun skammta þegar metadon er gefið samhliða rilpivirini. Hins vegar er mælt með klínísku eftirliti, þar sem þörf getur verið á að aðlaga viðhaldsmeðferð með metadoni hjá sumum sjúklingum.
LYF VIÐ HJARTSLÁTTARTRUFLUNUM		
Digoxin*	digoxin AUC ↔ digoxin C _{min} NA digoxin C _{max} ↔	Ekki er þörf á aðlögun skammta.
SYKURSÝKILYF		
Metformin*	metformin AUC ↔ metformin C _{min} NA metformin C _{max} ↔	Ekki er þörf á aðlögun skammta.
NÁTTÚRULYF		
Jóhannesarjurt (<i>Hypericum perforatum</i>)	Ekki rannsakað. Búist er við marktækri lækkun á plasmabéttni rilpivirins. (örvun CYP3A ensíma)	Rilpivirin má ekki nota samhliða vöru sem inniheldur jóhannesarjurt, þar sem samhliða notkun getur dregið úr meðferðaráhrifum rilpivirins (sjá kafla 4.3).

VERKJALYF		
Paracetamól*# 500 mg stakur skammtur	paracetamól AUC ↔ paracetamól C _{min} NA paracetamól C _{max} ↔ rilpivirin AUC ↔ rilpivirin C _{min} ↑ 26% rilpivirin C _{max} ↔	Ekki er þörf á aðlögun skammta.
GETNADARVARNARLYF TIL INNTÖKU		
Etinylestradiól* 0,035 mg einu sinni á dag Noretindron* 1 mg einu sinni á dag	etinylestradiól AUC ↔ etinylestradiól C _{min} ↔ etinylestradiól C _{max} ↑ 17% noretindrone AUC ↔ noretindron C _{min} ↔ noretindron C _{max} ↔ rilpivirin AUC ↔* rilpivirin C _{min} ↔* rilpivirin C _{max} ↔* * byggt á samanburði á eldri mælingum (historic controls)	Ekki er þörf á aðlögun skammta.
HMG CO-A REDÚKTASAHEMLAR		
Atorvastatin*# 40 mg einu sinni á dag	atorvastatin AUC ↔ atorvastatin C _{min} ↓ 15% atorvastatin C _{max} ↑ 35% rilpivirin AUC ↔ rilpivirin C _{min} ↔ rilpivirin C _{max} ↓ 9%	Ekki er þörf á aðlögun skammta.
FOSFÓDÍASTERASA, GERÐ 5 (PDE-5) HEMLAR		
Sildenafil*# 50 mg stakur skammtur	sildenafil AUC ↔ sildenafil C _{min} NA sildenafil C _{max} ↔ rilpivirin AUC ↔ rilpivirin C _{min} ↔ rilpivirin C _{max} ↔	Ekki er þörf á aðlögun skammta.
Vardenafil Tadalafil	Ekki rannsakað.	Ekki er þörf á aðlögun skammta.

Ω % hækkun/lækkun byggist á rannsóknum á lyfjamilliverkunum með rilpivirini til inntöku

* Milliverkanir rilpivirins og lyfsins voru metnar í klínískri rannsókn. Allar aðrar milliverkanir sem eru sýndar eru áætlaðar.

Þessi rannsókn á milliverkunum var gerð með stærri skömmtum af rilpivirini en ráðlagðir eru, til að meta hámarksáhrif á lyfið sem gefið var samhliða. Ráðleggingar varðandi skammta eiga við um ráðlagðan skammt af rilpivirini, sem er 25 mg einu sinni á dag.

Lyf sem lengja QT-bil

Rilpivirin til inntöku í ráðlögðum 25 mg skammti einu sinni á dag tengist ekki áhrifum á QTc sem skipta máli klínískt. Plasmabéttni rilpivirins eftir ráðlagðan skammt af rilpivirin stungulyfi 600 mg mánaðarlega eða 900 mg á 2 mánaða fresti er sambærileg þéttni sem næst með rilpivirini 25 mg einu sinni á dag til inntöku. Í rannsókn hjá heilbrigðum einstaklingum var sýnt fram á að skammtar rilpivirins til inntöku sem voru stærri en meðferðarskammtar (75 mg einu sinni á dag og 300 mg einu sinni á dag) lengja QTc-bilið á hjartalínuriti (sjá kafla 5.1). Nota skal rilpivirin með varúð við gjöf samhliða lyfjum sem þekkt er að valdi hættu á Torsade de Pointes (sjá kafla 4.4).

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Meðganga

Áhrif rilpivirins á meðgöngu kvenna er ekki þekkt.

Allnokkrar upplýsingar liggja fyrir um notkun rilpivirins til inntöku á meðgöngu (300-1.000 þunganir) og þær benda til þess að rilpivirin valdi hvorki vansköpun né eiturverkunum á fóstur/nýbura

Rannsókn hjá 19 þunguðum konum sem fengu meðferð með rilpivirini til inntöku ásamt grunnmeðferð á öðrum og síðasta þriðjungi meðgöngu og eftir fæðingu sýndi minni útsetningu fyrir rilpivirini eftir inntöku á meðgöngu. Því skal fylgjast náið með veirumagni ef rilpivirinn er notað á meðgöngu.

Dýrarannsóknir benda ekki til eiturvekana á æxlun (sjá kafla 5.3).

Rilpivirinn er ekki ætlað til notkunar á meðgöngu nema ef væntur ávinningur réttlætir hugsanlega áhættu.

Íhuga skal aðra lyfjameðferð til inntöku í samræmi við gildandi meðferðarleiðbeiningar. Þegar notkun rilpivirins er hætt getur rilpivirinn verið í blóðrás í allt að 4 ár hjá sumum sjúklingum (sjá kafla 4.4).

Brjóstagjöf

Á grundvelli upplýsinga frá dýrum er búist við að rilpivirinn skiljist út í brjóstamjólk, þótt það hafi ekki verið staðfest hjá mönnum. Rilpivirinn getur verið til staðar í brjóstamjólk í allt að 4 ár hjá sumum sjúklingum eftir að notkun rilpivirins er hætt.

Til að koma í veg fyrir að HIV-smit berist til barnsins er mælt með því að konur með HIV hafi börn sín ekki á brjósti.

Frjósemi

Engar upplýsingar um frjósemi hjá mönnum eru fyrirliggjandi. Í dýrarannsóknnum sáust engin áhrif sem máli skipta á frjósemi við klíniska notkun (sjá kafla 5.3).

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Upplýsa skal sjúklinga um að þreyta, sundl og svefnhöfgi geta komið fram við meðferð með rilpivirini (sjá kafla 4.8).

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggi

Algengustu aukaverkanirnar voru viðbrögð á stungustað, höfuðverkur og hiti.

Tafla með aukaverkunum

Aukaverkanir sem komu fram með rilpivirini og/eða cabotegraviri eru taldar upp eftir líffæraflokkum og tíðni (sjá töflu 7). Tíðni er skilgreind sem mjög algengar ($\geq 1/10$), algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$) og sjaldgæfar ($\geq 1/1\,000$ til $< 1/100$).

Tafla 7 Tafla með aukaverkunum¹

MedDRA flokkun eftir líffæraflokkum	Tíðniflokkun	Aukaverkanir við rilpivirinn + cabotegravir meðferð
Blóð og eitlar	Algengar	minnkaður hvítfrumna fjöldi ² , minnkaður blóðrauði ² , minnkaður blóðflögufjöldi ²
Ónæmiskerfi	Sjaldgæfar	ónæmisendurvirkjunarheilkenni ²
Efnaskipti og næring	Mjög algengar	aukið heildarkólesteról (fastandi) ² , aukið LDL kólesteról (fastandi) ²
	Algengar	minnkuð matarlyst ² , aukin þríglýseríð (fastandi) ²
Geðræn vandamál	Algengar	þunglyndi, kvíði, óeðlilegar draumfarir, svefnleysi, svefntruflanir ² , dapurleiki ²
Taugakerfi	Mjög algengar	höfuðverkur
	Algengar	sundl

	Sjaldgæfar	svefnhöfði, æða- og skreyjuviðbragð (sem svörun við inndælingum)
Meltingarfæri	Mjög algengar	aukinn brisamýlasi ²
	Algengar	ógleði, uppköst, kviðverkur ³ , uppþemba, niðurgangur, óþægindi í kvið ² , munnþurrkur ² , aukinn lípasi ²
Lifur og gall	Sjaldgæfar	eiturverkanir á lifur
Húð og undirhúð	Algengar	útbrot ⁴
Stoðkerfi og bandvefur	Algengar	vöðvaverkir
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Mjög algengar	viðbrögð á stungustað (verkur og óþægindi, hnúður, herslismyndun), hiti ⁵
	Algengar	viðbrögð á stungustað (þroti, roði, kláði, mar, hiti, margúll), þreyta, þróttleysi, lasleiki
	Sjaldgæfar	viðbrögð á stungustað (húðbeðsbólga, ígerð, blæðing, mislitun)
Rannsóknaniðurstöður	Algengar	þyngdaraukning
	Sjaldgæfar	aukning transamínasa, aukið bilirúbín í blóði

¹ Tíðni þessara aukaverkana byggist á öllum tilkynningum aukaverkana og takmarkast ekki við þær sem taldar eru a.m.k. mögulega tengjast lyfinu samkvæmt rannsakanda.

² Viðbótaraukaverkanir sem komu fram í öðrum rannsóknum á rilpivirini til inntöku.

³ Kviðverkur nær yfir eftirfarandi MedDRA kjörheiti: kviðverkur, verkur í efri hluta kviðar.

⁴ Útbrot nær yfir eftirfarandi MedDRA kjör heiti: útbrot, roðaútbrot, útbreidd útbrot, dröfnútbrot, dröfnuörðuútbrot, útbrot sem líkjast mislingaútbrotum, örðuútbrot, kláðaútbrot.

⁵ Hiti nær yfir eftirfarandi MedDRA kjörheiti: hiti, hitatilfinning, hækkaður líkamshiti. Meirihluti tilfella um hita voru tilkynnt innan einnar viku frá inndælingu.

Heildaröryggi í viku 96 og viku 124 í FLAIR rannsókninni var í samræmi við það sem kom fram í viku 48, þ.e. ekkert nýtt kom upp varðandi öryggi. Í framhaldsfasa FLAIR rannsóknarinnar, þar sem inndælingarmeðferð með rilpivirini ásamt cabotegraviri var hafin án innleiðingar með lyfjum til inntöku (beint á inndælingar), komu ekki upp nein ný áhyggjuefni í tengslum við að sleppa innleiðingarsfasa með lyfjum til inntöku.

Lýsing á völdum aukaverkunum

Staðbundin viðbrögð á stungustað

Allt að 1% þátttakenda hætti meðferð með rilpivirin og cabotegravir stungulyfjum vegna viðbragða á stungustað.

Viðbrögð á stungustað voru yfirleitt væg (stig 1, 70%-75% þátttakenda) eða miðlungsmikil (stig 2, 27%-36% þátttakenda). Þrjú til fjögur prósent þátttakenda fengu alvarleg (stig 3) viðbrögð á stungustað. Miðgildi tíma sem tilvik viðbragða á stungustað vörðu var 3 dagar. Hlutfall þátttakenda sem tilkynntu um viðbrögð á stungustað minnkaði með tímanum.

Þyngdaraukning

Við 48 vikna tímamörk í 3. stigs rannsóknunum FLAIR og ATLAS höfðu þátttakendur sem fengu rilpivirin ásamt cabotegraviri þyngst að miðgildi um 1,5 kg. Þátttakendur í hópnum sem hélt áfram yfirstandandi andretróveirumeðferð þyngdust að miðgildi um 1,0 kg (samantektargreining).

Í rannsókninni FLAIR var miðgildi þyngdaraukningar hjá þeim sem fengu rilpivirin ásamt cabotegravir 1,3 kg og 1,8 kg í rannsókninni ATLAS, samanborett við 1,5 kg og 0,3 kg hjá þeim sem héldu áfram á andretróveirumeðferð.

Við 48 vikna tímamörkin í ATLAS-2M var miðgildi þyngdaraukningar 1,0 kg bæði við mánaðarlega skömmun og skömmun á 2 mánaða fresti hjá hópnum sem fengu rilpivirin+cabotegravir.

Breytingar á rannsóknaniðurstöðum

Aukning transamínasa (ALAT/ASAT) kom fram hjá þátttakendum sem fengu rilpivirin ásamt cabotegraviri í klínískum rannsóknum. Aukningin var fyrst og fremst rakin til bráðrar veirulifrarbólgu. Nokkrir þátttakendur sem fengu meðferð með rilpivirini til inntöku ásamt cabotegraviri til inntöku voru með transamínasahækkun sem rakin var til gruns um lyfjatengda eiturvekun á lifur; breytingarnar voru afturkræfar þegar meðferð var hætt.

Lítil aukning sem ekki var stigvaxandi á heildarbilirúbíni (án klínískrar gulu) kom fram við meðferð með rilpivirini ásamt cabotegraviri. Breytingarnar eru ekki taldar skipta máli klínískt þar sem þær endurspeglar líklega samkeppni á milli cabotegravirs og ótengds bilirúbíns um sameiginlega úthreinsunarleið (UGT1A1).

Aukning lípasa kom fyrir í klínískum rannsóknum á rilpivirini ásamt cabotegraviri. Aukning lípasa af stigi 3 og 4 kom oftast fyrir með rilpivirini ásamt cabotegraviri samanborið við yfirstandandi andretróveirumeðferð (CAR). Aukningin var almennt einkennalaus og varð ekki til þess að meðferð með rilpivirini ásamt cabotegraviri væri hætt. Greint hefur verið frá einu dauðsfalli af völdum brisbólgu með 4. stigs lípasa aukningu og truflandi þáttum (m.a. sögu um brisbólgu) í rannsókn ATLAS-2M þar sem ekki var hægt að útiloka orsakasamband við inndælingarmeðferðina.

Börn

Samkvæmt upplýsingum úr greiningum í viku 16 (hópur 1; n=25) og viku 24 (hópur 2; n=144) í MOCHA rannsókninni (IMPAACT 2017) kom ekkert nýtt fram sem varðar öryggi hjá unglingum (a.m.k. 12 ára og sem vega 35 kg eða meira) samanborið við staðfest öryggi hjá fullorðnum.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá Appendix V.

4.9 Ofskömmtnun

Sem stendur er takmörkuð reynsla af ofskömmtnun rilpivirins. Ef ofskömmtnun verður skal meðhöndla sjúklinginn með stuðningsaðgerðum og eins og þurfa þykir klínískt, fylgjast með lífsmörkum og hjartalínuriti (QT bil) eftir þörfum. Þar sem rilpivirin er að miklu marki bundið plasmapróteínum er ólíklegt að hægt sé að fjarlægja virka efnið með skilun svo nokkru nemi.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Veirulyf til altækrar notkunar, bakritahemlar sem ekki eru núkleósíð, ATC-flokkur: J05AG05.

Verkunarháttur

Rilpivirin er diarylpyrimidín NNRTI með verkun á HIV-1 veiruna. Virkni rilpivirins er miðlað af hömlun án samkeppni á HIV-1 bakrita. Rilpivirin hamlar ekki DNA pólýmerasa α , β og γ í frumum manna.

Veiruhemjandi virkni *in vitro*

Rilpivirin hafði veiruhemjandi virkni gegn rannsóknarstofustofnum HIV-1 af villigerð í bráðsýktri T-frumulínu með miðgildi EC₅₀ fyrir HIV-1/IIIB 0,73 nM (0,27 ng/ml). Þótt veiruhemjandi virkni rilpivirins *in vitro* gegn HIV-2 hafi verið takmörkuð með EC₅₀ á bilinu 2 510 til 10 830 nM (920 til

3 970 ng/ml), er ekki mælt með notkun rilpivirins við HIV-2 sýkingu, þar sem klínískar upplýsingar liggja ekki fyrir.

Rilpivirin hafði einnig veiruhemjandi virkni gegn fjölda HIV-1 veira af frumstofni af grein M (undirtegundum A, B, C, D, F, G, H), með EC₅₀ gildi á bilinu 0,07 til 1,01 nM (0,03 til 0,37 ng/ml) og frumstofni veira af grein O með EC₅₀ gildi á bilinu 2,88 til 8,45 nM (1,06 til 3,10 ng/ml).

Ónæmi

Að teknu tilliti til fyrirliggjandi *in vitro* upplýsinga og *in vivo* upplýsinga sem fengist hafa með rilpivirini til inntöku hjá sjúklingum sem ekki höfðu fengið meðferð áður, geta eftirfarandi stökkbreytingar sem tengjast ónæmi þegar þær eru til staðar við upphaf haft áhrif á verkun rilpivirins: K101E, K101P, E138A, E138G, E138K, E138R, E138Q, V179L, Y181C, Y181I, Y181V, Y188L, H221Y, F227C, M230I, M230L og samsetning L100I og K103N.

Ræktun í frumum

Rilpivirin-ónæmir stofnar voru valdir í frumuræktun frá villigerðar HIV-1 af mismunandi uppruna og undirtegundum og jafnframt HIV-1 stofnar sem voru NNRTI ónæmir. Algengustu ónæmistengdu stökkbreytingarnar sem komu fram voru L100I, K101E, V108I, E138K, V179F, Y181C, H221Y, F227C og M230I.

Veirufræðilega bældir fullorðnir

Fjöldi þátttakenda sem uppfylltu viðmið um staðfestan veirufræðilegan brest (confirmed virologic failure, CVF) var lítill í samanteknu 3. stigs rannsóknunum ATLAS og FLAIR. Sjö þátttakendur á rilpivirini ásamt cabotegraviri (7/591; 1,2%) fengu CVF og 7 þátttakendur sem voru á áframhaldandi andretróveirumeðferð (7/591; 1,2%) fengu CVF til og með viku 48. Í rilpivirin ásamt cabotegravir hópnum í samantektargreiningunni þróuðu 5/591 (0,8%) einstaklingar ónæmi: 5/591 (0,8%) ónæmistengdar stökkbreytingarnar gagnvart rilpivirini (K101E [n = 1], E138A/E/K/T [n = 1], E138A [n = 1] eða E138K [n = 2]) og 4/591 (0,7%) ónæmistengdar stökkbreytingarnar gagnvart rilpivirini og/eða gagnvart cabotegraviri (G140R [n = 1], Q148R [n = 2] eða N155H [n = 1]). Þeir 4 þátttakendur með CVF sem fengu cabotegravir ásamt rilpivirini í FLAIR voru með HIV-1 undirtegund A1 (n = 3) eða AG (n = 1). Einn þátttakandi með CVF í FLAIR fékk aldrei inndælingu. Þeir 3 þátttakendur með CVF sem fengu cabotegravir ásamt rilpivirini í ATLAS voru með HIV-1 undirtegund A, A1 eða AG. Hjá 2 af þessum 3 með CVF voru stökkbreytingarnar sem tengdust ónæmi gegn rilpivirini við meðferðarbrest einnig til staðar í upphafsmælingum í HIV-1 DNA í hnattkjarna frumum úr blóði (PBMC).

Í ATLAS-2M rannsókninni uppfylltu 10 þátttakendur CVF viðmið út viku 48: 8/522 (1,5%) í hópnum sem fékk lyfið á tveggja mánaða fresti og 2/523 (0,4%) í hópnum sem fékk lyfið einu sinni í mánuði. Í hópnum sem fékk lyfið á tveggja mánaða fresti þróuðu 5/522 (1,0%) ónæmi: 4/522 (0,8%) ónæmistengdar stökkbreytingar gagnvart rilpivirini (E138A [n = 1], E138K [n = 1], K101E [n = 2] eða Y188L [n = 1]) og 5/522 (1,0%) ónæmistengdar stökkbreytingar gagnvart rilpivirini og/eða gagnvart cabotegraviri (Q148R [n = 3] eða N155H [n = 4]). Í hópnum sem fékk lyfið einu sinni í mánuði þróuðu 2/523 (0,4%) ónæmi: 1/523 (0,2%) ónæmistengdar stökkbreytingar gagnvart rilpivirini (K101E [n = 1], M230L [n = 1]) og 2/523 (0,4%) ónæmistengdar stökkbreytingar gagnvart rilpivirini og/eða gagnvart cabotegraviri (E138K [n = 1], Q148R [n = 1] eða N155H [n = 1]). Í hópnum sem fékk lyfið á tveggja mánaða fresti voru 5 þátttakendur í upphafi með ónæmistengdar stökkbreytingar gagnvart rilpivirini og einn þeirra var með ónæmistengda stökkbreytingu gagnvart cabotegraviri. Hvorugur þátttakendanna í hópnum sem fékk lyfið einu sinni í mánuði var með ónæmistengdar stökkbreytingar gagnvart rilpivirini eða cabotegraviri við upphaf. Þeir 10 þátttakendur með CVF sem fengu cabotegravir ásamt rilpivirini í ATLAS-2M voru með HIV-1 undirtegund A (n = 1), A1 (n = 2), B (n = 4), C (n = 2) eða Complex (n = 1).

Krossónæmi

Veira með stökkbreytingu á seti fyrir NNRTI

Í hópi 67 HIV-1 raðbrigða rannsóknarstofustofna með eina stökkbreytingu á bakritastöðum, sem tengjast NNRTI ónæmi þ.m.t. þær algengustu K103N og Y181C, hafði rilpivirin veiruhemjandi virkni gegn 64 (96%) þessara stofna. Þessar stöku ónæmistengdu stökkbreytingar sem tengdust minnkun á næmi fyrir rilpivirini voru: K101P, Y181I og Y181V. K103N stökkbreytingin ein og sér leiddi ekki til minnkaðs næmis fyrir rilpivirini, en þegar um bæði K103N og L100I var að ræða leiddi það til 7-faldrar minnkunar á næmi fyrir rilpivirini.

Raðbrigða klínískir stofnar

Næmi fyrir rilpivirini hélst (margföldun (FC) $\leq$ líffræðileg mörk (BCO)) gegn 62% af 4 786 HIV-1 raðbrigða klínískum stofnum sem voru ónæmir fyrir efavirenzi og/eða nevirapini.

Veirufræðilega bældir fullorðnir

Við greiningu í viku 48 í 3. stigs rannsóknunum ATLAS og FLAIR höfðu 5/7 CVF svipgerðarónæmi gagnvart rilpivirini við meðferðarrest. Hjá 5 af þessum sjúklingum kom svipgerðarkrossónæmi fram gagnvart efavirenzi (n = 4), etravirini (n = 3) og nevirapini (n = 4).

Áhrif á hjartalínurit

Rilpivirin í ráðlögðum 25 mg skammti til inntöku einu sinni á dag hafði engin áhrif á QTcF-bil í slembiraðaðri, samanburðarrannsókn með lyfleysu og virku lyfi (moxifloxacin 400 mg einu sinni á dag) með víxlun hjá 60 heilbrigðum fullorðnum. Gerðar voru 13 mælingar við jafnvægi á 24 klst. Plasmabéttni rilpivirins eftir REKAMBYSS inndælingar er sambærileg plasmabéttni sem næst við 25 mg af rilpivirini til inntöku einu sinni á dag. REKAMBYSS í ráðlögðum 600 mg skammti á mánuði eða 900 mg á 2 mánaða fresti tengist ekki klínískt mikilvægri lengingu á QTc-bili.

Þegar gerð var rannsókn hjá heilbrigðum fullorðnum á stærri skömmtum af rilpivirini en ráðlagðir eru þ.e. 75 mg og 300 mg einu sinni á dag til inntöku, var lengsti tímaparaði meðalmunurinn (95% efri mörk öryggisbils) á QTcF miðað við lyfleysu eftir leiðréttingu miðað við upphafsgildi, 10,7 (15,3) ms fyrir 75 mg og 23,3 (28,4) ms fyrir 300 mg. Gjöf 75 mg skammts og 300 mg skammts af rilpivirini einu sinni á dag við jafnvægi leiddi annars vegar til u.þ.b. 4,4-falt og hins vegar til u.þ.b. 11,6-falt hærri meðalhámarksþéttni (C_{max}) en kom fram við jafnvægi við gjöf ráðlags 600 mg skammts af REKAMBYSS einu sinni í mánuði. Gjöf 75 mg skammts og 300 mg skammts af rilpivirini einu sinni á dag við jafnvægi leiddi annars vegar til u.þ.b. 4,1-falt og hins vegar til u.þ.b. 10,7-falt hærri meðalhámarksþéttni (C_{max}) en kom fram við jafnvægi við gjöf ráðlags 900 mg skammts af REKAMBYSS á 2 mánaða fresti.

Verkun og öryggi

Fullorðnir

Skömmtun 1 sinni í mánuði

Verkun REKAMBYSS ásamt cabotegravir stungulyfi var metin í tveimur 3. stigs slembiröðuðum, fjölsetra opnum samanburðarrannsóknum með virkum samanburði, með samhliðahópum til að sýna að verkun sé ekki lakari (non-inferiority studies), FLAIR (201584) og ATLAS (201585). Frumgreining var gerð eftir að allir þátttakendur höfðu lokið læknisheimsókn í viku 48 eða hætt snemma í rannsókninni.

Veirufræðilega bældir sjúklingar (sem höfðu áður fengið meðferð með dolutegraviri í 20 vikur)

Í FLAIR fengu 629 þátttakendur með HIV-1 sýkingu, sem höfðu ekki fengið andretróveirumeðferð áður, meðferð sem innihélt dolutegravir integrasahemil (INI) í 20 vikur (annaðhvort dolutegravir/abacavir/lamivudín eða dolutegravir ásamt 2 öðrum nukleosíð bakritahemlum ef þátttakendur voru HLA-B*5701 jákvæðir). Þátttakendum sem voru veirufræðilega bældir (HIV-1

RNA < 50 eintök/ml; n = 566) var síðan slembiraðað (1:1) til að fá annaðhvort rilpivirin ásamt cabotegraviri eða halda áfram yfirstandandi andretróveirumeðferð. Þátttakendum sem var slembiraðað til að fá rilpivirin ásamt cabotegraviri hófu meðferð með innleiðingu á skömmtum til inntöku af cabotegravir (30 mg) töflum ásamt rilpivirin (25 mg) töflum einu sinni á dag í a.m.k. 4 vikur og fengu í kjölfarið mánaðarlega meðferð með cabotegravir stungulyfi (mánuður 1: 600 mg, mánuður 2 og áfram: 400 mg inndælingar) ásamt rilpivirin stungulyfi (mánuður 1: 900 mg inndælingu, mánuður 2 og áfram: 600 mg inndælingar) í allt að 96 vikur.

Veirufræðilega bældir sjúklingar (stöðugir á fyrri andretróveirumeðferð í a.m.k. 6 mánuði)

Í ATLAS var 616 þátttakendum með HIV-1 sýkingu, sem áður höfðu fengið meðferð með andretróveirulyfjum og voru veirufræðilega bældir (í a.m.k. 6 mánuði) (HIV-1 RNA < 50 eintök/ml) slembiraðað (1:1) til að fá annaðhvort rilpivirin ásamt cabotegraviri eða halda áfram á yfirstandandi andretróveirumeðferð. Þátttakendum sem var slembiraðað til að fá rilpivirin ásamt cabotegravir hófu meðferð með innleiðingu á skömmtum til inntöku af cabotegravir (30 mg) töflum ásamt rilpivirin (25 mg) töflum einu sinni á dag í a.m.k. 4 vikur og fengu í kjölfarið mánaðarlega meðferð með cabotegravir stungulyfi (mánuður 1: 600 mg, mánuður 2 og áfram: 400 mg inndælingar) ásamt rilpivirin stungulyfi (mánuður 1: 900 mg inndælingu, mánuður 2 og áfram: 600 mg inndælingar) í 44 vikur til viðbótar. Í ATLAS fengu 50% þátttakenda NNRTI, 17% próteasahemil og 33% integrasahemil sem þriðja meðferðarlyf í upphafi fyrir slembiröðun og var það svipað á milli miðferðarhópa.

Samanteknar 3. stigs rannsóknir

Við upphaf í samantektargreiningunni var miðgildisaldur þátttakenda í hópnum sem fékk rilpivirin ásamt cabotegraviri 38 ár, 27% voru konur, 27% voru af öðrum kynþætti en hvítum, 1% var ≥ 65 ára og 7% voru með CD4+ frumumagn minna en 350 frumur í mm³. Þessi sérkenni voru svipuð hjá meðferðarhópnum.

Aðalendapunktur beggja rannsókna var hlutfall þátttakenda með HIV-1 RNA ≥ 50 eintök/ml í viku 48 (yfirlitsalgrím (snapshot) fyrir ITT-E þýðið).

Í samantektargreiningu fyrir 3. stigs rannsóknirnar tvær var rilpivirin ásamt cabotegraviri ekki síðra (non-inferior) en yfirstandandi andretróveirumeðferð hvað varðar hlutfall þátttakenda sem var með plasma HIV-1 RNA ≥ 50 eintök/ml (1,9% og 1,7%) í viku 48. Aðlagður meðferðarmismunur á milli rilpivirin ásamt cabotegraviri og yfirstandandi andretróveirumeðferðar (0,2; 95% CI: -1,4; 1,7) uppfyllti viðmið um að vera ekki síðra (efri mörk 95% CI undir 4%) [sjá töflu 8].

Aðalendapunktur og aðrar niðurstöður í viku 48, þ.m.t. niðurstöður eftir lykilupphafspáttum, fyrir FLAIR, ATLAS og samanteknar upplýsingar eru sýndar í töflu 8 og töflu 9.

Tafla 8 Veirufræðilegar niðurstöður úr slembiraðaðri meðferð í FLAIR og ATLAS í viku 48 (yfirlitsgreining (snapshot))

	FLAIR		ATLAS		Samanteknar upplýsingar	
	RPV+ CAB N = 283	CAR N = 283	RPV+ CAB N = 308	CAR N = 308	RPV+ CAB N = 591	CAR N = 591
HIV-1 RNA ≥ 50 eintök/ml†	6 (2,1)	7 (2,5)	5 (1,6)	3 (1,0)	11 (1,9)	10 (1,7)
Meðferðarmismunur % (95% CI)*	-0,4 (-2,8; 2,1)		0,7 (-1,2; 2,5)		0,2 (-1,4; 1,7)	
HIV-1 RNA < 50 eintök/ml	265 (93,6)	264 (93,3)	285 (92,5)	294 (95,5)	550 (93,1)	558 (94,4)
Meðferðarmismunur % (95% CI)*	0,4 (-3,7; 4,5)		-3,0 (-6,7; 0,7)		-1,4 (-4,1; 1,4)	

Engar veirufræðilegar upplýsingar við tímamörk í viku 48	12 (4,2)	12 (4,2)	18 (5,8)	11 (3,6)	30 (5,1)	23 (3,9)
Ástæður						
Hætti í rannsókn/á rannsóknarlyfi vegna aukaverkunar eða dauðsfalls	8 (2,8)	2 (0,7)	11 (3,6)	5 (1,6)	19 (3,2)	7 (1,2)
Hætti í rannsókn/á rannsóknarlyfi af öðrum ástæðum	4 (1,4)	10 (3,5)	7 (2,3)	6 (1,9)	11 (1,9)	16 (2,7)
Upplýsingar vantar á tilgreindum tíma þó enn í rannsókninni	0	0	0	0	0	0

* Aðlagð fyrir upphafsgildi lagskiptingarþátta.

† Tekur einnig til þátttakenda sem hættu vegna verkunarskorts, hættu meðan þeir voru ekki bældir.

N=Fjöldi þátttakenda í hverjum meðferðarhópi, CI=öryggismörk, CAR=yfirstandandi andretróveirumeðferð, RPV=rilpivirin, CAB=cabotegravir.

Tafla 9 Hlutfall þátttakenda með HIV-1 RNA $\geq$ 50 eintök/ml í plasma í viku 48 eftir lykilupphafsþáttum (yfirlitsniðurstöður (snapshot))

Upphafspáttir		Samanteknar upplýsingar úr FLAIR og ATLAS	
		RPV+CAB N = 591 n/N (%)	CAR N = 591 n/N (%)
CD4+ við upphaf (frumur/ mm³)	< 350	0/42	2/54 (3,7)
	$\geq$ 350 til < 500	5/120 (4,2)	0/117
	$\geq$ 500	6/429 (1,4)	8/420 (1,9)
Kyn	Karlar	6/429 (1,4)	9/423 (2,1)
	Konur	5/162 (3,1)	1/168 (0,6)
Kynþáttur	Hvítir	9/430 (2,1)	7/408 (1,7)
	Svartir afrískir/amerískir	2/109 (1,8)	3/133 (2,3)
	Asískir/Aðrir	0/52	0/48
BMI	< 30 kg/m ²	6/491 (1,2)	8/488 (1,6)
	$\geq$ 30 kg/m ²	5/100 (5,0)	2/103 (1,9)
Aldur (ár)	< 50	9/492 (1,8)	8/466 (1,7)
	$\geq$ 50	2/99 (2,0)	2/125 (1,6)
Upphafs veirulyfja-meðferð við slembiröðun	PI	1/51 (2,0)	0/54
	INI	6/385 (1,6)	9/382 (2,4)
	NNRTI	4/155 (2,6)	1/155 (0,6)

BMI=líkamsþyngdarstuðull, PI=Próteasahemill, INI=Integrasahemill, NNRTI=bakritahemill sem ekki er núkleósíð, RPV=rilpivirin, CAB=cabotegravir, CAR=yfirstandandi andretróveirumeðferð

Í rannsóknunum FLAIR og ATLAS var meðferðamismunur sambærilegur m.t.t. upphafssérkenna (magn CD4+, kyn, aldur, kynþáttur, BMI, flokkur þriðja meðferðarlyfs í upphafi).

Vika 96 í FLAIR

Eftir 96 vikur í FLAIR rannsókninni voru niðurstöður í samræmi við niðurstöður eftir 48 vikur. Hlutfall þátttakenda með HIV-1 RNA $\geq$ 50 eintök/ml í plasma í rilpivirin ásamt cabotegravir hópnum (n = 283) var 3,2% og í hópnum sem var áfram á yfirstandandi andretróveirumeðferð (n = 283) 3,2% (aðlagður meðferðarmismunur á milli rilpivirins ásamt cabotegraviri og yfirstandandi andretróveirumeðferðar [0,0; 95% CI: -2,9; 2,9]). Hlutfall þátttakenda með HIV-1 RNA

< 50 eintök/ml í plasma í hópnum sem fékk rilpivirin ásamt cabotegravir var 87% og 89% í hópnum sem var á yfirstandandi andretróveirumeðferð (aðlagður meðferðarmismunur á milli rilpivirins ásamt cabotegraviri og yfirstandandi andretróveirumeðferðar [-2,8; 95% CI: -8,2; 2,5]).

Vika 124 í FLAIR, beint á inndælingar samanborið við innleiðingu með lyfjum til inntöku

Í FLAIR rannsókninni fór fram mat á öryggi og verkun í viku 124 hjá sjúklingum sem völdu í viku 100 að skipta frá meðferð með abacaviri/dolutegraviri/lamivudini yfir á rilpivirin ásamt cabotegraviri í framhaldsfasanum. Einstaklingum var boðið að skipta yfir í meðferð með eða án innleiðingarfasa með lyfjum til inntöku, þannig mynduðust annars vegar hópur sem fékk innleiðingu með lyfjum til inntöku og hins vegar hópur sem fór beint á inndælingar.

Í viku 124 var hlutfall þátttakenda með HIV-1 RNA $\geq$ 50 eintök/ml í plasma 1/121 (0,8%) í hópnum sem fékk innleiðingu með lyfjum til inntöku og 1/111 (0,9%) í hópnum sem fór beint á inndælingar. Hlutfall veirufræðilegrar bælingar (HIV-1 RNA < 50 eintök/ml) var svipað í hópnum sem fékk innleiðingu með lyfjum til inntöku (113/121 [93,4%]) og hópnum sem fór beint á inndælingar (110/111 [99,1%]).

Skömmtnun á 2 mánaða fresti

Veirufræðilega bældir sjúklingar (stöðugir á fyrri andretróveirumeðferð í a.m.k. 6 mánuði)

Verkun og öryggi rilpivirin stungulyfs gefið á 2 mánaða fresti var metið í 3b stigs slembiraðaðri, fjölsetra, með samhliðahópi, opinni samanburðarrannsókn til að sýna að verkun sé ekki lakari (non-inferiority study), ATLAS-2M (207966). Frumgreining var gerð þegar allir þátttakendur höfðu lokið læknisheimsókn í viku 48 eða hætt snemma í rannsókninni.

Í ATLAS-2M var 1 045 þátttakendum með HIV-1 sýkingu, sem áður höfðu fengið meðferð með andretróveirulyfjum og voru veirufræðilega bældir slembiraðað (1:1) til að fá rilpivirin ásamt cabotegravir inndælingarmeðferð annaðhvort á 2 mánaða fresti eða mánaðarlega. Þátttakendur sem upphaflega voru ekki á cabotegravir/rilpivirin meðferð fengu innleiðingarmeðferð til inntöku sem samanstóð af einni rilpivirin töflu (25 mg) ásamt einni cabotegravir töflu (30 mg) á dag í a.m.k. 4 vikur. Þátttakendum sem var slembiraðað til að fá mánaðarlegar inndælingar af rilpivirini (mánuður 1: 900 mg inndæling, mánuður 2 og áfram: 600 mg inndæling) og af cabotegraviri (mánuður 1: 600 mg inndæling, mánuður 2 og áfram: 400 mg inndælingar gefnar) fengu meðferð í 44 vikur til viðbótar. Þátttakendum sem var slembiraðað til að fá rilpivirin inndælingu á 2 mánaða fresti (900 mg inndælingu í mánuði 1, 2, 4 og á 2 mánaða fresti eftir það) og cabotegravir inndælingu (600 mg inndælingu í mánuði 1, 2, 4 og á 2 mánaða fresti eftir það) fengu meðferð í 44 vikur til viðbótar. Fyrir slembiröðun fengu 63% þátttakenda rilpivirin ásamt cabotegraviri í 0 vikur, 13% í 1 til 24 vikur og 24% í > 24 vikur.

Við upphaf var miðgildisaldur þátttakenda 42 ár, 27% voru konur, 27% voru af öðrum kynþætti en hvítum, 4% var $\geq$ 65 ára og 6% voru með CD4+ frumumagn minna en 350 frumur í mm³. Þessi sérkenni voru svipuð hjá meðferðarhópnum.

Aðalendapunktur í ATLAS-2M var hlutfall þátttakenda með HIV-1 RNA $\geq$ 50 eintök/ml í plasma í viku 48 (yfirlitsalgrím (snapshot) fyrir ITT-E þýðið).

Í ATLAS-2M var rilpivirin ásamt cabotegraviri sem gefið var á 2 mánaða fresti ekki síðra (non-inferior) cabotegraviri og rilpivirini sem gefið var mánaðarlega hvað varðar hlutfall þátttakenda með HIV-1 RNA $\geq$ 50 eintök/ml í plasma (1,7% og 1,0%) í viku 48. Aðlagður meðferðarmismunur á milli cabotegravirs ásamt rilpivirini sem gefið var á 2 mánaða fresti og mánaðarlega (0,8; 95% CI: -0,6; 2,2) uppfyllti viðmið um að vera ekki síðra (efri mörk 95% CI undir 4%).

Tafla 10 Veirufraeðilegar niðurstöður slembiraðaðrar meðferðar í ATLAS-2M eftir 48 vikur (yfirlitsgreining (snapshot))

	Skömmtn á 2 mánaða fresti	Mánaðarleg skömmtn
	N = 522 (%)	N = 523 (%)
HIV-1 RNA $\geq$ 50 eintök/ml[†]	9 (1,7)	5 (1,0)
Meðferðarmismunur % (95% CI)*	0,8 (-0,6; 2,2)	
HIV-1 RNA < 50 eintök/ml	492 (94,3)	489 (93,5)
Meðferðarmismunur % (95% CI)*	0,8 (-2,1; 3,7)	
Engar veirufraeðilegar upplýsingar við tímamörk í viku 48	21 (4,0)	29 (5,5)
Ástæður:		
Hætti í rannsókn vegna aukaverkunar eða dauðsfalls	9 (1,7)	13 (2,5)
Hætti í rannsókn af öðrum ástæðum	12 (2,3)	16 (3,1)
Í rannsókninni en upplýsingar vantar við tímamörk	0	0

* Aðlagð fyrir lagskiptingu í upphafi.

[†] Tekur einnig til þátttakenda sem hættu vegna verkunarskorts, hættu meðan þeir voru ekki bældir.

N=Fjöldi þátttakenda í hverjum meðferðarhópi, CI=öryggisbil, CAR=yfirstandandi andretróveirumeðferð.

Tafla 11 Hlutfall þátttakenda með HIV-1 RNA $\geq$ 50 eintök/ml í ATLAS-2M í viku 48 eftir lykilupphafspáttum (yfirlitsniðurstöður (snapshot)).

Upphafspættir		Fjöldi HIV-1 RNA $\geq$ 50 eintök/ml/ Fjöldi metinna (%)	
		Skömmtn á 2 mánaða fresti	Mánaðarleg skömmtn
CD4+ frumutalning við upphaf (frumur/mm³)	< 350	1/35 (2,9)	1/27 (3,7)
	350 til < 500	1/96 (1,0)	0/89
	$\geq$ 500	7/391 (1,8)	4/407 (1,0)
Kyn	Karlar	4/385 (1,0)	5/380 (1,3)
	Konur	5/137 (3,5)	0/143
Kynþáttur	Hvítir	5/370 (1,4)	5/393 (1,3)
	Ekki hvítir	4/152 (2,6)	0/130
	Svartir/afrískir amerískir	4/101 (4,0)	0/90
	Ekki svartir/afrískir amerískir	5/421 (1,2)	5/421 (1,2)
BMI	< 30 kg/m ²	3/409 (0,7)	3/425 (0,7)
	$\geq$ 30 kg/m ²	6/113 (5,3)	2/98 (2,0)
Aldur (ár)	< 35	4/137 (2,9)	1/145 (0,7)
	35 til < 50	3/242 (1,2)	2/239 (0,8)
	$\geq$ 50	2/143 (1,4)	2/139 (1,4)
Fyrri útsetning fyrir CAB/RPV	Engin	5/327 (1,5)	5/327 (1,5)
	1-24 vikur	3/69 (4,3)	0/68
	> 24 vikur	1/126 (0,8)	0/128

BMI=líkamsþyngdarstuðull, CAB=cabotegravir, RPV=rilpivirin

Í ATLAS-2M rannsókninni hafði meðferðarmismunur varðandi aðalendapunkt fyrir öll upphafssérkenni (CD4+ eartilfrumnatalning, kyn, kynþáttur, BMI, aldur og fyrri útsetning fyrir cabotegraviri/rilpivirini) ekki klíniska þýðingu.

Verkunarniðurstöður í viku 96 eru í samræmi við niðurstöður fyrir aðalendapunkt í viku 48. Inndælingar með rilpivirini ásamt cabotegraviri sem gefið er á 2 mánaða fresti er ekki síðra en rilpivirin og cabotegravir sem gefið er mánaðarlega. Hlutfall þátttakenda með HIV-1 RNA ≥ 50 eintök/ml í plasma í viku 96 var 2,1% hjá þeim sem fengu rilpivirini ásamt cabotegraviri á 2 mánaða fresti ($n = 522$) og 1,1% hjá þeim sem fengu rilpivirini ásamt cabotegraviri mánaðarlega ($n = 523$) (aðlagður meðferðarmunur á milli rilpivirins ásamt cabotegraviri sem gefið var á 2 mánaða fresti og mánaðarlega [1,0; 95% CI: -0,6; 2,5]). Hlutfall þátttakenda með HIV-1 RNA < 50 eintök/ml í plasma í viku 96 var 91% hjá þeim sem fengu rilpivirini ásamt cabotegraviri á 2 mánaða fresti og 90,2% hjá þeim sem fengu rilpivirini ásamt cabotegraviri mánaðarlega (aðlagður meðferðarmunur á milli rilpivirins ásamt cabotegraviri sem gefið var á 2 mánaða fresti og mánaðarlega [0,8; 95% CI: -2,8; 4,3]).

Verkunarniðurstöður í viku 152 eru í samræmi við niðurstöður fyrir aðalendapunkt í viku 48 og viku 96. Inndælingar með rilpivirini ásamt cabotegraviri sem gefið er á 2 mánaða fresti er ekki síðra en rilpivirin og cabotegravir sem gefið er mánaðarlega. Í greiningu samkvæmt meðferðaráætlun var hlutfall þátttakenda í viku 152 með HIV-1 RNA ≥ 50 eintök/ml í plasma 2,7% hjá þeim sem fengu rilpivirini ásamt cabotegraviri á 2 mánaða fresti ($n = 522$) og 1,0% hjá þeim sem fengu rilpivirini ásamt cabotegraviri mánaðarlega ($n = 523$) (aðlagður meðferðarmunur á milli rilpivirins ásamt cabotegraviri sem gefið var á 2 mánaða fresti og mánaðarlega [1,7; 95% CI: 0,1; 3,3]). Í greiningu samkvæmt meðferðaráætlun var hlutfall þátttakenda í viku 152 sem var með HIV-1 RNA < 50 eintök/ml í plasma 87% hjá þeim sem fengu rilpivirini ásamt cabotegraviri á 2 mánaða fresti og 86% hjá þeim sem fengu rilpivirini ásamt cabotegraviri mánaðarlega (aðlagður meðferðarmunur á milli rilpivirins ásamt cabotegraviri sem gefið var á 2 mánaða fresti og mánaðarlega [1,5; 95% CI: -2,6; 5,6]).

Eftiragreiningar

Í fjölbreytugreiningum á samanteknum 3. stigs rannsóknum (ATLAS í 96 vikur, FLAIR í 124 vikur, ATLAS-2M í 152 vikur) voru áhrif ýmissa þátta á hættu á staðfestum veirufræðilegum bresti (CVF) rannsökuð. Í upphafsþáttgreiningunni voru sérkenni veira og þátttakenda við upphaf rannsökuð auk skammtaáætlunar. Fjölbreytugreiningin var framkvæmd með upphafsþáttunum og innihélt áætlaða plasmabætti lyfs eftir upphaf við CVF með því að nota aðhvarfslíkan með vali á breytu. Eftir alls 4.291 persónuár var óleiðrétt nýgengihlutfall CVF 0,54 á hver 100 persónuár. Tilkynnt var um 23 CVF (1,4% af 1.651 einstaklingi í þessum rannsóknum).

Upphafspáttgreiningin sýndi fram á að stökkbreytingar tengdar rilpivirin ónæmi (nýgengi-hlutfall = 21,65; $p < 0,0001$), HIV-1 undirtegund A6/A1 (nýgengihlutfall = 12,87; $p < 0,0001$) og líkamsþyngdarstuðull (nýgengihlutfall = aukning sem nemur 1,09 á hverja 1 einingu, $p = 0,04$; nýgengihlutfall = 3,97 af ≥ 30 kg/m², $p = 0,01$) tengdust CVF. Aðrar breytur þ.m.t. skömmtun einu sinni í mánuði eða á tveggja mánaða fresti, kvenkyn eða stökkbreytingar tengdar CAB/INI ónæmi höfðu engin marktæk tengsl við CVF. Samsetning minnst tveggja eftirfarandi lykilupphafsþátta tengist aukinni hættu á CVF: stökkbreytingar tengdar rilpivirin ónæmi, HIV-1 undirtegund A6/A1 eða BMI ≥ 30 kg/m² (tafla 12).

Tafla 12 Veirufræðilegar niðurstöður eftir því hvort lykilupphafsþættir voru til staðar: stökkbreytingar tengdar rilpivirin ónæmi, HIV-1 undirtegundir A6/A1¹ og BMI ≥ 30 kg/m²

Upphafspættir (fjöldi)	Veirufræðilegur árangur ²	Staðfestur veirufræðilegur brestur (CVF)(%) 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
SAMTALS (95% öryggisbil)	1.231/1.431 (86,0) (84,1%; 87,8%)	23/1.431 (1,6) ⁶ (1,0%; 2,4%)

-
- ¹ Flokkun HIV-1 undirtegunda A1 eða A6 er samkvæmt HIV gagnagrunni „Los Alamos National Library“ (júní 2020).
 - ² Samkvæmt FDA Snapshot algrím fyrir RNA < 50 eintök/ml í viku 48 fyrir ATLAS, í viku 124 fyrir FLAIR, í viku 152 fyrir ATLAS-2M.
 - ³ Skilgreint sem tvær mælingar HIV RNA ≥ 200 eintök/ml í röð.
 - ⁴ Jákvætt forspárgildi (PPV) < 1%; neikvætt forspárgildi (NPV) 98,5%; næmi 34,8%; sértæki 71,9%.
 - ⁵ Jákvætt forspárgildi 19,3%; neikvætt forspárgildi 99,1%; næmi 47,8%; sértæki 96,7%.
 - ⁶ Gagnamengi greiningar með öllum skýribreytum sem eru til staðar fyrir upphafspætti (hjá alls 1.651 einstaklingi).

Hjá sjúklingum með minnst tvo þessara áhættuþátta var hlutfall þeirra sem voru með CVF hærra en hjá sjúklingum með engan eða einn áhættuþátt, þar sem CVF kom fram hjá 6/24 sjúklingum [25,0%; 95% CI (9,8%; 46,7%)] sem fengu lyfjagjöf á 2 mánaða fresti og 5/33 sjúklingum [15,2%; 95% CI (5,1%; 31,9%)] sem fengu lyfjagjöf mánaðarlega.

Millimeðferð með annarri andretróveirumeðferð til inntöku

Í afturskyggnri greiningu á samanteknum upplýsingum úr 3 klínískum rannsóknum (FLAIR, ATLAS-2M og LATTE-2/rannsókn 200056) fengu 29 þátttakendur millimeðferð (*bridging*) með andretróveirumeðferð til inntöku aðra en rilpivirin ásamt cabotegraviri (annars konar millimeðferð til inntöku) í að miðgildi 59 daga (25. og 75. hundraðshlutamark 53-135) á meðan þeir fengu meðferð með rilpivirini ásamt langverkandi cabotegravir stungulyfi í vöðva. Miðgildi aldurs þátttakenda var 32 ár, 14% voru konur, 31% voru af öðrum kynþætti en hvítum, 97% fengu meðferð byggða á integrasahemli (INI) sem annars konar millimeðferð til inntöku, 41% fengu NNRTI sem hluta af annars konar millimeðferð til inntöku (þ.m.t. með rilpivirini í 11/12 tilfellum) og 62% fengu NRTI. Þrír þátttakendur hættu í rannsóknunum meðan á millimeðferð til inntöku stóð eða stuttu eftir millimeðferðina af öðrum ástæðum en öryggistengdum. Veirufræðileg bæling (plasma HIV-1 RNA <50 eintök/ml) viðhélst hjá meirihluta ($\geq 96\%$) þátttakenda. Engin tilfelli CVF (staðfest plasma HIV-1 RNA ≥ 200 eintök/ml) komu fram meðan á annars konar millimeðferð til inntöku stóð og á tímabilinu eftir annars konar millimeðferð til inntöku (allt að 2 rilpivirin ásamt cabotegravir stungulyfi í kjölfar millimeðferðar til inntöku).

Börn

Öryggi, aðgengileiki, þol og lyfjahlvörf rilpivirins ásamt cabotegraviri var metið í yfirstandandi 1./2. stígs fjölsetra, opinni rannsókn án samanburðar MOCHA (IMPAACT 2017).

Í hópi 2 í rannsókninni hættu 144 veirufræðilega bældir unglingar í CART forrannsókninni og fengu eina 25 mg rilpivirin töflu og eina 30 mg cabotegravir töflu daglega í minnst 4 vikur og síðan rilpivirin með inndælingu í vöðva á 2 mánaða fresti (mánuð 1 og 2: 900 mg inndæling, og síðan 900 mg inndæling á 2 mánaða fresti) og cabotegravir með inndælingu í vöðva (mánuð 1 og 2: 600 mg inndæling, og síðan 600 mg inndæling á 2 mánaða fresti).

Við upphaf var miðgildi aldurs hjá þátttakendum 15,0 ár, miðgildi þyngdar var 48,5 kg (á bilinu: 35,2, 100,9), miðgildi BMI var 19,5 kg/m² (á bilinu: 16,0; 34,3), 51,4% voru konur, 98,6% voru ekki hvítir og 4 þátttakendur voru með CD4⁺ frumumagn minna en 350 frumur í mm³.

Undirmarkmið var veiruhemjandi virkni sem var metin hjá 139 af þeim 144 þátttakendum (96,5% [yfirlitsalgrím (*snapshot*)]) sem voru áfram veirufræðilega bældir (HIV-1 RNA gildi í plasma <50 eintök/ml) í viku 24.

Lyfjastofnun Evrópu hefur frestað kröfu um að lagðar séu fram niðurstöður úr rannsóknum á rilpivirin stungulyfi hjá einum eða fleiri undirhópum barna við meðferð HIV-1 sýkingar (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

5.2 Lyfjahlvörf

Lyfjahlvörf rilpivirins hjá þýði hafa verið metin hjá heilbrigðum einstaklingum og fullorðnum með HIV-1 sýkingu.

Tafla 13 Lyfjahvarfabreytur eftir inntöku rilpivirins einu sinni á dag og eftir upphafs- og mánaðarlegar inndælingar eða á 2 mánaða fresti með rilpivirini í vöðva hjá fullorðnum

Skömmtunarfasi	Skammtar	Margfeldismeðaltal (5.; 95. hundraðshlutamark)		
		AUC _(0-tau) ^b (ng•klst./ml)	C _{max} (ng/ml)	C _{tau} ^b (ng/ml)
Innleiðing með lyfjum til inntöku	25 mg til inntöku einu sinni á dag	2 083 (1 125; 3 748)	116 (49; 244)	79 (32; 177)
Upphafs-inndæling ^{a,d}	900 mg i.m. upphafsskammtur	44 842 (21 712; 87 575)	144 (94; 221)	42 (22; 79)
Inndæling mánaðarlega ^{a,e}	600 mg i.m. mánaðarlega	68 324 (39 042; 118 111)	121 (68; 210)	86 (50; 147)
Inndæling á 2 mánaða fresti ^{a,e}	900 mg i.m. á 2 mánaða fresti	132 450 (76 638; 221 783)	138 (81; 228)	69 (38; 119)

^a Byggt á einstaklingsbundnu eftirá mati frá þýðislyfjahvarfalíkani i.m. (samanteknar upplýsingar úr FLAIR, ATLAS og ATLAS-2M).

^b tau er skömmtunarbíll: 24 klst. fyrir inntöku; 1 eða 2 mánuðir fyrir mánaðarlegar i.m. inndælingar eða i.m. inndælingar á 2 mánaða fresti.

^c Fyrir rilpivirin til inntöku sýnir C_{tau} samanteknar upplýsingar sem komu fram í FLAIR, ATLAS og ATLAS-2M, AUC_(0-tau) og C_{max} sýna lyfjahvarfaupplýsingar frá 3. stigs rannsóknnum á rilpivirini til inntöku.

^d Þegar það var gefið með innleiðingu með lyfjum til inntöku endurspegladi C_{max} fyrir upphafsinnndælingu aðallega skammt til inntöku því upphafsinnndæling var gefin sama dag og síðasti skammtur til inntöku. Þegar það var gefið án innleiðingar með lyfjum til inntöku (beint á inndælingar, n = 110) var margfeldismeðaltal (5.; 95. hundraðshlutamark) C_{max} (1 viku eftir upphafsinnndælingu) 68 ng/ml (28; 220) og C_{tau} 49 ng/ml (18; 138) fyrir rilpivirin.

^e Upplýsingar í viku 48.

Frásög

Rilpivirin stungulyf með forðaverkun sýnir lyfjahvörf sem takmarkast af hraða frásogs (þ.e. flip-flop lyfjahvörf) af völdum hægs frásogs úr þjóvöðva í blóðrás sem leiðir til viðvarandi plasmabéttni rilpivirins.

Eftir stakan skammt í vöðva má greina plasmabéttni rilpivirins á fyrsta degi sem fer stigvaxandi og nær hámarksplasmabéttni eftir 3-4 daga að miðgildi. Rilpivirin hefur greinst í plasma í allt að 52 vikur eða lengur eftir gjöf staks skammts af rilpivirini. Eftir mánaðarlegar inndælingar eða á 2 mánaða fresti í eitt ár hefur u.þ.b. 80% af útsetningu fyrir rilpivirini við jafnvægi verið náð.

Útsetning fyrir rilpivirini í plasma eykst í réttu hlutfalli eða aðeins minna en í réttu hlutfalli við skammta eftir stakan skammt eða endurtekna skammta í vöðva á skammtabilinu 300 til 1 200 mg.

Dreifing

In vitro er rilpivirin u.þ.b. 99,7% bundið plasmapróteinum, aðallega albúminí. Samkvæmt greiningu á lyfjahvörfum var dæmigert dreifingarrúmmál miðhólfs (central compartment) (V_c/F) fyrir rilpivirin eftir gjöf í vöðva talið vera 132 l, sem endurspeglar miðlungsmikla dreifingu til útlægra vefja.

Rilpivirin er í heila- og mænuvökva. Hjá einstaklingum með HIV-1 sýkingu sem fá meðferð með rilpivirin stungulyfi ásamt cabotegravir stungulyfi var miðgildi hlutfalls þéttni rilpivirins í heila- og mænuvökva á móti plasma (n = 16) 1,07% til 1,32% (bil: ómælanlegt til 1,69%). Í samræmi við meðferðarþéttu rilpivirins í heila- og mænuvökva var HIV-1 RNA (n = 16) í heila- og mænuvökva < 50 eintök/ml hjá 100% og < 2 eintök/ml hjá 15/16 (94%) einstaklinga. Við sömu tímamörk var HIV-1 RNA (n = 18) í plasma < 50 eintök/ml hjá 100% og < 2 eintök/ml hjá 12/18 (66,7%) einstaklinga.

Umbrot

In vitro tilraunir benda til þess að rilpivirin umbroti fyrst og fremst með oxun, fyrir tilstilli cýtókróm P450 (CYP) 3A kerfisins.

Brotthvarf

Meðalhelmingunartími rilpivirins eftir gjöf rilpivirins er háður hraðatakmarkandi frásogi og er talinn vera 13-28 vikur.

Plasmaúthreinsun rilpivirins (CL/F) var áætluð 5,08 l/klst.

Eftir inntöku staks skammts af ¹⁴C-rilpivirini, fannst að meðaltali 85% af geislavirkni í hægðum og 6,1% í þvagi. Í hægðum fannst u.þ.b. 25% af gefnum rilpivirin skammti á óbreyttu formi. Einungis vottur af rilpivirini á óbreyttu formi (< 1% af skammti) fannst í þvagi.

Sérstakir sjúklingahópar

Kyn

Enginn klínískt mikilvægur munur á útsetningu fyrir rilpivirini hefur komið fram eftir inndælingu í vöðva hjá körlum og konum.

Kynþáttur

Engin klínískt mikilvæg áhrif m.t.t. kynþáttar hafa komið fram á útsetningu fyrir rilpivirini eftir inndælingu í vöðva.

Líkamsþyngdarstuðull (BMI)

Engin klínískt mikilvæg áhrif m.t.t. líkamsþyngdarstuðuls hafa komið fram á útsetningu fyrir rilpivirini eftir inndælingu í vöðva.

Aldraðir

Engin klínískt mikilvæg áhrif vegna aldurs hafa komið fram á útsetningu fyrir rilpivirini eftir inndælingu í vöðva. Upplýsingar um lyfjahvörf rilpivirins hjá einstaklingum > 65 ára eru takmarkaðar.

Skert nýrnastarfsemi

Lyfjahvörf rilpivirins hafa ekki verið rannsökuð hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi. Brotthvarf rilpivirins um nýru er hverfandi. Ekki er þörf á skammtaaðlögun hjá sjúklingum með vægt eða meðalskerta nýrnastarfsemi. Gæta skal varúðar við notkun rilpivirins hjá sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi eða nýrnasjúkdóm á lokastigi, þar sem plasmabéttni getur aukist vegna breytinga á frásogi, dreifingu og/eða umbrotum, sem afleiðing af vanstarfsemi nýrna. Hjá sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi eða nýrnasjúkdóm á lokastigi, ætti aðeins að veita samhliða meðferð með rilpiviriniog öflugum CYP3A hemli ef ávinningur vegur þyngra en áhættan. Þar sem rilpivirin er mikið plasmabundið er ólíklegt að blóð- eða kviðskilun fjarlægji það svo nokkru nemi (sjá kafla 4.2).

Skert lifrastarfsemi

Rilpivirin umbrotnar og útskilst aðallega í lifur. Í rannsókn þar sem gerður var samanburður á 8 sjúklingum með vægt skerta lifrastarfsemi (Child-Pugh flokkur A) við 8 paraða einstaklinga, og 8 sjúklinga með meðalskerta lifrastarfsemi (Child-Pugh flokkur B) við 8 paraða einstaklinga var útsetning fyrir fjölskammta rilpivirini 47% meiri hjá sjúklingum með vægt skerta lifrastarfsemi og 5% meiri hjá sjúklingum með meðalskerta lifrastarfsemi. Samt sem áður er ekki hægt að útiloka að útsetningin fyrir lyfjafræðilega virku, óbundnu rilpivirini sé marktækt hækkuð hjá sjúklingum með meðalskerta lifrastarfsemi. Ekki er lagt til að skammtar séu aðlagðir en gæta skal varúðar hjá sjúklingum með meðalskerta lifrastarfsemi. Rilpivirin hefur ekki verið rannsakað hjá sjúklingum með verulega skerta lifrastarfsemi (Child-Pugh flokkur C). Þess vegna er ekki mælt með notkun rilpivirins hjá sjúklingum með verulega skerta lifrastarfsemi (sjá kafla 4.2).

Sjúklingar sem einnig eru með lifrabólgu B/C veirusýkingu

Greining á lyfjahvörfum benti til þess að samhliða lifrabólgu B og/eða C veirusýking hafi engin áhrif sem skipta máli klínískt á útsetningu fyrir rilpivirini eftir inntöku rilpivirins.

Börn

Lyfjahlvörf rílpívirins hjá börnum yngri en 12 ára og unglingum sem vega minna en 35 kg hafa ekki verið staðfest með rílpívirini.

Unglingar

Þýðisgreining á lyfjahlvörfum sýndi ekki fram á klínískan mun á útsetningu hjá þátttakendum á unglingsaldri (a.m.k. 12 ára og sem vega 35 kg eða meira) og HIV-1 sýktum og ósýktum fullorðnum þátttakendum. Þess vegna er ekki þörf á skammtaaðlögun hjá unglingum sem vega ≥ 35 kg.

Tafla 14 Lyfjahlvarfabreytur eftir inntöku rílpívirins einu sinni á dag og eftir upphafs- og mánaðarlegar inndælingar eða á 2 mánaða fresti með rílpívirini í vöðva hjá unglingum (12 ára og yngri en 18 ára sem vega ≥ 35 kg)

Þýði	Skömmtunarfasi	Skammtar	Margfeldismeðaltal (5.; 95. hundraðshlutamark)		
			AUC _(0-tau) ^b (ng•klst./ml)	C _{max} (ng/ml)	C _{tau} ^b (ng/ml)
Unglingar	Innleiðing með lyfjum til inntöku ^c	25 mg til inntöku einu sinni á dag	2.389 (1.259; 4.414)	144 (81; 234)	76 (28; 184)
	Upphafs-inndæling ^{a,d}	900 mg i.m. Upphafs-skammtur	35.259 (20.301; 3.047)	135 (86; 211)	37 (22; 59)
	Inndæling mánaðarlega ^{a,e}	600 mg i.m. mánaðarlega	84.280 (49.444; 156.987)	146 (85; 269)	109 (65; 202)
	Inndæling á 2 mánaða fresti ^{a,f}	900 mg i.m. á 2 mánaða fresti	110.686 (78.480; 151.744)	108 (68; 164)	62 (45; 88)

^a Byggt á einstaklingsbundnu eftirá mati frá þýðislyfjahlvarfalíkani i.m (MOCHA, IMPAACT 2017).

^b tau er skömmtunarbíll: 24 klst. fyrir inntöku; 1 eða 2 mánuðir fyrir mánaðarlegar i.m. inndælingar eða i.m. inndælingar á 2 mánaða fresti.

^c Gildi lyfjahlvarfabreyta fyrir innleiðingu með lyfjum til inntöku gefa til kynna jafnvægi.

^d Þegar það var gefið með innleiðingu með lyfjum til inntöku endurspegladi C_{max} fyrir upphafsinnndælingu aðallega skammt til inntöku því upphafsinnndæling var gefin sama dag og síðasti skammtur til inntöku; AUC_{tau} og C_{tau} gildi í viku 4 endurspegla hins vegar upphafsinnndælingu.

^e Mánaðarleg inndæling: 11. langverkandi inndæling í vöðva með rílpívirini (40-44 vikum eftir upphafsinnndælingu).

^f Inndæling á 2 mánaða fresti: 6. langverkandi inndæling í vöðva með rílpívirini (36-44 vikum eftir upphafsinnndælingu).

5.3 Forklínískar upplýsingar

Allar rannsóknir voru gerðar með rílpívirini til inntöku fyrir utan rannsóknir á staðbundnu þoli með rílpívirin stungulyfi.

Eiturverkanir eftir endurtekna skammta

Eiturverkanir á lifur ásamt örvun lifrarendsíma kom fram hjá nagdýrum. Hjá hundum komu fram áhrif sem líktust áhrifum gallteppu.

Rannsóknir á eiturverkunum á æxlun

Dýrarannsóknir hafa ekki bent til þýðingarmikilla eiturverkana á fósturvísa eða fóstur eða áhrif á æxlun. Engin vanskapandi áhrif komu fram hjá rottum og kaninum. Útsetning hjá fósturvísu/fóstrum við þéttu þar sem ekki komu fram aukaverkanir (No Observed Adverse Effects Levels, NOAELs) var ≥ 12 sinnum meiri hjá hjá rottum og ≥ 57 sinnum meiri hjá kaninum en útsetning hjá mönnum við ráðlagðan 25 mg skammt einu sinni á dag hjá sjúklingum með HIV-1 sýkingu eða 600 mg eða 900 mg skammt sem inndæling í vöðva af rílpívirin stungulyfi, forðadreifu.

Krabbameinsvaldandi og stökkbreytandi áhrif

Rilpivirin til inntöku var metið með tilliti til mögulegra krabbameinsvaldandi áhrifa með inndælingu í maga (oral gavage) hjá músum og rottum í allt að 104 vikur. Við minnstu skammta í rannsóknum á krabbameinsvaldandi áhrifum var altæk útsetning (samkvæmt AUC) fyrir rilpivirini ≥ 17 sinnum meiri (mýs) og ≥ 2 sinnum meiri (rottur) miðað við útsetningu hjá mönnum við ráðlagðan 25 mg skammt einu sinni á dag hjá sjúklingum með HIV-1 sýkingu eða 600 mg skammtur sem inndæling í vöðva af rilpivirin stungulyfi, forðadreifu. Hjá rottum komu ekki fram lyfjatengd æxli. Lifrarfrumuæxli komu bæði fram hjá karl- og kvenkyns músum við notkun rilpivirins. Þessar niðurstöður varðandi lifrarfrumur gætu verið sértækar fyrir nagdýr.

Rilpivirin var neikvætt með eða án efnaskiptavirkjunarkerfis í *in vitro* Ames afturhvarfs stökkbreytingarannsókn og *in vitro* rannsókn á litningasundrandi áhrifum í eitilæxlum úr músum. Rilpivirin olli ekki litningaskemmdum í *in vivo* örkjarnarannsókn í músum.

Staðbundið þol fyrir rilpivirini

Eftir langtíma endurtekna gjöf rilpivirins í vöðva hjá hundum og dvergsvinum kom lítilsháttar tímabundinn (þ.e. 1-4 dagar hjá dvergsvinum) roði fram og hvítar útfellingar sáust á stungustað við krufningu, ásamt þrota og mislitun dreneitla. Smásjárskoðun sýndi stórátfrumuiferð og eósínófil útfellingar á stungustað. Svörun við stórátfrumuiferð sást einnig í dreneitlum/svæðiseitlum. Þessar niðurstöður voru taldar vera viðbrögð við útfellingarefninu frekar en birtingarmynd staðbundinnar ertingar.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

poloxamer 338
sítrónusýru einhýdrat (E330)
glúkósa einhýdrat
natríumtvíhýdrógenfosfat einhýdrat
natríumhýdroxíð (E524) (til að stilla pH og tryggja jafnþrýstni)
vatn fyrir stungulyf

6.2 Ósamrýmanleiki

Ekki má blanda þessu lyfi saman við önnur lyf eða þynningarefni.

6.3 Geymslupól

3 ár.

Sýnt hefur verið fram á efnafræðilegan og eðlisfræðilegan stöðugleika til notkunar í 6 klst. við 25 °C.

Þegar dreifan hefur verið dregin upp í sprautuna skal gefa stungulyfið eins fljótt og mögulegt er en má vera í sprautunni í allt að 2 klst. Ef lengri tími en 2 klst. líður skal farga lyfinu, sprautunni og nálinni.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið í kæli (2 °C – 8 °C).
Má ekki frjósa.

Fyrir lyfjagjöf skal hettuglasið ná stofuhita (ekki hærra en 25 °C). Hettuglasið má vera við stofuhita í öskjunni í allt að 6 klst, ekki má setja það aftur í kælinn. Ef lyfið hefur ekki verið notað innan 6 klst. skal farga hettuglasinu (sjá kafla 6.3).

6.5 Gerð íláts og innihald

Glerhettuglas af gerð I.

600 mg pakkning

Hver pakkning inniheldur eitt 4 ml glært hettuglas úr gleri, með bútýlgúmmítappa og álinnsigli með smelluloki úr plasti, 1 sprautu (0,2 ml kvörðun), 1 millistykki fyrir hettuglas og 1 stungunál (23G, 1½").

900 mg pakkning

Hver pakkning inniheldur eitt 4 ml glært hettuglas úr gleri, með bútýlgúmmítappa og álinnsigli með smelluloki úr plasti, 1 sprautu (0,2 ml kvörðun), 1 millistykki fyrir hettuglas og 1 stungunál (23G, 1½").

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

Ítarlegar leiðbeiningar um notkun og meðhöndlun REKAMBYs eru gefnar í fylgiseðlinum (sjá notkunarleiðbeiningar).

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

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

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 17. desember 2020.

Nýasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis:

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <https://www.ema.europa.eu>.

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR
LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG
NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG
VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgía

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Ávísun lyfsins er háð sérstökum skilyrðum og sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

• Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

• Áætlun um áhættustjórnun

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.

• Skylda til aðgerða eftir útgáfu markaðsleyfis

Markaðsleyfishafi skal ljúka eftirfarandi innan tilgreindra tímamarka:

Lýsing	Tímamörk
Markaðsleyfishafi mun framkvæma framskyggna ferilrannsókn (COMBINE-2 rannsókn) til að safna gögnum frá sjúklingum í þeim tilgangi að meta klíniska verkun, meðferðarhældni, endingu og stöðvun eftir að langvirk cabotegravir og rilpivirin meðferðaráætlun hefur verið hafin. Í rannsókninni verður einnig fylgst með ónæmi og svörun við síðari andretróveirumeðferðir hjá sjúklingum sem skiptu úr langvirkri cabotegravir og rilpivirin meðferð yfir í aðra meðferð. Markaðsleyfishafi mun skila inn bráðabirgða rannsóknarniðurstöðum árlega og lokaniðurstöðum rannsóknarinnar í september 2026.	September 2026

Markaðsleyfishafi mun framkvæma fimm ára áhorfsrannsókn á notkun lyfsins (Drug Utilisation Study) í raunheimi. Þessi ferilrannsókn án íhlutunar mun hafa það að markmiði að skilja betur sjúklingapýðið sem fær langvirka cabotegravir inndælingu og/eða meðferðir sem innihalda rilpivirin langvirka inndælingu í hefðbundnu klínísku verklagi. Rannsóknin mun meta notkunarmynstur, meðferðarheldni og klínísku verkun eftir markaðssetningu fyrir þessar meðferðaráætlanir og fylgst verður með ónæmi meðal þeirra sem fá veirufræðilegan brest og gögn eru til um ónæmisprófanir. Markaðsleyfishafi mun skila inn bráðabirgða rannsóknarniðurstöðum árlega og lokaniðurstöðum áhorfsrannsóknarinnar á notkun lyfsins í september 2027.	September 2027
---	-----------------------

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI ASKJA – 600 mg

1. HEITI LYFS

REKAMBYS 600 mg stungulyf, forðadreifa
rilpivirin

2. VIRK(T) EFNI

Hvert hettuglas inniheldur 600 mg af rilpivirini.

3. HJÁLPAREFNI

Hjálparefni: poloxamer 338, sítrónusýru einhýdrat, glúkósa einhýdrat, natríumtvíhýdrógenfosfat einhýdrat, natríumhýdroxíð til að stilla pH og tryggja jafnþrýstni, vatn fyrir stungulyf.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stungulyf, forðadreifa

Innihald:

1 hettuglas

1 millistykki fyrir hettuglas

1 sprauta

1 stungunál

2 ml

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Til notkunar í vöðva.

Opnið hér

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið við 2°C - 8°C. Má ekki frjósa.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/20/1482/001

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI****17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á pakkingunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

**UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á UPPLÝSINGASPJALDI INNRI UMBÚÐA
(Í ÖSKJU) – 600 mg**

1. HEITI LYFS

REKAMBYS 600 mg stungulyf, forðadreifa
rilpivirin

2. VIRK(T) EFNI

3. HJÁLPAREFNI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

2 ml

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til notkunar í vöðva.

Lesið notkunarleiðbeiningarnar áður en REKAMBYS er undirbúið.

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA
ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/20/1482/001

13. LOTUNÚMER

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

HETTUGLAS – 600 mg

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

REKAMBYSS 600 mg stungulyf, forðadreifa
rilpivirin
i.m.

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

2 ml

6. ANNAD

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI ASKJA – 900 mg

1. HEITI LYFS

REKAMBYS 900 mg stungulyf, forðadreifa
rilpivirin

2. VIRK(T) EFNI

Hvert hettuglas inniheldur 900 mg af rilpivirini.

3. HJÁLPAREFNI

Hjálparefni: poloxamer 338, sítrónusýru einhýdrat, glúkósa einhýdrat, natríumtvíhýdrógenfosfat einhýdrat, natríumhýdroxíð til að stilla pH og tryggja jafnþrýstni, vatn fyrir stungulyf.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stungulyf, forðadreifa

Innihald:

1 hettuglas

1 millistykki fyrir hettuglas

1 sprauta

1 stungunál

3 ml

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Til notkunar í vöðva.

Opnið hér

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið við 2°C - 8°C. Má ekki frjósa.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/20/1482/002

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI****17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á pakkingunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

**UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á UPPLÝSINGASPJALDI INNRI UMBÚÐA
(Í ÖSKJU) – 900 mg**

1. HEITI LYFS

REKAMBYS 900 mg stungulyf, forðadreifa
rilpivirin

2. VIRK(T) EFNI

3. HJÁLPAREFNI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

3 ml

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til notkunar í vöðva.

Lesið notkunarleiðbeiningarnar áður en REKAMBYS er undirbúið.

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA
ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/20/1482/002

13. LOTUNÚMER

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

HETTUGLAS – 900 mg

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

REKAMBYSS 900 mg stungulyf, forðadreifa
rilpivirin
i.m.

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

3 ml

6. ANNAD

B. FYLGISEÐILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

REKAMBY 600 mg stungulyf, forðadreifa rilpivirin

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Allir geta hjálpað til við þetta með því að tilkynna aukaverkanir sem koma fram. Aftast í kafla 4 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um REKAMBY og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota REKAMBY
3. Hvernig REKAMBY er gefið
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á REKAMBY
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um REKAMBY og við hverju það er notað

REKAMBY inniheldur virka efnið rilpivirin. Það er í flokki lyfja sem kallast bakritahemlar sem ekki eru núkleósíð (NNRTI) og er notað við HIV sýkingu af tegund 1 (HIV-1).

REKAMBY verkar ásamt öðrum HIV lyfjum og hindrar að veiran geti búið til fleiri eintök af sjálfri sér. REKAMBY stungulyf lækna ekki HIV sýkingu heldur hjálpar til við að draga úr fjölda HIV-veira í líkamanum og heldur magninu litlu. Þetta kemur í veg fyrir skemmdir á ónæmiskerfinu og sýkingar og sjúkdóma sem tengjast alnæmi.

REKAMBY er alltaf gefið ásamt öðru HIV lyfi sem kallast cabotegravir stungulyf. Þessi lyf eru notuð saman hjá fullorðnum og unglingum (a.m.k. 12 ára og sem vega minnst 35 kg) þegar stjórn hefur þegar náðst á HIV-1 sýkingunni.

2. Áður en byrjað er að nota REKAMBY

Ekki má nota REKAMBY ef um er að ræða ofnæmi fyrir rilpivirini eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).

Ekki má nota REKAMBY ef þú notar eitthvað af eftirfarandi lyfjum þar sem það gæti haft áhrif á verkun REKAMBY eða á verkun hinna lyfjanna:

- carbamezepin, oxcarbazepin, fenobarbital, fenytoin (lyf við flogaveiki og til að koma í veg fyrir krampa)
- rifabutin, rifampicin, rifapentin (lyf við bakteríusýkingum eins og berklum)
- dexametason (barksteri sem gefinn er við ýmsum sjúkdómum t.d. bólgu og ofnæmisviðbrögðum) sem meðferðarlota, notað til inntöku eða sem stungulyf
- vörur sem innihalda jóhannesarjurt (*Hypericum perforatum*, jurtalyf við þunglyndi).

Ráðfærðu þig við lækinn um aðra möguleika ef þú notar einhver þessara lyfja.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en REKAMBYS er notað.

Segðu læknum frá ástandi þínu

Farðu yfir eftirfarandi atriði og segðu læknum frá því ef eitthvað af þeim á við um þig.

- Segðu læknum frá því ef þú hefur einhvern tímann verið með **lifrarsjúkdóm** þ.m.t. lifrabólgu B eða lifrabólgu C, eða **nýrnasjúkdóm**. Læknirinn getur athugað starfsemi lifrar eða nýrna til þess að ákveða hvort þú getir fengið REKAMBYS. Sjá „Sjaldgæfar aukaverkanir“ í kafla 4 í fylgiseðlinum varðandi vísbendingar um lifrarskemmdir.
- Segðu læknum samstundis frá því ef þú færð einhver **sýkingareinkenni** (til dæmis hita, kuldaþroll, svita). Hjá sumum sjúklingum með HIV getur bólga tengd fyrri sýkingum komið fram fljótlega eftir að meðferð við HIV hefst. Talið er að þessi einkenni komi fram vegna styrkingar á ónæmissvörun líkamans sem gerir líkamanum kleift að berjast gegn sýkingum sem voru til staðar án augljósra einkenna.
- Þú skalt einnig segja læknum strax frá því ef þú tekur eftir einkennum eins og vöðvamáttleysi máttleysi sem byrjar í höndum og fótum og færir upp að bolnum, hjartsláttarónotum, skjálfta eða ofvirkni. Þetta er vegna þess að sjálfsnæmissjúkdómar (ástand þar sem ónæmiskerfið ræðst ranglega á heilbrigðan líkamsvef) geta einnig komið fram eftir að þú byrjar að taka lyf til meðferðar á HIV sýkingunni. Sjálfsnæmissjúkdómar geta komið fram mörgum mánuðum eftir upphaf meðferðar.
- Segðu læknum frá því ef þú notar einhver lyf sem þér hefur verið sagt að geti valdið lífshættulegum óreglulegum hjartslætti (torsade de pointes).

Viðbrögð við inndælingu

Einkenni vegna viðbragða eftir inndælingu hafa komið fram innan örfárna mínútna hjá sumum einstaklingum eftir að hafa fengið rílpivirin stungulyf. Flest einkennin ganga til baka innan nokkurra mínútna frá inndælingunni. Einkenni vegna viðbragða eftir inndælingu geta meðal annars verið: öndunarerfiðleikar, magakrampi, útbrot, svitamyndun, dofi í munni, kvíðatilfinning, hitatilfinning, vöðvakrampi eða yfirliðstilfinning, breytingar á blóðþrýstingi og verkur (t.d. í baki eða fyrir brjósti). Segðu heilbrigðisstarfsmanninum frá því ef þú finnur fyrir þessum einkennum eftir inndælinguna.

Reglulegar lækisheimsóknir eru mikilvægar

Það er mikilvægt að þú mætir í skipulagðar lækisheimsóknir til að fá REKAMBYS, til að hafa stjórn á HIV sýkingunni og til að hefta versnun sjúkdómsins. Ekki missa af lækisheimsóknum, það er mjög mikilvægt til þess að meðferðin skili árangri. Ef þú kemst ekki í fyrirhugaðan tíma skaltu láta lækinn vita eins fljótt og hægt er. Ræddu við lækinn ef þú hefur í hyggju að stöðva meðferðina. Ef þú færð REKAMBYS inndælingu of seint eða ef þú hættir að fá REKAMBYS verður þú að taka önnur lyf við HIV sýkingunni til að draga úr hættu á að veiran verði ónæm þar sem magn lyfs í líkamanum verður of lítið til að meðhöndla HIV sýkinguna.

Börn

REKAMBYS er ekki ætlað börnum yngri en 12 ára eða unglingum sem vega minna en 35 kg, því það hefur ekki verið rannsakað hjá þessum sjúklingum.

Notkun annarra lyfja samhliða REKAMBYS

Látið heilbrigðisstarfsmanninn vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð. Sum lyf geta haft áhrif á magn REKAMBYS í blóði ef þú tekur þau meðan á meðferð með REKAMBYS stendur eða REKAMBYS getur haft áhrif á hversu vel önnur lyf verka.

REKAMBYS má ekki gefa samhliða sumum öðrum lyfjum (sjá "Ekki má nota REKAMBYS" í kafla 2).

Áhrif REKAMBYS eða annarra lyfja geta breyst ef þú notar REKAMBYS samtímis einhverjum eftirtalinna lyfja:

- claritromycin, erytromycin (sýklalyf)
- metadon (notað við fráhvarfseinkennum og ávanabindingu fíkniefna)

Ráðfærðu þig við lækinn um aðra möguleika ef þú notar einhver þessara lyfja.

Meðganga og brjóstagið

Segðu læknum strax frá því ef þú ert þunguð eða ef þungun er fyrirhuguð. Læknirinn íhugar kosti og áhættu fyrir þig og barnið við notkun REKAMBYSS á meðgöngu. Ræddu fyrirfram við lækinn ef þungun er fyrirhuguð þar sem ríplivirin getur verið í líkamanum í allt að 4 ár eftir síðustu inndælingu REKAMBYSS.

Ekki er mælt með brjóstagið hjá konum með HIV þar sem HIV-smit getur borist til barnsins með brjóstamjólkinni.

Ef þú ert með barn á brjósti eða íhugar brjóstagið átt þú að ræða það við lækinn eins fljótt og auðið er.

Akstur og notkun véla

Sumir sjúklingar geta fundið fyrir þreytu, sundli eða svefnhöfða meðan á meðferð með REKAMBYSS stendur. Þú skalt hvorki aka né nota vélar ef þú ert með eitthvert þessara einkenna.

REKAMBYSS inniheldur natríum

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverri 2 ml inndælingu, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

3. Hvernig REKAMBYSS er gefið

Hjúkrunarfræðingur eða læknir gefa þér REKAMBYSS með inndælingu í vöðva í rassinn (*i.m. stungulyf*).

Þú færð inndælingu **annaðhvort einu sinni í mánuði eða einu sinni á 2 mánaða fresti** ásamt öðru stungulyfi sem kallast cabotegravir. Læknirinn útskýrir hversu oft á að gefa lyfið.

Þegar þú byrjar á meðferð með REKAMBYSS er hugsanlegt að þú og læknirinn ákveðið að byrja á daglegri meðferð með einni 25 mg töflu af ríplivirini með máltíð og einni 30 mg töflu af cabotegraviri í einn mánuð áður en þú færð fyrstu inndælinguna með REKAMBYSS. Þetta er kallað **innleiðingartímabil** – töflurnar eru teknar áður en þú færð REKAMBYSS og cabotegravir inndælingar til þess að læknirinn finni út hversu vel lyfin henta þér.

Hinn valkosturinn er sá að þú og læknirinn ákveðið að hefja strax inndælingar með REKAMBYSS.

Ef þú átt að fá REKAMBYSS í hverjum mánuði er meðferðin samkvæmt eftirfarandi:

	Hvenær	
Lyf	Fyrsta inndæling	Önnur inndæling og eftir það mánaðarlega
Ríplivirin	stök 900 mg inndæling	600 mg með inndælingu mánaðarlega
Cabotegravir	stök 600 mg inndæling	400 mg með inndælingu mánaðarlega

Ef þú átt að fá REKAMBYSS á 2 mánaða fresti er meðferðin samkvæmt eftirfarandi:

	Hvenær	
Lyf	Fyrsta og önnur inndæling með eins mánaðar millibili	Þriðja inndæling og eftir það á tveggja mánaða fresti
Ríplivirin	stök 900 mg inndæling	900 mg með inndælingu á 2 mánaða fresti
Cabotegravir	stök 600 mg inndæling	600 mg með inndælingu á 2 mánaða fresti

Ef gleymist að nota REKAMBYSS stungulyf

Það er mikilvægt að þú mætir í reglulegar skipulagðar læknisheimsóknir til að fá inndælingu. Ef þú gleymir læknisheimsókn skaltu tafarlaust hafa samband við lækinn til að ákveða nýjan tíma.

Talaðu við lækinn ef þú heldur að þú getir ekki fengið REKAMBYSS inndælingu á venjulegum tíma. Læknirinn getur ráðlagt þér að taka töflur í staðinn, þar til þú getur aftur fengið REKAMBYSS inndælingu.

Ef notaður er stærri skammtur af REKAMBYSS en mælt er fyrir um

Læknir eða hjúkrunarfræðingur gefa þér lyfið svo það er ólíklegt að þú fái of mikið. Segðu læknum eða hjúkrunarfræðingnum frá ef þú hefur áhyggjur af því.

Ekki hætta að nota REKAMBYSS án samráðs við lækinn

Notaðu REKAMBYSS eins lengi og læknirinn ráðleggur það. Ekki hætta nema samkvæmt læknisráði.

Lítið magn af rilpivirini (virka innihaldsefnið í REKAMBYSS) getur verið í líkamanum í allt að 4 ár eftir að meðferð hefur verið hætt. Þegar þú hefur fengið síðustu REKAMBYSS inndælinguna hefur þetta litla magn af rilpivirini sem eftir er samt ekki nægjanleg áhrif á veiruna sem getur þá orðið ónæm. Til þess að hafa hemil á HIV-1 sýkingunni og koma í veg fyrir að veiran verði ónæm verður þú að byrja á annarri HIV meðferð á þeim tíma sem næsta REKAMBYSS inndæling var fyrirhuguð.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Greint hefur verið frá eftirfarandi aukaverkunum þegar REKAMBYSS er notað ásamt cabotegravir stungulyfi.

Mjög algengar aukaverkanir (koma fyrir hjá minnst 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- höfuðverkur
- viðbrögð á stungustað, þau eru yfirleitt væg til miðlungsmikil og verða sjaldgæfari með tímanum. Einkenni geta verið: verkur og óþægindi, þykkildi eða hnúður
- hitatilfinning/hiti, sem getur komið fram innan einnar viku frá inndælingu

Algengar aukaverkanir (koma fyrir hjá færri en 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- þunglyndi
- kvíði
- óeðlilegar draumfarir
- svefnerfiðleikar
- sundl
- ógleði
- uppköst
- magaverkir (*kviðverkir*)
- uppþemba (*vindgangur*)
- niðurgangur
- útbrot
- vöðvaverkir
- þreyta
- máttleysi
- almenn lasleikatilfinning
- þyngdaraukning
- viðbrögð á stungustað - þau eru yfirleitt væg til miðlungsmikil og verða sjaldgæfari með tímanum. Einkenni geta verið: roði, kláði, þroti, hiti eða mar (sem geta fylgt litabreytingar eða uppsöfnun blós undir húðinni)

Sjaldgæfar aukaverkanir (koma fyrir hjá færri en 1 af hverjum 100 einstaklingum)

- syfja (*svefnhöfgi*)
- vönkun meðan á inndælingu stendur eða á eftir. Þetta getur leitt til yfirliðs.
- lifrarskemmdir (einkenni geta t.d. verið gul húð og augnhvíta, lystarleysi, kláði, eymsli í maga, ljósar hægðir eða óvenjulega dökkt þvag).
- breytingar á niðurstöðum blóðrannsóknna á lifrarstarfsemi (aukning á *transamínösum*)
- aukið *bilirúbín* (efni sem myndast í lifur) í blóði
- viðbrögð á stungustað, þau eru yfirleitt væg til miðlungsmikil og verða sjaldgæfari með tímanum. Einkenni geta verið: dofi, smávægileg blæðing, ígerð (með greftri) eða húðbeðsbólga (hiti, þroti eða roði)

Aðrar aukaverkanir

- verulegur kviðverkur vegna bólgu í brisi.

Eftirfarandi aukaverkanir sem geta komið fram með rilpivirin töflum geta einnig komið fram með REKAMBYS stungulyfi:

Mjög algengar aukaverkanir (koma fyrir hjá minnst 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- aukning á kólesteróli og/eða brisamýlasa í blóði

Algengar aukaverkanir (koma fyrir hjá færri en 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- minnkuð matarlyst
- svefntruflanir
- geðdeyfð
- magaþægindi
- munnþurrkur
- lítill hvítfrumna fjöldi og/eða blóðflögufjöldi, minnkaður blóðrauði, aukin þríglýseríð og/eða lípasi í blóði

Sjaldgæfar aukaverkanir (koma fyrir hjá færri en 1 af hverjum 100 einstaklingum)

- einkenni bólgu eða sýkingar, til dæmis hiti, kuldahrollur, sviti (*ónæmisendurvirkjunarheilkenni, sjá nánar í kafla 2*)

Tilkynning aukaverkana

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint **samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá Appendix V**. Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á REKAMBYS

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Geymið í kæli (2 °C – 8 °C). Má ekki frjósa.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

REKAMBYS inniheldur

- Virka innihaldsefnið er rilpivirin. Hvert 2 ml hettuglas inniheldur 600 mg af rilpivirini.
- Hjálparefnið eru poloxamer 338, sítrónusýru einhýdrat (E330), glúkósa einhýdrat, natriúmtvíhýdrógenfosfat einhýdrat, natriúmhydroxíð (E524) til að stilla sýrustig og tryggja jafnþrýstni og vatn fyrir stungulyf.

Lýsing á útliti REKAMBYS og pakkingastærðir

Stungulyf, forðadreifa. REKAMBYS er í hettuglasi úr gleri. Pakkingin inniheldur einnig 1 sprautu, 1 millistykki fyrir hettuglas og 1 stungunál.

Markaðsleyfishafi

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

Framleiðandi

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgía

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

AM MANGION LTD
Tel: +356 2397 6000

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ
Τηλ: +357 22 207 700

Latvija

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

VIIIVHIV HEALTHCARE, UNIPessoal,
LDA
Tel: + 351 21 094 08 01
viiiv.fi.pt@viiivhealthcare.com

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <https://www.ema.europa.eu>.

Eftirfarandi upplýsingar eru eingöngu ætlaðar heilbrigðisstarfsmönnum:

REKAMBYS 2 ml stungulyf, notkunarleiðbeiningar:

Yfirlit

Tvær inndælingar þarf til að fá fullan skammt:

2 ml af cabotegraviri og 2 ml af rilpivirini.

Cabotegravir og rilpivirin eru dreifur sem ekki þurfa frekari þynningu eða blöndun. Undirbúningsskrefin eru eins fyrir bæði lyfin. Fylgið þessum leiðbeiningum vandlega við undirbúning stungulyfsins, dreifunnar til að koma í veg fyrir leka.

Cabotegravir og rilpivirin eru eingöngu til notkunar í vöðva. Bæði stungulyfin verður að gefa á mismunandi stungistaði á þjósvæði.

Athugið: Kviðlægt þjósvæði (ventrogluteal site) er ráðlagt. Ekki skiptir máli í hvaða röð lyfin eru gefin.



Upplýsingar um geymslu

- Geymið í kæli við 2 °C til 8 °C.

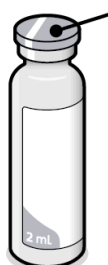
Má ekki frjósa.

Pakkningin inniheldur

- 1 hettuglas með rilpivirini
- 1 millistykki fyrir hettuglas
- 1 sprauta
- 1 stungunál (23G, 1½")

Takið mið af líkamsbyggingu sjúklingsins og notið faglegt mat til að velja viðeigandi lengd stungunálar.

Rilpivirin hettuglas

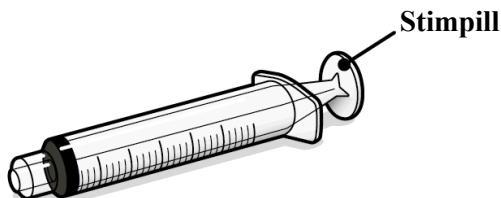


Hetta á hettuglasi (gúmmítappi undir hettu)

Millistykki fyrir hettuglas

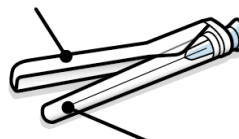


Sprauta



Stungunál

Nálarvörn



Nálarhetta

Þú þarft einnig

- Hanska, ekki sæfða
- 2 sprittþurrkur
- 2 grisjur
- Viðeigandi nálabox

+ 1 Cabotegravir 2 ml pakkingu

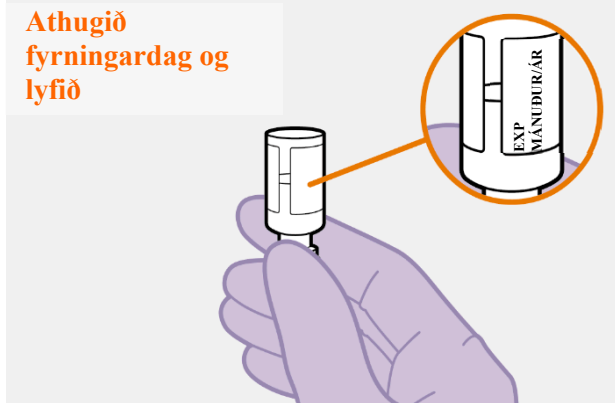


Tryggðu að þú hafir cabotegravir pakkinguna við hendina áður en þú byrjar.

Undirbúningur

1. Skoðið hettuglasið

**Athugið
fyrningardag og
lyfið**



- Gangið úr skugga um að fyrningardagsetningin sé ekki liðin.
 - Skoðið um leið hettuglösinn. Ekki skal nota lyfið ef aðskotaagnir sjást.
- Ekki nota ef fyrningardagsetningin er liðin.**

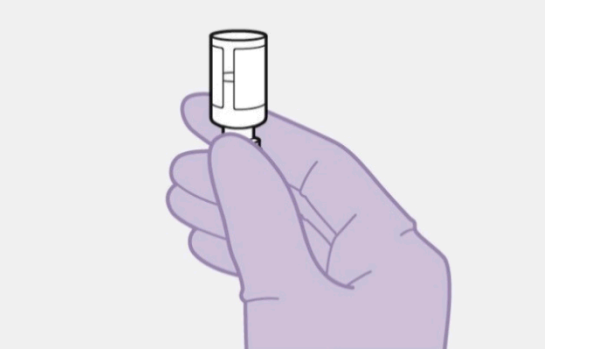
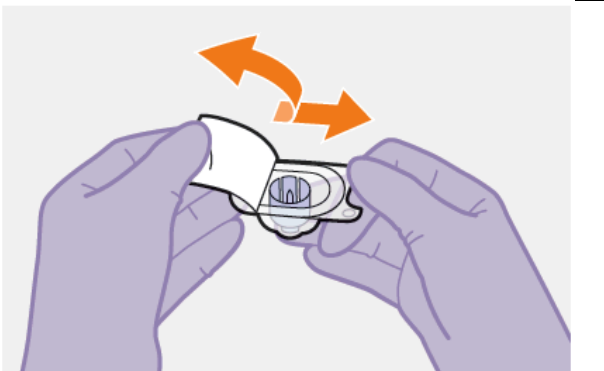
2. Bíðið í 15 mínútur

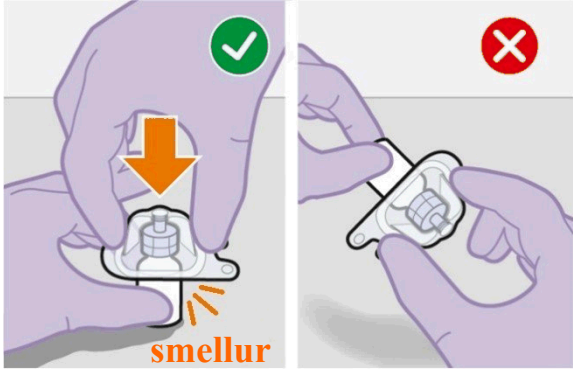
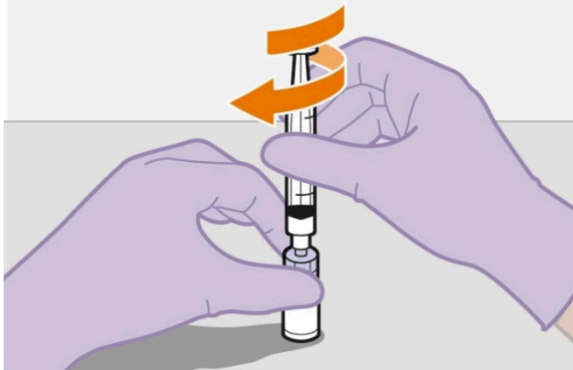


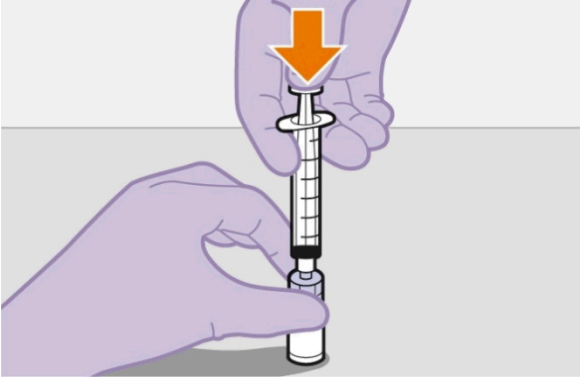
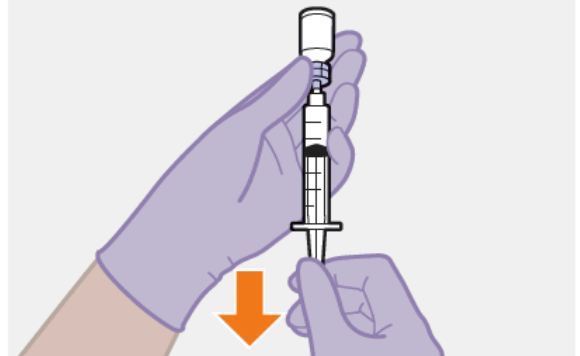
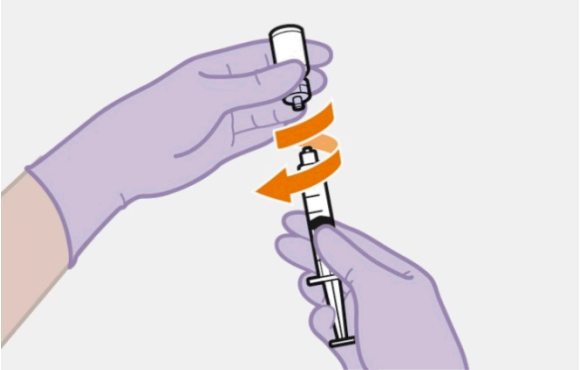
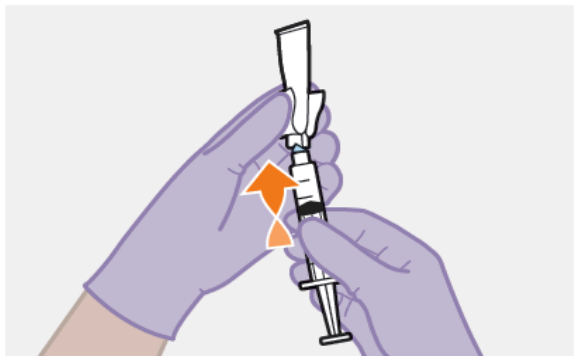
Bíðið í 15 mínútur



- Bíðið í a.m.k. 15 mínútur áður en inndælingin er gefin til að leyfa lyfinu að ná stofuhita.

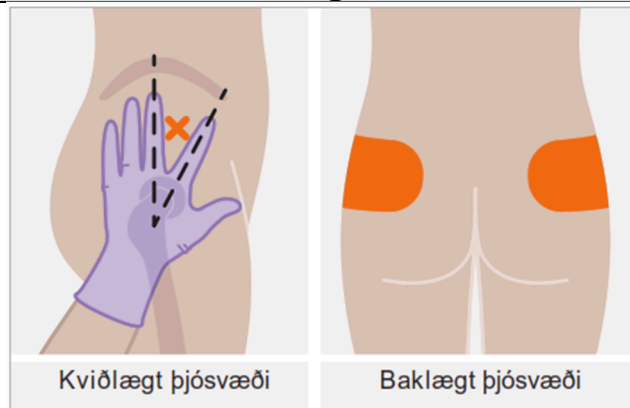
3. Hristið kröftuglega	
	Haldið hettuglasinu tryggilega og hristið kröftuglega í fullar 10 sekúndur eins og myndin sýnir.
4. Skoðið dreifuna	
	- Snúið hettuglasinu á hvolf og athugið endurblöndun dreifunnar. Hún á að vera einsleit. Hristið hettuglasið aftur ef dreifan er ekki einsleit. - Það er einnig eðlilegt að sjá litlar loftbólur. Athugið: Ekki skiptir máli í hvaða röð hettuglasið er undirbúið.
5. Fjarlægið hettuna	
	- Fjarlægið hettuna af hettuglasinu. - Strjúkið af gúmmítappanum með sprittþurrku. Ekki láta neitt snerta gúmmítappann eftir að strokið er af honum.
6. Opnið millistykki hettuglassins	
	Flettið pappírshliðinni af pakkningunni með millistykki hettuglassins. Athugið: Ekki taka millistykkið úr pakkningunni í næsta skrefi. Millistykkið losnar ekki úr þegar pakkningunni er snúið á hvolf.

7. Tengir millistykki hettuglassins	
	• Setjið hettuglasið á slétt yfirborð. • Þrýstið millistykkinu beint niður á hettuglasið, sjá mynd. • Millistykkið á að smella tryggilega á réttan stað.
8. Taktu pakkninguna af	
	• Taktu pakkningu millistykkisins af, sjá mynd.
9. Undirbúið sprautuna	
	• Fjarlægið sprautuna úr pakkningunni. • Dragið 1 ml af lofti í sprautuna. Það auðveldar að draga vökvann upp síðar.
10. Tengir sprautuna	
	• Haldið tryggilega um millistykkið og hettuglasið, sjá mynd. • Skrófið sprautuna tryggilega á millistykki hettuglassins.

11. Þrýstið stimplinum	
	• Þrýstið stimplinum alla leið niður til að þrýsta loftinu í hettuglasið.
12. Dragið skammtinn hægt upp	
	Hvolfið sprautunni og hettuglasinu og dragið hægt eins mikinn vökva og mögulegt er upp í sprautuna. Vökvinn gæti verið meiri en tilgreindur skammtur. Athugið: Haldið sprautunni uppréttri til að koma í veg fyrir leka.
13. Skrúfið sprautuna af	
	• Haltu sprautustimplinum föstum á réttum stað eins og sýnt er til að koma í veg fyrir leka. Það er eðlilegt að finna fyrir einhverju viðnámi. • Skrúfið sprautuna af millistykkinu með því að halda millistykkinu eins og myndin sýnir. Athugið: Gangið úr skugga um að dreifan sé einsleit og mjólkurhvít.
14. Festið nálina	
	• Opnið nálarþakkinguna að hluta til svo nálartengingin komi í ljós. • Haldið sprautunni uppréttri, skrúfið sprautuna tryggilega við nálina. • Fjarlægjið nálarþakkinguna af nálinni.

Inndæling

15. Undirbúið stungustaðinn

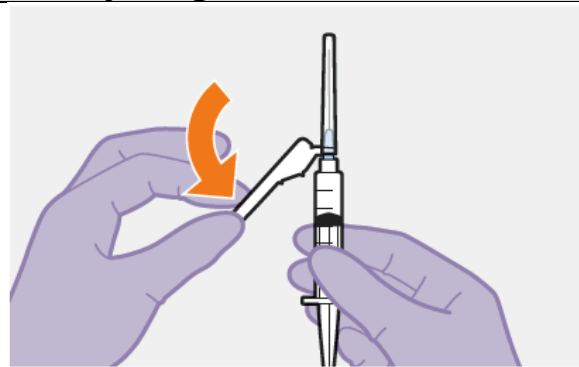


Inndælingar verður að gefa í þjóvöðva. Veljið á milli eftirfarandi svæða til inndælingar:

- Kviðlægt þjósvæði (ventrogluteal) (ráðlagt)
- Baklægt þjósvæði (dorsogluteal) (efri ytri fjórðungur)

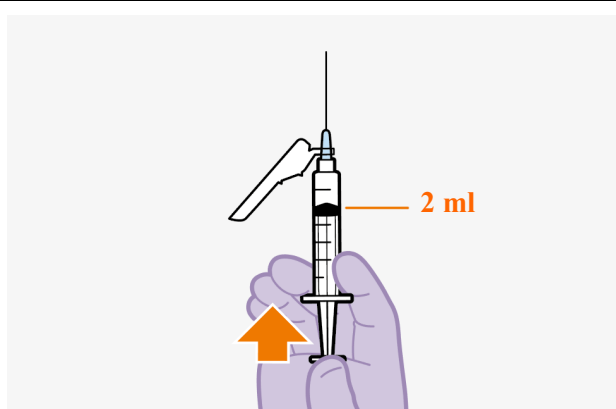
Athugið: Eingöngu til notkunar í þjóvöðva. Ekki gefa í bláæð.

16. Fjarlægjið hettuna



- Beygið nálarvörnina frá nálinni.
- Dragið nálarhettuna af.

17. Fjarlægjið umframvökva



- Haldið sprautunni þannig að nálin vísi upp. Þrýstið stimplinum að 2 ml skammti til að fjarlægja umframvökva og allar loftbólur.

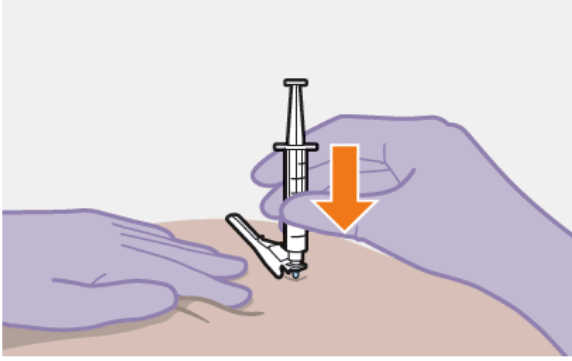
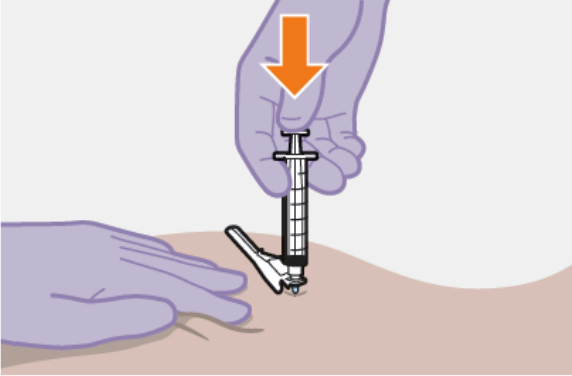
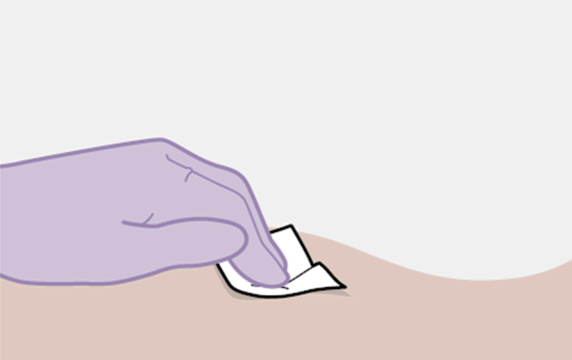
Athugið: Hreinsið stungustaðinn með sprittþurrku. Leyfið húðinni að þorna áður en haldið er áfram.

18. Strekkið á húðinni

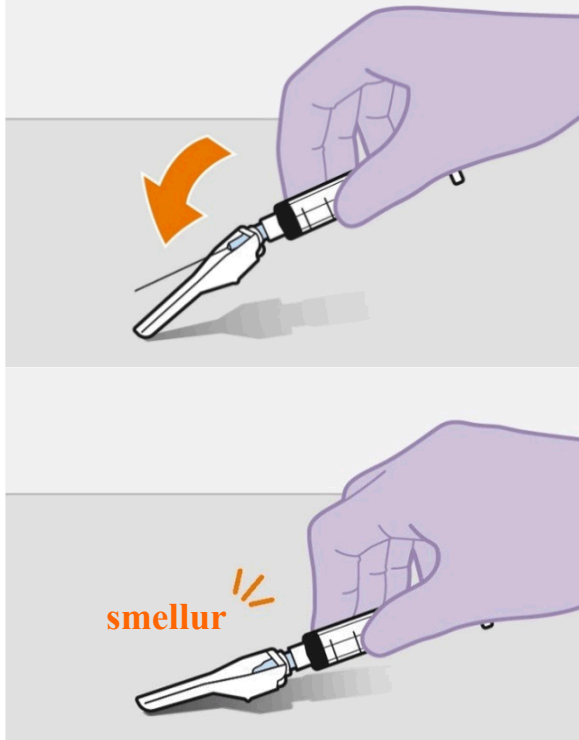


Notið eftirfarandi inndælingartækni („z-track“) til að lágmarka leka lyfsins úr stungustaðnum.

- Strekkið húðina á stungustaðnum ákveðið svo hún færir til um u.þ.b. 2,5 cm (1 tommu).
- Haldið henni þannig við inndælinguna.

19. Stingið nálinni inn	
	• Stingið nálinni inn eins langt og hún kemst eða nægilega djúpt til að ná til vöðvans.
20. Dælið skammti inn	
	• Á meðan húðinni er haldið strekktri – skal þrýsta stimplinum hægt alla leið niður. • Gangið úr skugga um að sprautan sé tóm. • Dragið nálina út og sleppið strekktri húðinni strax.
21. Metið stungustaðinn	
	• Þrýstið á stungustaðinn með grisju. • Notaðu má lítinn plástur ef blæðing verður. Ekki nudda svæðið.

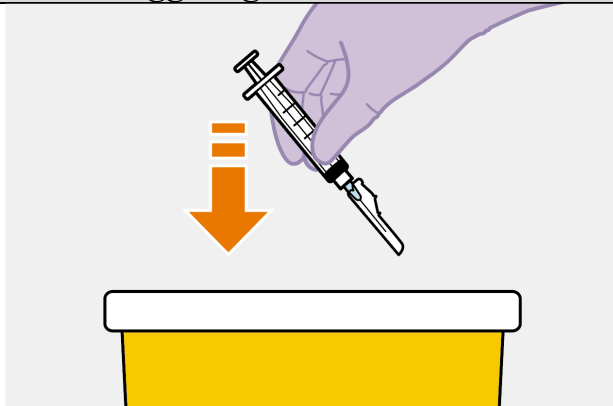
22. Gangið frá nálinni á öruggan hátt



- Færið nálarvörnina yfir nálina.
- Þrýstið varlega á móti hörðu yfirborði til að læsa nálarvörninni.
- Það heyrir smellur í nálarvörninni þegar hún læsist.

Eftir inndælingu

23. Örugg förgun



- Fargið notuðum nálum, sprautum, hettuglösom og millistykkjum hettuglasa samkvæmt gildandi ákvæðum um heilbrigði og öryggi.

Endurtakið fyrir seinna lyfið



Ef cabotegravir hefur ekki enn verið gefið með inndælingu, á að nota leiðbeiningar fyrir undirbúning og inndælingu cabotegravirs.

Spurningar og svör

1. Hversu lengi má lyfið vera utan kælis?

Best er að gefa lyfið um leið og það nær stofuhita. Hettuglasið má þó vera í öskjunni við stofuhita (hámarkshitastig 25 °C) í allt að 6 klst, ekki má setja það aftur í kælinn. Ef lyfið hefur ekki verið notað innan 6 klst. skal farga hettuglasinu.

2. Hversu lengi má lyfið vera í sprautunni?

Best er að dæla lyfinu (við stofuhita) inn eins fljótt og hægt er eftir að það hefur verið dregið upp í sprautuna. Lyfið má þó verið í sprautunni í allt að 2 klst. fyrir inndælingu. Ef lengri tími en 2 klst. líða verður að farga lyfinu, sprautunni og nálinni.

3. Hvers vegna verð ég að dæla lofti inn í hettuglasið?

Með því að dæla 1 ml af lofti í hettuglasið verður auðveldara að draga skammtinn upp í sprautuna. Án loftsins getur vökví flætt óvart til baka í hettuglasið svo minna verður í sprautunni en til stóð.

4. Skiptir máli í hvaða röð lyfin eru gefin?

Nei, röðin skiptir ekki máli.

5. Er öruggt að hita hettuglasið hraðar að stofuhita?

Best er að láta hettuglasið ná stofuhita á eðlilegan hátt. Þú getur þó notað hita frá höndunum til að stytta upphitunartímann, en gættu þess að hettuglasið hitni ekki yfir 25 °C. Ekki hita hettuglasið á neinn annan hátt.

6. Hvers vegna er lyfjagjöf í kviðlægt þjósvæði ráðlögð?

Lyfjagjöf í kviðlægt þjósvæði, í mið-þjóvöðva (gluteus medius), er ráðlögð vegna þess að hann er staðsettur fjarri stórum taugum og æðum. Lyfjagjöf í baklægt þjósvæði er ásættanleg ef heilbrigðisstarfsmaður kys það. Ekki skal gefa inndælinguna á annan stað.

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

REKAMBY 900 mg stungulyf, forðadreifa rilpivirin

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Allir geta hjálpað til við þetta með því að tilkynna aukaverkanir sem koma fram. Aftast í kafla 4 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um REKAMBY og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota REKAMBY
3. Hvernig REKAMBY er gefið
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á REKAMBY
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um REKAMBY og við hverju það er notað

REKAMBY inniheldur virka efnið rilpivirin. Það er í flokki lyfja sem kallast bakritahemlar sem ekki eru núkleósíð (NNRTI) og er notað við HIV sýkingu af tegund 1 (HIV-1).

REKAMBY verkar ásamt öðrum HIV lyfjum og hindrar að veiran geti búið til fleiri eintök af sjálfri sér. REKAMBY stungulyf lækna ekki HIV sýkingu heldur hjálpar til við að draga úr fjölda HIV-veira í líkamanum og heldur magninu litlu. Þetta kemur í veg fyrir skemmdir á ónæmiskerfinu og sýkingar og sjúkdóma sem tengjast alnæmi.

REKAMBY er alltaf gefið ásamt öðru HIV lyfi sem kallast cabotegravir stungulyf. Þessi lyf eru notuð saman hjá fullorðnum og unglingum (a.m.k. 12 ára og sem vega minnst 35 kg) þegar stjórn hefur þegar náðst á HIV-1 sýkingunni.

2. Áður en byrjað er að nota REKAMBY

Ekki má nota REKAMBY ef um er að ræða ofnæmi fyrir rilpivirini eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).

Ekki má nota REKAMBY ef þú notar eitthvað af eftirfarandi lyfjum þar sem það gæti haft áhrif á verkun REKAMBY eða á verkun hinna lyfjanna:

- carbamezepin, oxcarbazepin, fenobarbital, fenytoin (lyf við flogaveiki og til að koma í veg fyrir krampa)
- rifabutin, rifampicin, rifapentin (lyf við bakteríusýkingum eins og berklum)
- dexametason (barksteri sem gefinn er við ýmsum sjúkdómum t.d. bólgu og ofnæmisviðbrögðum) sem meðferðarlota, notað til inntöku eða sem stungulyf
- vörur sem innihalda jóhannesarjurt (*Hypericum perforatum*, jurtalyf við þunglyndi).

Ráðfærðu þig við lækinn um aðra möguleika ef þú notar einhver þessara lyfja.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en REKAMBYS er notað.

Segðu læknum frá ástandi þínu

Farðu yfir eftirfarandi atriði og segðu læknum frá því ef eitthvað af þeim á við um þig.

- Segðu læknum frá því ef þú hefur einhvern tímann verið með **lifrarsjúkdóm** þ.m.t. lifrabólgu B eða lifrabólgu C, eða **nýrnasjúkdóm**. Læknirinn getur athugað starfsemi lifrar eða nýrna til þess að ákveða hvort þú getir fengið REKAMBYS. Sjá „Sjaldgæfar aukaverkanir“ í kafla 4 í fylgiseðlinum varðandi vísbendingar um lifrarskemmdir.
- Segðu læknum samstundis frá því ef þú færð einhver **sýkingareinkenni** (til dæmis hita, kuldaheill, svita). Hjá sumum sjúklingum með HIV getur bólga tengd fyrri sýkingum komið fram fljótlega eftir að meðferð við HIV hefst. Talið er að þessi einkenni komi fram vegna styrkingar á ónæmissvörun líkamans sem gerir líkamanum kleift að berjast gegn sýkingum sem voru til staðar án augljósra einkenna.
- Þú skalt einnig segja læknum strax frá því ef þú tekur eftir einkennum eins og vöðvamáttleysi máttleysi sem byrjar í höndum og fótum og færir upp að bolnum, hjartsláttarónotum, skjálfta eða ofvirkni. Þetta er vegna þess að sjálfsnæmissjúkdómar (ástand þar sem ónæmiskerfið ræðst ranglega á heilbrigðan líkamsvef) geta einnig komið fram eftir að þú byrjar að taka lyf til meðferðar á HIV sýkingunni. Sjálfsnæmissjúkdómar geta komið fram mörgum mánuðum eftir upphaf meðferðar.
- Segðu læknum frá því ef þú notar einhver lyf sem þér hefur verið sagt að geti valdið lífshættulegum óreglulegum hjartslætti (torsade de pointes).

Viðbrögð við inndælingu

Einkenni vegna viðbragða eftir inndælingu hafa komið fram innan örfárna mínútna hjá sumum einstaklingum eftir að hafa fengið rílpivirín stungulyf. Flest einkennin ganga til baka innan nokkurra mínútna frá inndælingunni. Einkenni vegna viðbragða eftir inndælingu geta meðal annars verið: öndunarerfiðleikar, magakrampi, útbrot, svitamyndun, dofi í munni, kvíðatilfinning, hitatilfinning, vöðvaför eða yfirliðstilfinning, breytingar á blóðþrýstingi og verkur (t.d. í baki eða fyrir brjósti). Segðu heilbrigðisstarfsmanninum frá því ef þú finnur fyrir þessum einkennum eftir inndælinguna.

Reglulegar læknisheimsóknir eru mikilvægar

Það er mikilvægt að þú mætir í skipulagðar læknisheimsóknir til að fá REKAMBYS, til að hafa stjórn á HIV sýkingunni og til að hefta versnun sjúkdómsins. Ekki missa af læknisheimsóknum, það er mjög mikilvægt til þess að meðferðin skili árangri. Ef þú kemst ekki í fyrirhugaðan tíma skaltu láta lækinn vita eins fljótt og hægt er. Ræddu við lækinn ef þú hefur í hyggju að stöðva meðferðina. Ef þú færð REKAMBYS inndælingu of seint eða ef þú hættir að fá REKAMBYS verður þú að taka önnur lyf við HIV sýkingunni til að draga úr hættu á að veiran verði ónæm þar sem magn lyfs í líkamanum verður of lítið til að meðhöndla HIV sýkinguna.

Börn

REKAMBYS er ekki ætlað börnum yngri en 12 ára eða unglingum sem vega minna en 35 kg, því það hefur ekki verið rannsakað hjá þessum sjúklingum.

Notkun annarra lyfja samhliða REKAMBYS

Látið heilbrigðisstarfsmanninn vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð. Sum lyf geta haft áhrif á magn REKAMBYS í blóði ef þú tekur þau meðan á meðferð með REKAMBYS stendur eða REKAMBYS getur haft áhrif á hversu vel önnur lyf verka.

REKAMBYS má ekki gefa samhliða sumum öðrum lyfjum (sjá "Ekki má nota REKAMBYS" í kafla 2).

Áhrif REKAMBYS eða annarra lyfja geta breyst ef þú notar REKAMBYS samtímis einhverjum eftirtalinna lyfja:

- claritromycin, erytromycin (sýklalyf)
- metadon (notað við fráhvarfseinkennum og ávanabindingu fíkniefna)

Ráðfærðu þig við lækinn um aðra möguleika ef þú notar einhver þessara lyfja.

Meðganga og brjóstagið

Segðu læknum strax frá því ef þú ert þunguð eða ef þungun er fyrirhuguð. Læknirinn íhugar kosti og áhættu fyrir þig og barnið við notkun REKAMBYSS á meðgöngu. Ræddu fyrirfram við lækinn ef þungun er fyrirhuguð þar sem rílpivirin getur verið í líkamanum í allt að 4 ár eftir síðustu inndælingu REKAMBYSS.

Ekki er mælt með brjóstagið hjá konum með HIV þar sem HIV-smit getur borist til barnsins með brjóstamjólkinni.

Ef þú ert með barn á brjósti eða íhugar brjóstagið átt þú að ræða það við lækinn eins fljótt og auðið er.

Akstur og notkun véla

Sumir sjúklingar geta fundið fyrir þreytu, sundli eða svefnhöfða meðan á meðferð með REKAMBYSS stendur. Þú skalt hvorki aka né nota vélar ef þú ert með eitthvert þessara einkenna.

REKAMBYSS inniheldur natríum

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverri 3 ml inndælingu, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

3. Hvernig REKAMBYSS er gefið

Hjúkrunarfræðingur eða læknir gefa þér REKAMBYSS með inndælingu í vöðva í rassinn (*i.m. stungulyf*).

Þú færð inndælingu **annaðhvort einu sinni í mánuði eða einu sinni á 2 mánaða fresti** ásamt öðru stungulyfi sem kallast cabotegravir. Læknirinn útskýrir hversu oft á að gefa lyfið.

Þegar þú byrjar á meðferð með REKAMBYSS er hugsanlegt að þú og læknirinn ákveðið að byrja á daglegri meðferð með einni 25 mg töflu af rílpivirini með máltíð og einni 30 mg töflu af cabotegraviri í einn mánuð áður en þú færð fyrstu inndælinguna með REKAMBYSS. Þetta er kallað **innleiðingartímabil** – töflurnar eru teknar áður en þú færð REKAMBYSS og cabotegravir inndælingar til þess að læknirinn finni út hversu vel lyfin henta þér.

Hinn valkosturinn er sá að þú og læknirinn ákveðið að hefja strax inndælingar með REKAMBYSS.

Ef þú átt að fá REKAMBYSS í hverjum mánuði er meðferðin samkvæmt eftirfarandi:

	Hvenær	
Lyf	Fyrsta inndæling	Önnur inndæling og eftir það mánaðarlega
Rílpivirin	stök 900 mg inndæling	600 mg með inndælingu mánaðarlega
Cabotegravir	stök 600 mg inndæling	400 mg með inndælingu mánaðarlega

Ef þú átt að fá REKAMBYSS á 2 mánaða fresti er meðferðin samkvæmt eftirfarandi:

	Hvenær	
Lyf	Fyrsta og önnur inndæling með eins mánaðar millibili	Þriðja inndæling og eftir það á tveggja mánaða fresti
Rílpivirin	stök 900 mg inndæling	900 mg með inndælingu á 2 mánaða fresti
Cabotegravir	stök 600 mg inndæling	600 mg með inndælingu á 2 mánaða fresti

Ef gleymist að nota REKAMBYSS stungulyf

Það er mikilvægt að þú mætir í reglulegar skipulagðar læknisheimsóknir til að fá inndælingu. Ef þú gleymir læknisheimsókn skaltu tafarlaust hafa samband við lækinn til að ákveða nýjan tíma.

Talaðu við lækinn ef þú heldur að þú getir ekki fengið REKAMBYSS inndælingu á venjulegum tíma. Læknirinn getur ráðlagt þér að taka töflur í staðinn, þar til þú getur aftur fengið REKAMBYSS inndælingu.

Ef notaður er stærri skammtur af REKAMBYSS en mælt er fyrir um

Læknir eða hjúkrunarfræðingur gefa þér lyfið svo það er ólíklegt að þú fái of mikið. Segðu læknum eða hjúkrunarfræðingnum frá ef þú hefur áhyggjur af því.

Ekki hætta að nota REKAMBYSS án samráðs við lækinn

Notaðu REKAMBYSS eins lengi og læknirinn ráðleggur það. Ekki hætta nema samkvæmt læknisráði.

Lítið magn af rilpivirini (virka innihaldsefnið í REKAMBYSS) getur verið í líkamanum í allt að 4 ár eftir að meðferð hefur verið hætt. Þegar þú hefur fengið síðustu REKAMBYSS inndælinguna hefur þetta litla magn af rilpivirini sem eftir er samt ekki nægjanleg áhrif á veiruna sem getur þá orðið ónæm. Til þess að hafa hemil á HIV-1 sýkingunni og koma í veg fyrir að veiran verði ónæm verður þú að byrja á annarri HIV meðferð á þeim tíma sem næsta REKAMBYSS inndæling var fyrirhuguð.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Greint hefur verið frá eftirfarandi aukaverkunum þegar REKAMBYSS er notað ásamt cabotegravir stungulyfi.

Mjög algengar aukaverkanir (koma fyrir hjá minnst 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- höfuðverkur
- viðbrögð á stungustað, þau eru yfirleitt væg til miðlungsmikil og verða sjaldgæfari með tímanum. Einkenni geta verið: verkur og óþægindi, þykkildi eða hnúður
- hitatilfinning/hiti, sem getur komið fram innan einnar viku frá inndælingu

Algengar aukaverkanir (koma fyrir hjá færri en 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- þunglyndi
- kvíði
- óeðlilegar draumfarir
- svefnerfiðleikar
- sundl
- ógleði
- uppköst
- magaverkir (*kviðverkir*)
- uppþemba (*vindgangur*)
- niðurgangur
- útbrot
- vöðvaverkir
- þreyta
- máttleysi
- almenn lasleikatilfinning
- þyngdaraukning
- viðbrögð á stungustað - þau eru yfirleitt væg til miðlungsmikil og verða sjaldgæfari með tímanum. Einkenni eru: roði, kláði, þroti, hiti eða mar (sem geta fylgt litabreytingar eða uppsöfnun blóðs undir húðinni)

Sjaldgæfar aukaverkanir (koma fyrir hjá færri en 1 af hverjum 100 einstaklingum)

- syfja (*svefnhöfgi*)
- vönkun meðan á inndælingu stendur eða á eftir. Þetta getur leitt til yfirliðs.
- lifrarskemmdir (einkenni geta t.d. verið gul húð og augnhvíta, lystarleysi, kláði, eymsli í maga, ljósar hægðir eða óvenjulega dökkt þvag).
- breytingar á niðurstöðum blóðrannsóknna á lifrarstarfsemi (aukning á *transamínösum*)
- aukið *bilirúbín* (efni sem myndast í lifur) í blóði
- viðbrögð á stungustað - þau eru yfirleitt væg til miðlungsmikil og verða sjaldgæfari með tímanum. Einkenni geta verið: dofi, smávægileg blæðing, ígerð (með greftri) eða húðbeðsbólga (hiti, þroti eða roði)

Aðrar aukaverkanir

- verulegur kviðverkur vegna bólgu í brisi.

Eftirfarandi aukaverkanir sem geta komið fram með rilpivirin töflum geta einnig komið fram með REKAMBYS stungulyfi:

Mjög algengar aukaverkanir (koma fyrir hjá minnst 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- aukning á kólesteróli og/eða brisamýlasa í blóði

Algengar aukaverkanir (koma fyrir hjá færri en 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- minnkuð matarlyst
- svefntruflanir
- geðdeyfð
- magaþægindi
- munnþurrkur
- lítill hvítfrumna fjöldi og/eða blóðflögufjöldi, minnkaður blóðrauði, aukin þríglýseríð og/eða lípasi í blóði

Sjaldgæfar aukaverkanir (koma fyrir hjá færri en 1 af hverjum 100 einstaklingum)

- einkenni bólgu eða sýkingar, til dæmis hiti, kuldahrollur, sviti (*ónæmisendurvirkjunarheilkenni, sjá nánar í kafla 2*)

Tilkynning aukaverkana

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint **samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá Appendix V**. Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á REKAMBYS

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Geymið í kæli (2 °C – 8 °C). Má ekki frjósa.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

REKAMBYS inniheldur

- Virka innihaldsefnið er rilpivirin. Hvert 3 ml hettuglas inniheldur 900 mg af rilpivirini.
- Hjálparefnin eru poloxamer 338, sítrónusýru einhýdrat (E330), glúkósa einhýdrat, natriumtvíhýdrógenfosfat einhýdrat, natriumhýdroxíð (E524) til að stilla sýrustig og tryggja jafnþrýstni og vatn fyrir stungulyf.

Lýsing á útliti REKAMBYS og pakkningastærðir

Stungulyf, forðadreifa. REKAMBYS er í hettuglasi úr gleri. Pakkningin inniheldur einnig 1 sprautu, 1 millistykki fyrir hettuglas og 1 stungunál.

Markaðsleyfishafi

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

Framleiðandi

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgía

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

AM MANGION LTD
Tel: +356 2397 6000

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ
Τηλ: +357 22 207 700

Latvija

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

VIIHVHIV HEALTHCARE, UNIPessoal,
LDA
Tel: + 351 21 094 08 01
viiiv.fi.pt@viiivhealthcare.com

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <https://www.ema.europa.eu>.

Eftirfarandi upplýsingar eru eingöngu ætlaðar heilbrigðisstarfsmönnum.

REKAMBYS 3 ml stungulyf, notkunarleiðbeiningar:

Yfirlit

Tvær inndælingar þarf til að fá fullan skammt:

3 ml af cabotegraviri og 3 ml af rilpivirini.

Cabotegravir og rilpivirin eru dreifur sem ekki þurfa frekari þynningu eða blöndun. Undirbúningsskrefin eru eins fyrir bæði lyfin. Fylgið þessum leiðbeiningum vandlega við undirbúning stungulyfsins, dreifunnar til að koma í veg fyrir leka.

Cabotegravir og rilpivirin eru eingöngu til notkunar í vöðva. Bæði stungulyfin verður að gefa á mismunandi stungusvæði á þjósvæði.

Athugið: Kvíðlægt þjósvæði (ventrogluteal site) er ráðlagt. Ekki skiptir máli í hvaða röð stungulyfin eru gefin.



Upplýsingar um geymslu

- Geymið í kæli við 2 °C til 8 °C.

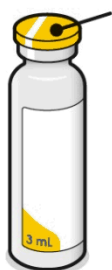
Má ekki frjósa.

Pakkningin inniheldur

- 1 hettuglas með rilpivirini
- 1 millistykki fyrir hettuglas
- 1 sprauta
- 1 stungunál (23G, 1½")

Takið mið af líkamsbyggingu sjúklingsins og notið faglegt mat til að velja viðeigandi lengd stungunálar.

Rilpivirin hettuglas

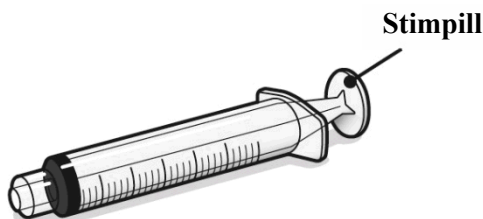


Hetta á hettuglasi (gúmmítappi undir hettu)

Millistykki fyrir hettuglas

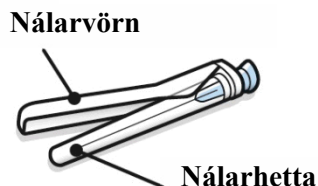


Sprauta



Stimpill

Stungunál



Nálarvörn

Nálarhetta

Þú þarft einnig

- Hanska, ekki sæfða
- 2 sprittþurrkur
- 2 grisjur
- Viðeigandi nálabox



1 Cabotegravir 3 ml pakkingu

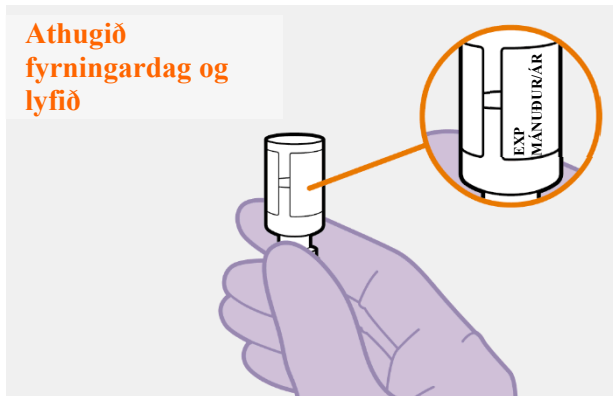


Tryggðu að þú hafir cabotegravir pakkninguna við hendina áður en þú byrjar.

Undirbúningur

1. Skoðið hettuglasíð

Athugið
fyrningardag og
lyfið



- Gangið úr skugga um að fyrningardagsetningin sé ekki liðin.
- Skoðið um leið hettuglösin. Ekki skal nota lyfið ef aðskotaagnir sjást.

Ekki nota ef fyrningardagsetningin er liðin.

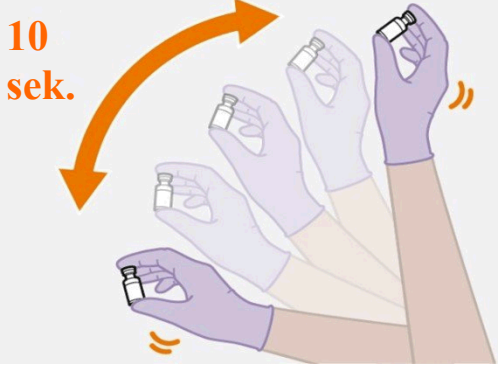
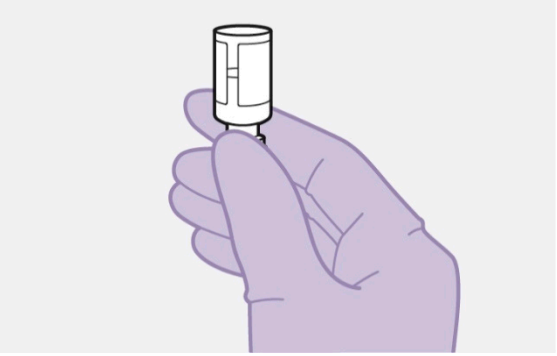
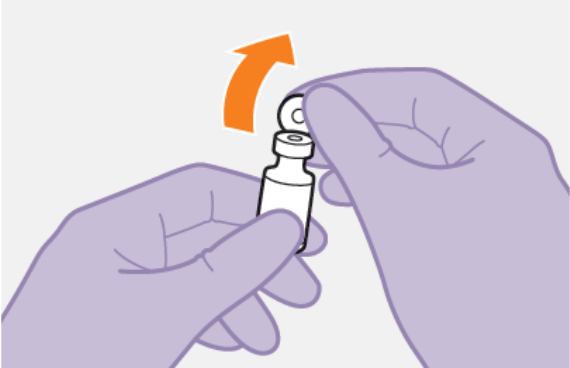
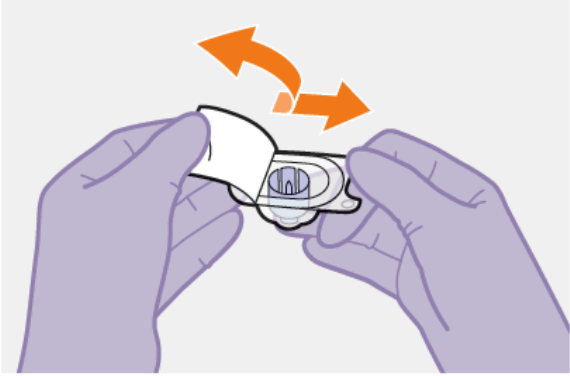
2. Bíðið í 15 mínútur

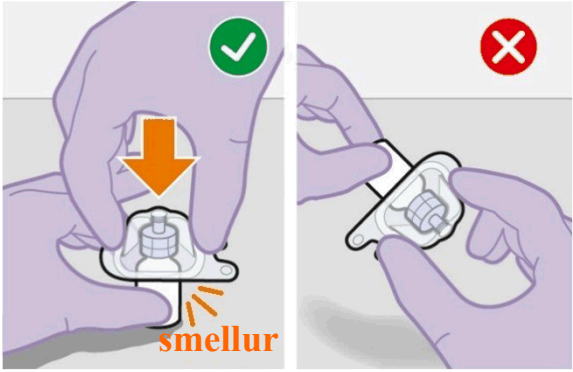
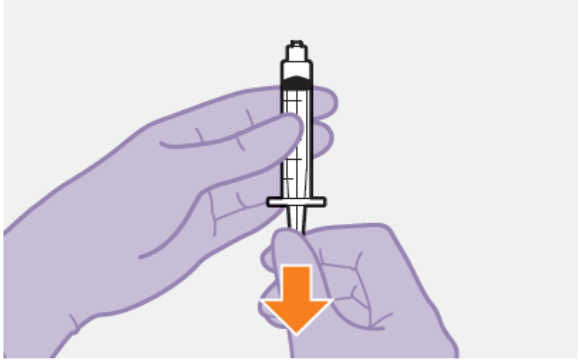
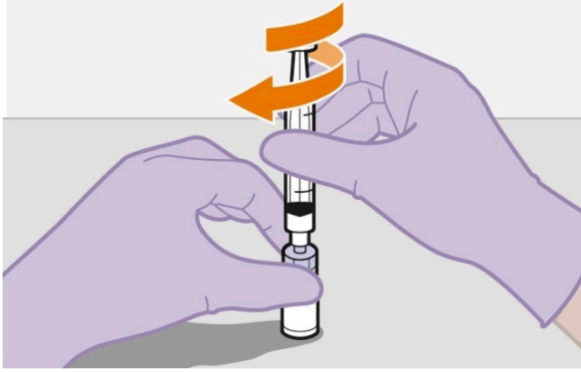


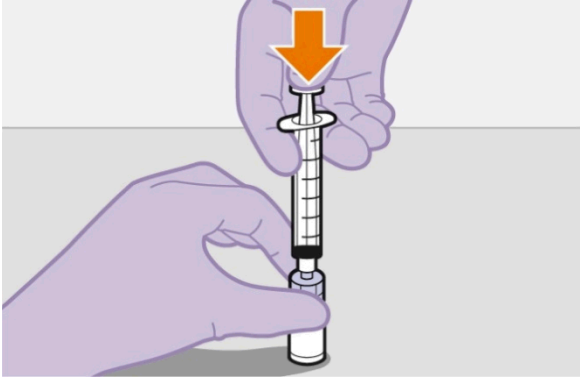
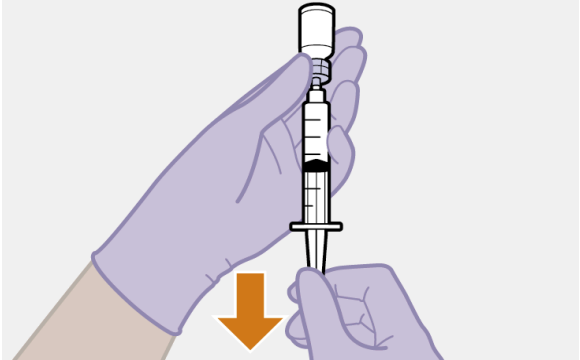
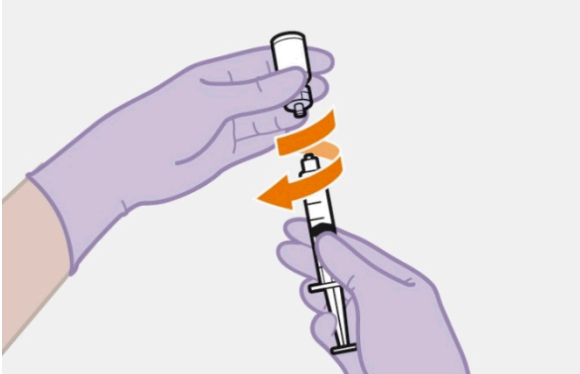
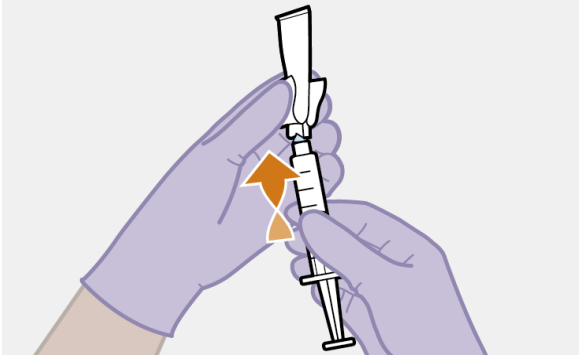
Bíðið í 15 mínútur



- Bíðið í a.m.k. 15 mínútur áður en inndælingin er gefin til að leyfa lyfinu að ná stofuhita.

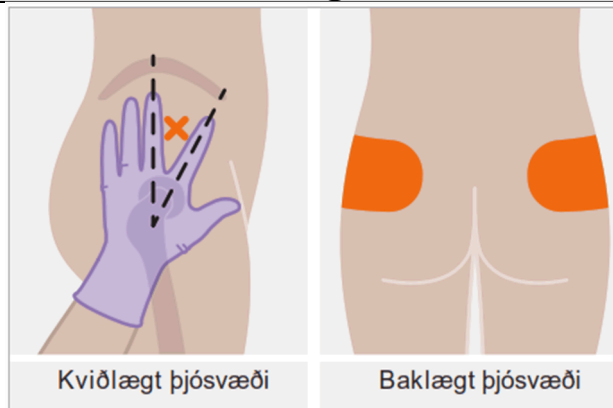
3. Hristið kröftuglega	
	• Haldið hettuglasinu tryggilega og hristið kröftuglega í fullar 10 sekúndur eins og myndin sýnir.
4. Skoðið dreifuna	
	• Snúið hettuglasinu á hvolf og athugið endurblöndun dreifunnar. Hún á að vera einsleit. Hristið hettuglasið aftur ef dreifan er ekki einsleit. • Það er einnig eðlilegt að sjá litlar loftbólur. Athugið: Ekki skiptir máli í hvaða röð hettuglasið er undirbúið.
5. Fjarlægið hettuna	
	• Fjarlægið hettuna af hettuglasinu. • Strjúkið af gúmmítappanum með sprittþurrku. Ekki láta neitt snerta gúmmítappann eftir að strokið er af honum.
6. Opnið millistykki hettuglassins	
	• Flettið pappírshliðinni af pakkningunni með millistykki hettuglassins. Athugið: Ekki taka millistykkið úr pakkningunni í næsta skrefi. Millistykkið losnar ekki úr þegar pakkningunni er snúið á hvolf.

7. Tengir millistykki hettuglassins	
	• Setjið hettuglasið á slétt yfirborð. • Þrýstið millistykkinu beint niður á hettuglasið, sjá mynd. • Millistykkið á að smella tryggilega á réttan stað.
8. Taktu pakkninguna af	
	• Taktu pakkningu millistykkisins af, sjá mynd.
9. Undirbúið sprautuna	
	• Fjarlægir sprautuna úr pakkningunni. • Dragir 1 ml af lofti í sprautuna. Það auðveldar að draga vökvann upp síðar.
10. Tengir sprautuna	
	• Haldið tryggilega um millistykkið og hettuglasið, sjá mynd. • Skrúfir sprautuna tryggilega á millistykki hettuglassins.

11. Þrýstið stimplinum	
	• Þrýstið stimplinum alla leið niður til að þrýsta loftinu í hettuglasið.
12. Dragið skammtinn hægt upp	
	• Hvolfið sprautunni og hettuglasinu og dragið hægt eins mikinn vökva og mögulegt er upp í sprautuna. Vökvinn gæti verið meiri en tilgreindur skammtur. Athugið: Haldið sprautunni uppréttri til að koma í veg fyrir leka.
13. Skrúfið sprautuna af	
	• Haltu sprautustimplinum föstum á réttum stað eins og sýnt er til að koma í veg fyrir leka. Það er eðlilegt að finna fyrir einhverju viðnámi. • Skrúfið sprautuna af millistykkinu með því að halda millistykkinu eins og myndin sýnir. Athugið: Gangið úr skugga um að dreifan sé einsleit og mjólkurhvít.
14. Festið nálina	
	• Opnið nálarþakkinguna að hluta til svo nálastengingin komi í ljós. • Haldið sprautunni uppréttri, skrúfið sprautuna tryggilega við nálina. • Fjarlægjið nálarþakkinguna af nálinni.

Inndæling

15. Undirbúið stungustaðinn

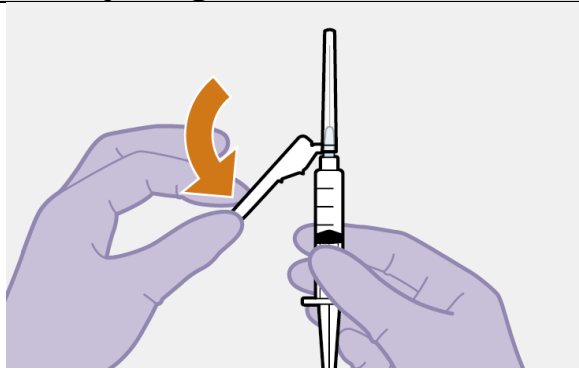


Inndælingar verður að gefa í þjóvöðva. Veljið á milli eftirfarandi svæða til inndælingar:

- Kviðlægt þjósvæði (ventrogluteal) (ráðlagt)
- Baklægt þjósvæði (dorsogluteal) (efri ytri fjórðungur)

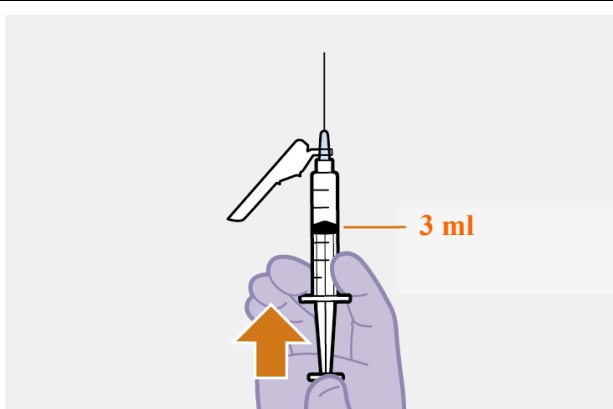
Athugið: Eingöngu til notkunar í þjóvöðva. Ekki gefa í bláæð.

16. Fjarlægjið hettuna



- Beygið nálarvörnina frá nálinni.
- Dragið nálarhettuna af.

17. Fjarlægjið umframvökva



- Haldið sprautunni þannig að nálin vísi upp. Þrýstið stimplinum að 3 ml skammti til að fjarlægja umframvökva og allar loftbólur.

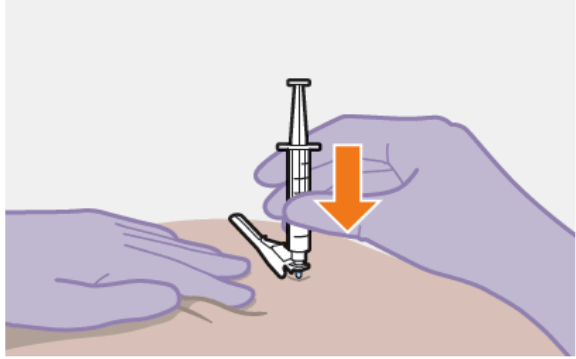
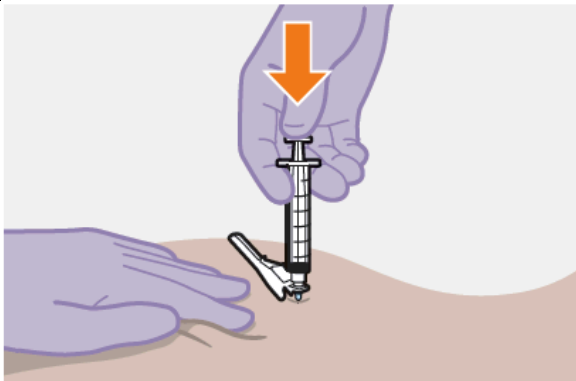
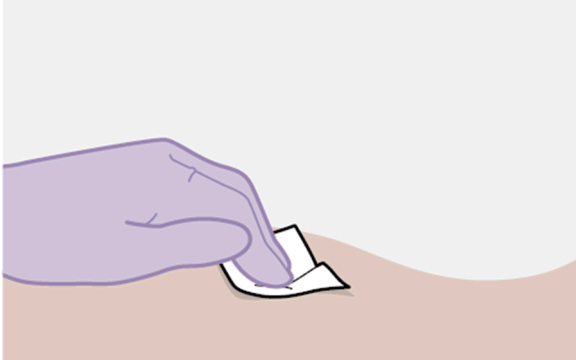
Athugið: Hreinsið stungustaðinn með sprittþurrku. Leyfið húðinni að þorna áður en haldið er áfram.

18. Strekkið á húðinni

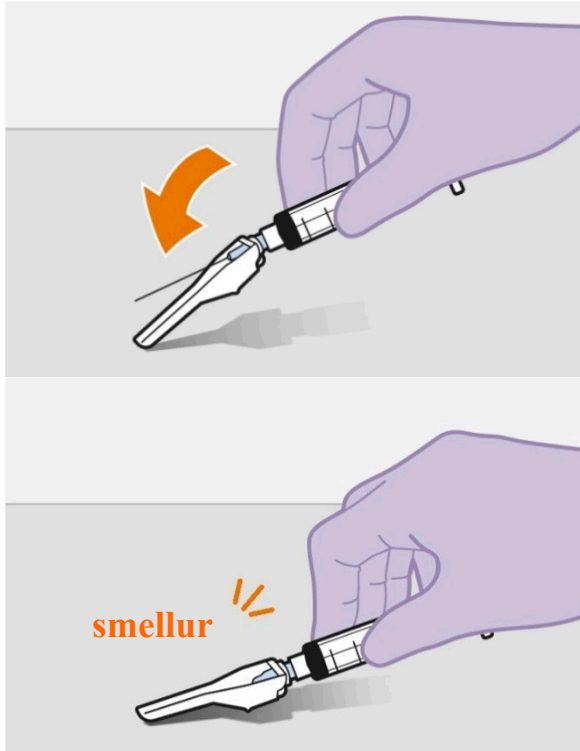


Notið eftirfarandi inndælingartækni („z-track“) til að lágmarka leka lyfsins úr stungustaðnum.

- Strekkið húðina á stungustaðnum ákveðið svo hún færist til um u.þ.b. 2,5 cm (1 tommu).
- Haldið henni þannig við inndælinguna.

19. Stingið nálinni inn	
	• Stingið nálinni inn eins langt og hún kemst eða nægilega djúpt til að ná til vöðvans.
20. Dælið inn skammti	
	• Á meðan húðinni er haldið strekktri – skal þrýsta stimplinum hægt alla leið niður. • Gangið úr skugga um að sprautan sé tóm. • Dragið nálinna út og sleppið strekktri húðinni strax.
21. Metið stungustaðinn	
	• Þrýstið á stungustaðinn með grisju. • Notaðu má lítinn plástur ef blæðing verður. Ekki nudda svæðið.

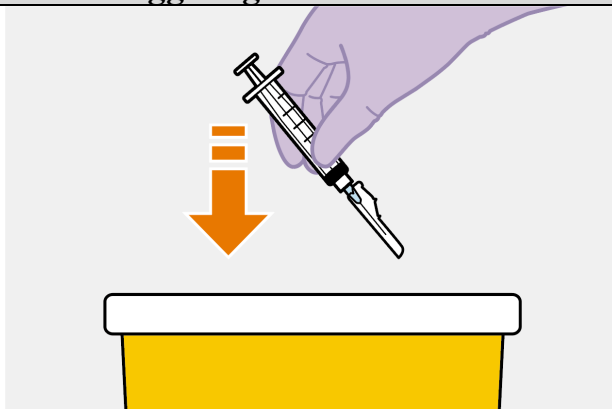
22. Gangið frá nálinni á öruggan hátt



- Færið nálarvörnina yfir nálina.
- Þrýstið varlega á móti hörðu yfirborði til að læsa nálarvörninni.
- Það heyrir smellur í nálarvörninni þegar hún læsist.

Eftir inndælingu

23. Öruggr förgun



- Fargið notuðum nálum, sprautum, hettuglösom og millistykki hettuglasa samkvæmt gildandi ákvæðum um heilbrigði og öryggi.

Endurtakið fyrir seinna lyfið



Endurtakið öll skrefin fyrir seinna lyfið

Ef cabotegravir hefur ekki enn verið gefið með inndælingu, á að nota leiðbeiningar fyrir undirbúning og inndælingu cabotegravirs.

Spurningar og svör

1. Hversu lengi má lyfið vera utan kælis?

Best er að gefa lyfið um leið og það nær stofuhita. Hettuglasið má þó vera í öskjunni við stofuhita (hámarkshitastig 25 °C) í allt að 6 klst, ekki má setja það aftur í kælinn. Ef lyfið hefur ekki verið notað innan 6 klst. skal farga hettuglasinu.

2. Hversu lengi má lyfið vera í sprautunni?

Best er að dæla lyfinu (við stofuhita) inn eins fljótt og hægt er eftir að það hefur verið dregið upp í sprautuna. Lyfið má þó verið í sprautunni í allt að 2 klst. fyrir inndælingu. Ef lengri tími en 2 klst. líða verður að farga lyfinu, sprautunni og nálinni.

3. Hvers vegna verð ég að dæla lofti inn í hettuglasið?

Með því að dæla 1 ml af lofti í hettuglasið verður auðveldara að draga skammtinn upp í sprautuna. Án loftsins getur vökvi flætt óvart til baka í hettuglasið svo minna verður í sprautunni en til stóð.

4. Skiptir máli í hvaða röð lyfin eru gefin?

Nei, röðin skiptir ekki máli.

5. Er öruggt að hita hettuglasið hraðar að stofuhita?

Best er að láta hettuglasið ná stofuhita á eðlilegan hátt. Þú getur þó notað hita frá höndunum til að stytta upphitunartímann, en gættu þess að hettuglasið hitni ekki yfir 25 °C.

Ekki hita hettuglasið á neinn annan hátt.

6. Hvers vegna er lyfjagjöf í kviðlægt þjósvæði ráðlögð?

Lyfjagjöf í kviðlægt þjósvæði, í mið-þjónvöðva (gluteus medius), er ráðlögð vegna þess að hann er staðsettur fjarri stórum taugum og æðum. Lyfjagjöf í baklægt þjósvæði er ásættanleg ef heilbrigðisstarfsmaður kys það. Ekki skal gefa inndælinguna á annan stað.