

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

REKAMBYS 600 mg sospensione iniettabile a rilascio prolungato
REKAMBYS 900 mg sospensione iniettabile a rilascio prolungato

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Flaconcino da 2 mL

Ogni flaconcino contiene 600 mg di rilpivirina

Flaconcino da 3 mL

Ogni flaconcino contiene 900 mg di rilpivirina

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Sospensione iniettabile a rilascio prolungato
Sospensione di colore da bianco a biancastro.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

REKAMBYS è indicato, in associazione a cabotegravir iniettabile, per il trattamento del virus dell'immunodeficienza umana di tipo 1 (HIV-1) negli adulti in soppressione virologica (HIV-1 RNA < 50 copie/mL) e in regime antiretrovirale stabile senza evidenza presente o passata di resistenza virale ad agenti della classe degli NNRTI e degli INI e senza precedenti fallimenti virologici con gli stessi (vedere paragrafi 4.2, 4.4 e 5.1).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento deve essere prescritto da un medico esperto nella gestione dell'infezione da HIV. Ogni iniezione deve essere somministrata da un operatore sanitario.

Prima di iniziare la terapia con REKAMBYS, l'operatore sanitario deve accuratamente selezionare i pazienti che accettano di sottoporsi allo schema richiesto per le iniezioni e informare i pazienti dell'importanza di rispettare le visite programmate per la somministrazione al fine di contribuire al mantenimento della soppressione virale e ridurre il rischio di rebound viremico e il potenziale sviluppo di resistenza associata alla mancata assunzione delle dosi.

Dopo l'interruzione di REKAMBYS in associazione all'iniezione di cabotegravir, è indispensabile adottare un regime antiretrovirale alternativo totalmente soppressivo non oltre un mese dopo l'ultima iniezione mensile di REKAMBYS o non oltre due mesi dopo l'ultima iniezione bimestrale di REKAMBYS (vedere paragrafo 4.4).

Per l'iniezione di cabotegravir deve essere consultato il riassunto delle caratteristiche del prodotto per il dosaggio raccomandato.

Posologia

REKAMBYS può essere iniziato con o senza fase di induzione orale (iniezione diretta).

Il medico e il paziente possono decidere di usare le compresse di rilpivirina come fase di induzione orale prima di iniziare le iniezioni di REKAMBYS per valutare la tollerabilità (vedere la Tabella 1), o di procedere direttamente con la terapia con REKAMBYS (vedere rispettivamente le Tabelle 2 e 3 per le raccomandazioni posologiche mensili e bimestrali).

Fase di induzione orale

Quando usate per la fase di induzione orale prima dell'inizio della terapia con REKAMBYS devono essere assunte per via orale compresse di rilpivirina, unitamente a compresse di cabotegravir, per circa 1 mese (almeno 28 giorni) al fine di valutare la tollerabilità a rilpivirina e cabotegravir. Una compressa di rilpivirina da 25 mg dovrà essere assunta con un pasto insieme ad una compressa di cabotegravir 30 mg una volta al giorno (vedere la Tabella 1).

Tabella 1 Schema posologico per la fase di induzione orale negli adulti

	Fase di induzione orale
Medicinale	Per un mese (almeno 28 giorni), seguito dall'iniezione iniziale^a
Rilpivirina	25 mg una volta al giorno con un pasto
Cabotegravir	30 mg una volta al giorno

^a vedere la Tabella 2 per lo schema posologico mensile delle iniezioni e la Tabella 3 per lo schema posologico bimestrale delle iniezioni.

Somministrazione mensile

Iniezione iniziale (900 mg corrispondenti a 3 mL)

Nel giorno finale della terapia antiretrovirale corrente o della fase di induzione orale, la dose iniziale di rilpivirina iniettabile raccomandata negli adulti è pari a una singola iniezione da 900 mg per via intramuscolare.

Iniezione di mantenimento (600 mg corrispondenti a 2 mL)

Dopo l'iniezione iniziale, la dose di rilpivirina iniettabile raccomandata per il proseguimento negli adulti è pari a una singola iniezione da 600 mg per via intramuscolare con frequenza mensile. Le iniezioni potranno essere somministrate ai pazienti fino a 7 giorni prima o dopo la data programmata per l'iniezione mensile.

Tabella 2 Schema posologico di iniezione intramuscolare mensile raccomandato nei pazienti adulti

Medicinale	Iniezione iniziale	Iniezioni di mantenimento
	Eeguire l'iniezione l'ultimo giorno della terapia ART in corso o dell' induzione orale (se utilizzata)	Un mese dopo l'iniezione iniziale e successivamente ogni mese
Rilpivirina	900 mg	600 mg
Cabotegravir	600 mg	400 mg

Somministrazione bimestrale

Iniezioni iniziali: a 1 mese di distanza (900 mg corrispondenti a 3 mL)

Nel giorno finale della terapia antiretrovirale corrente o della fase di induzione orale, la dose iniziale di rilpivirina iniettabile raccomandata negli adulti è pari a una singola iniezione da 900 mg per via intramuscolare.

Un mese più tardi dovrà essere somministrata una seconda iniezione da 900 mg per via intramuscolare. La seconda iniezione da 900 mg potrà essere somministrata ai pazienti fino a 7 giorni prima o dopo la data programmata per la somministrazione.

Iniezioni di mantenimento: a 2 mesi di distanza (900 mg corrispondenti a 3 mL)

Dopo le iniezioni iniziali, la dose di rilpivirina raccomandata per le iniezioni di mantenimento negli adulti è pari a una singola iniezione da 900 mg per via intramuscolare ogni 2 mesi. Le iniezioni potranno essere somministrate ai pazienti fino a 7 giorni prima o dopo la data programmata per la somministrazione bimestrale.

Tabella 3 Schema posologico di iniezione intramuscolare bimestrale raccomandato nei pazienti adulti

Medicinale	Iniezioni iniziali	Iniezioni di mantenimento
	Eseguire l'iniezione l'ultimo giorno della terapia ART in corso o dell'induzione orale (se utilizzata). Un mese dopo, deve essere somministrata una seconda iniezione	Due mesi dopo l'ultima delle iniezioni iniziali e successivamente ogni 2 mesi
Rilpivirina	900 mg	900 mg
Cabotegravir	600 mg	600 mg

Raccomandazioni posologiche quando si passa dalle iniezioni mensili alle iniezioni bimestrali

I pazienti che passano da un programma di iniezione di mantenimento mensile a un programma di iniezione di mantenimento bimestrale devono ricevere una singola iniezione intramuscolare da 900 mg di REKAMBYS un mese dopo l'ultima dose di iniezione di mantenimento da 600 mg di REKAMBYS e successivamente 900 mg ogni 2 mesi.

Raccomandazioni posologiche quando si passa dalle iniezioni bimestrali alle iniezioni mensili

I pazienti che passano dal programma di iniezione di mantenimento bimestrale a un programma di iniezione di mantenimento mensile devono ricevere una singola iniezione intramuscolare da 600 mg di REKAMBYS due mesi dopo l'ultima dose di iniezione di mantenimento da 900 mg di REKAMBYS e successivamente 600 mg una volta al mese.

Dosi mancate

I pazienti che non si presentano a una visita programmata per l'iniezione dovranno essere nuovamente sottoposti a valutazione clinica per garantire che la ripresa della terapia sia appropriata. Vedere la Tabella 4 e la Tabella 5 per le raccomandazioni posologiche in seguito alla mancata iniezione.

Mancata somministrazione di un'iniezione mensile (somministrazione orale in sostituzione di massimo 2 iniezioni mensili consecutive)

Se un paziente prevede di non potersi sottoporre all'iniezione programmata per più di 7 giorni, è possibile ricorrere alla terapia orale giornaliera (una compressa di rilpivirina [25 mg] e una compressa di cabotegravir [30 mg]) in sostituzione di massimo 2 visite consecutive per la somministrazione dell'iniezione mensile. Sono disponibili dati limitati sul bridging orale con altre terapie antiretrovirali (ART) a soppressione completa (principalmente a base di INI), vedere paragrafo 5.1.

La prima dose della terapia orale deve essere assunta 1 mese (± 7 giorni) dopo le ultime iniezioni di REKAMBYS e cabotegravir. La somministrazione delle iniezioni dovrà essere ripresa l'ultimo giorno della somministrazione orale giornaliera, come raccomandato nella Tabella 4.

Nel caso in cui sia necessario sopperire alla mancanza di terapia per più di due mesi, ossia qualora vengano saltate più di due iniezioni mensili, si dovrà avviare un regime orale alternativo un mese (± 7 giorni) dopo l'ultima iniezione di REKAMBYS.

Tabella 4 Raccomandazioni posologiche per REKAMBYS dopo mancata somministrazione di più iniezioni o terapia orale per i pazienti in terapia iniettiva mensile

Tempo trascorso dall'ultima iniezione	Raccomandazione
≤ 2 mesi:	proseguire con lo schema basato su iniezioni mensili da 600 mg non appena possibile

> 2 mesi:	riavviare la terapia con una dose da 900 mg, quindi continuare a seguire lo schema basato su iniezioni mensili da 600 mg
---------------------	--

Mancata somministrazione di un'iniezione bimestrale (somministrazione orale in sostituzione di 1 iniezione bimestrale)

Se un paziente prevede di non potersi sottoporre alla visita programmata per l'iniezione per più di 7 giorni, è possibile sostituire una visita programmata per l'iniezione bimestrale con una terapia orale giornaliera (una compressa [25 mg] di rilpivirina e una compressa [30 mg] di cabotegravir). Sono disponibili dati limitati sul bridging orale con altre terapie antiretrovirali (ART) a soppressione completa (principalmente a base di INI), vedere paragrafo 5.1.

La prima dose della terapia orale dovrà essere assunta circa due mesi (\pm 7 giorni) dopo le ultime iniezioni di REKAMBYS e cabotegravir. La somministrazione delle iniezioni dovrà essere ripresa l'ultimo giorno della somministrazione orale giornaliera, come raccomandato nella Tabella 5.

Nel caso in cui sia necessario sopperire alla mancanza di terapia per più di due mesi, ossia qualora venga saltata più di una iniezione bimestrale, si dovrà avviare un regime orale alternativo due mesi (\pm 7 giorni) dopo l'ultima iniezione di REKAMBYS.

Tabella 5 Raccomandazioni posologiche per REKAMBYS dopo mancata somministrazione di più iniezioni o terapia orale per i pazienti in terapia iniettiva bimestrale

Mancata visita per iniezione	Tempo trascorso dall'ultima iniezione	Raccomandazione (tutte le iniezioni sono da 3 mL)
Iniezione 2	\leq 2 mesi	Proseguire con un'iniezione da 900 mg non appena possibile e continuare lo schema basato su iniezioni bimestrali.
	> 2 mesi	Riavviare la terapia con una dose da 900 mg, seguita da una seconda iniezione iniziale da 900 mg un mese dopo. Successivamente, attenersi allo schema basato su iniezioni bimestrali.
Iniezione 3 o successive	\leq 3 mesi	Proseguire con un'iniezione da 900 mg non appena possibile e continuare lo schema basato su iniezioni bimestrali.
	> 3 mesi	Riavviare la terapia con una dose da 900 mg, seguita da una seconda iniezione iniziale da 900 mg un mese dopo. Successivamente, attenersi allo schema basato su iniezioni bimestrali.

Popolazioni speciali

Anziani

Le informazioni sull'uso di REKAMBYS nei pazienti di età > 65 anni sono limitate. Non è richiesto alcun aggiustamento della dose di REKAMBYS nei pazienti anziani (vedere paragrafi 5.1 e 5.2).

Compromissione renale

Nei pazienti con compromissione renale lieve o moderata non è richiesto alcun aggiustamento della dose. Nei pazienti con compromissione renale severa o nefropatia allo stadio terminale, l'associazione di REKAMBYS e un forte inibitore di CYP3A deve essere impiegata solo se il beneficio supera il rischio. I soggetti con clearance della creatinina stimata < 50 mL/min/1,73 m² non sono stati inclusi negli studi di Fase 3. Non sono disponibili dati nei soggetti dializzati, sebbene non siano previste differenze nella farmacocinetica in questa popolazione (vedere paragrafo 5.2).

Compromissione epatica

Nei pazienti con compromissione epatica lieve o moderata (classe Child-Pugh A o B) non è richiesto alcun aggiustamento della dose, ma si consiglia cautela nei pazienti con compromissione epatica moderata. Non sono disponibili dati nei pazienti con compromissione epatica severa (classe Child-Pugh C); pertanto, REKAMBYS non è raccomandato in questi pazienti (vedere paragrafo 5.2).

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di REKAMBYS nei bambini e negli adolescenti di età < 18 anni non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

Per uso intramuscolare.

Prestare attenzione per evitare l'iniezione involontaria di REKAMBYS in un vaso sanguigno. La sospensione deve essere iniettata lentamente (vedere paragrafo 4.4).

Prima della somministrazione, il flaconcino di REKAMBYS deve essere portato a temperatura ambiente.

REKAMBYS deve essere somministrato da un operatore sanitario. Per le istruzioni sulla somministrazione, vedere le "Istruzioni per l'uso" nel foglio illustrativo.

REKAMBYS deve essere sempre somministrato in concomitanza con un'iniezione di cabotegravir. Le iniezioni di REKAMBYS e cabotegravir devono essere praticate su sedi glutee distinte durante la stessa visita. L'ordine in cui vengono praticate le iniezioni non è importante.

Al momento della somministrazione di REKAMBYS, l'operatore sanitario deve tenere in considerazione l'indice di massa corporea (IMC) del paziente per assicurare che la lunghezza dell'ago sia sufficiente a raggiungere il muscolo gluteo. La confezione contiene 1 ago per iniezione (vedere paragrafo 6.5).

Il flaconcino deve essere tenuto con fermezza e agitato energicamente per 10 secondi completi. Il flaconcino deve essere capovolto e la risospensione deve essere controllata. Deve avere un aspetto uniforme. Se la sospensione non è uniforme, il flaconcino deve essere agitato nuovamente. La presenza di piccole bolle d'aria è normale.

Le iniezioni devono essere somministrate in sede ventrogluteale (raccomandata) o dorsogluteale.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

REKAMBYS non deve essere somministrato in concomitanza con i seguenti medicinali, in quanto potrebbe verificarsi una riduzione significativa delle concentrazioni plasmatiche di rilpivirina (dovuta all'induzione dell'enzima CYP3A), con possibile conseguente perdita degli effetti terapeutici di REKAMBYS (vedere paragrafo 4.5):

- carbamazepina, oxcarbazepina, fenobarbital, fenitoina (anticonvulsivanti)
- rifabutina, rifampicina, rifapentina (antimicobatterici)
- desametasone (glucocorticoide per via sistemica), ad eccezione di terapie a dose singola
- iperico (*Hypericum perforatum*).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Rischio di resistenza in seguito a interruzione del trattamento

Per ridurre al minimo il rischio di sviluppare resistenza virale, è indispensabile adottare una terapia antiretrovirale alternativa ampiamente soppressiva non oltre un mese dopo l'ultima iniezione mensile di REKAMBYS o non oltre due mesi dopo l'ultima iniezione bimestrale di REKAMBYS.

Se si sospetta un fallimento virologico, è necessario adottare un regime alternativo il prima possibile.

Proprietà inerenti la lunga durata d'azione delle iniezioni di rilpivirina

Concentrazioni residue di rilpivirina possono rimanere nella circolazione sistemica dei pazienti per periodi prolungati (fino a 4 anni in alcuni pazienti) e devono essere prese in considerazione al momento dell'interruzione della terapia con REKAMBYS (vedere paragrafi 4.5, 4.6, 4.7 e 4.9).

Fattori basali associati a fallimento virologico

Prima di iniziare il regime, si deve tenere in considerazione che le analisi multivariabili indicano che una combinazione di almeno 2 dei seguenti fattori basali potrebbe essere associata a un aumento del rischio di fallimento virologico: mutazioni preesistenti di resistenza a rilpivirina, HIV-1 sottotipo A6/A1 o IMC ≥ 30 kg/m². I dati disponibili suggeriscono che il fallimento virologico si verifica più spesso quando questi pazienti sono trattati con lo schema posologico bimestrale rispetto al regime posologico mensile. Nei pazienti con un'anamnesi terapeutica incompleta o incerta, senza analisi di resistenza pre-trattamento, è necessaria cautela in presenza di IMC ≥ 30 kg/m² o HIV-1 sottotipo A6/A1 (vedere paragrafo 5.1).

Reazioni post-iniezione

La somministrazione accidentale per via endovenosa può provocare eventi avversi dovuti a temporanee concentrazioni plasmatiche elevate. Negli studi clinici sono state segnalate gravi reazioni post-iniezione entro alcuni minuti dall'iniezione di rilpivirina. Queste reazioni includono sintomi come dispnea, broncospasmo, agitazione, crampi addominali, eruzione cutanea/orticaria, capogiro, vampate di calore, sudorazione, intorpidimento orale, variazioni della pressione arteriosa e dolore (ad es. alla schiena e al torace). Questi eventi sono stati molto rari e hanno iniziato a risolversi nel giro di minuti dopo l'iniezione. Alcuni dei pazienti hanno ricevuto una terapia sintomatica, a discrezione del medico curante.

Seguire attentamente le Istruzioni per l'uso durante la preparazione e la somministrazione di REKAMBYS (vedere paragrafo 4.2). Tenere in osservazione i pazienti per un breve periodo (circa 10 minuti) dopo l'iniezione. Se un paziente manifesta una reazione post-iniezione, monitorare e trattare secondo le indicazioni cliniche.

Effetti cardiovascolari

REKAMBYS deve essere usato con cautela quando somministrato in concomitanza con un medicinale che presenta un rischio noto di torsione di punta. A dosi sovratераpeutiche (75 mg e 300 mg una volta al giorno), rilpivirina orale è stata associata a un prolungamento dell'intervallo QTc all'elettrocardiogramma (ECG) (vedere paragrafi 4.5, 4.8 e 5.2). La rilpivirina per via orale alla dose raccomandata di 25 mg una volta al giorno non è associata a effetti clinicamente rilevanti sul QTc. Le concentrazioni plasmatiche di rilpivirina dopo le iniezioni di REKAMBYS sono sovrapponibili a quelle della terapia con rilpivirina orale.

Co-infezione da HBV/HCV

I pazienti con co-infezione da epatite B sono stati esclusi dagli studi con REKAMBYS. L'avvio di una terapia con REKAMBYS nei pazienti con co-infezione da epatite B non è raccomandato. Nei pazienti con co-infezione da epatite B che assumono rilpivirina orale, l'incidenza di un aumento degli enzimi epatici è risultata più elevata rispetto ai pazienti senza co-infezione da epatite B in terapia con rilpivirina orale. I medici devono fare riferimento alle attuali linee guida terapeutiche per la gestione dell'infezione da HIV nei pazienti con co-infezione da virus dell'epatite B.

I dati disponibili nei pazienti con co-infezione da epatite C sono limitati. Nei pazienti con co-infezione da epatite C che assumono rilpivirina orale, l'incidenza di un innalzamento degli enzimi epatici è risultata più elevata rispetto ai pazienti senza co-infezione da epatite C in terapia con rilpivirina orale. L'esposizione farmacocinetica di rilpivirina orale e iniettabile nei pazienti con co-infezione è risultata

sovrapponibile a quella dei pazienti senza infezione concomitante da epatite C. Si raccomanda il monitoraggio della funzionalità epatica nei pazienti con co-infezione da epatite C.

Interazioni con altri medicinali

REKAMBYS non deve essere somministrato con altri medicinali antiretrovirali, ad eccezione di cabotegravir iniettabile, per il trattamento dell'infezione da HIV-1 (vedere paragrafo 4.5).

Gravidanza

I dati relativi all'uso di REKAMBYS in donne in gravidanza sono limitati. REKAMBYS non è raccomandato in gravidanza a meno che il beneficio atteso giustifichi il potenziale rischio. Sono state osservate esposizioni inferiori a rilpivirina orale durante l'assunzione di rilpivirina 25 mg una volta al giorno in gravidanza. Negli studi di Fase III con rilpivirina orale, un'esposizione inferiore a rilpivirina, simile a quella osservata durante la gravidanza, è stata associata a un aumento del rischio di fallimento virologico; pertanto, è necessario monitorare attentamente la carica virale. In alternativa, deve essere presa in considerazione l'adozione di un altro regime ART (vedere paragrafi 4.6, 5.1 e 5.2).

Sindrome da riattivazione immunitaria

Nei pazienti con infezione da HIV e in stato di immunodeficienza severa al momento dell'inizio della terapia antiretrovirale di combinazione (CART), può insorgere una reazione infiammatoria ad agenti patogeni opportunisti asintomatici o residui, causando serie condizioni cliniche o un peggioramento dei sintomi. Generalmente, tali reazioni sono state osservate entro le prime settimane o i primi mesi dopo l'inizio della CART. Esempi rilevanti sono le retiniti da citomegalovirus, le infezioni da micobatteri generalizzate e/o focali e la polmonite da *Pneumocystis jirovecii*. Occorre valutare eventuali sintomi infiammatori e istituire un trattamento laddove necessario. Nel contesto dell'immunoricostruzione sono state segnalate anche patologie autoimmuni (come la malattia di Graves e l'epatite autoimmune); tuttavia, il tempo di insorgenza registrato è più variabile e questi eventi possono verificarsi molti mesi dopo l'inizio del trattamento.

Infezioni opportunistiche

I pazienti devono essere informati che REKAMBYS o qualsiasi altra terapia antiretrovirale non cura l'infezione da HIV e che potrebbero sviluppare infezioni opportunistiche e altre complicazioni dell'infezione da HIV. Pertanto, i pazienti devono essere strettamente monitorati clinicamente da un medico esperto nel trattamento di queste patologie associate all'HIV.

Eccipienti

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per iniezione, cioè essenzialmente "senza sodio"

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

REKAMBYS, in associazione a cabotegravir iniettabile, è destinato all'uso come regime terapeutico completo per il trattamento dell'infezione da HIV-1 e non deve essere somministrato con altri medicinali antiretrovirali per il trattamento dell'HIV-1. Per tale motivo non si forniscono informazioni sulle interazioni farmacologiche con altri antiretrovirali. Dal punto di vista delle interazioni farmacologiche, non ci sono limitazioni nell'uso di altri medicinali antiretrovirali dopo l'interruzione della terapia con REKAMBYS.

Per il trattamento durante la fase di induzione con rilpivirina orale e nel caso in cui le dosi saltate vengano sostituite dalla terapia con rilpivirina orale, fare riferimento all'RCP di rilpivirina compresse per informazioni sulle interazioni farmacologiche.

Medicinali che influenzano l'esposizione a rilpivirina

Rilpivirina viene metabolizzata principalmente dal citocromo P450 (CYP)3A. I medicinali che inducono o inibiscono il CYP3A possono quindi alterare la clearance di rilpivirina (vedere paragrafo 5.2). Durante la co-somministrazione di rilpivirina e medicinali induttori di CYP3A è stata osservata una riduzione delle concentrazioni plasmatiche di rilpivirina che potrebbe ridurre gli effetti terapeutici.

Durante la co-somministrazione di rilpivirina e medicinali inibitori di CYP3A è stato osservato un aumento delle concentrazioni plasmatiche di rilpivirina.

Quando si usa rilpivirina per via orale l'impiego di inibitori della pompa protonica è controindicato (vedere il RCP rilpivirina compresse, paragrafo 4.3).

Medicinali che subiscono l'influenza dell'uso di rilpivirina

È improbabile che rilpivirina possa avere un effetto clinicamente rilevante sull'esposizione a medicinali metabolizzati dagli enzimi CYP.

Rilpivirina inibisce la glicoproteina-P *in vitro* (IC₅₀ pari a 9,2 µM). In uno studio clinico, l'impiego di rilpivirina orale (25 mg QD) non ha influenzato significativamente la farmacocinetica della digossina.

Rilpivirina è un inibitore *in vitro* del trasportatore MATE-2K con un IC₅₀ < 2,7 nM. Le implicazioni cliniche di questo dato non sono attualmente note.

Tabella delle interazioni

Le interazioni teoriche e pratiche selezionate tra rilpivirina e medicinali somministrati in concomitanza sono elencate nella Tabella 6; si basano sugli studi condotti con rilpivirina orale oppure sono interazioni farmacologiche potenzialmente manifestabili (l'aumento è indicato da “↑”, la diminuzione da “↓”, l'assenza di variazioni da “↔”, la non applicabilità da “NA”, l'intervallo di confidenza da “IC”).

Tabella 6 Interazioni e raccomandazioni sulla dose in associazione con altri medicinali

Medicinali per area terapeutica	Interazione Variazione media geometrica (%) ^Ω	Raccomandazioni per la co-somministrazione
AGENTI ANTIVIRALI		
Cabotegravir	AUC cabotegravir ↔ C _{min} cabotegravir ↔ C _{max} cabotegravir ↔ AUC rilpivirina ↔ C _{min} rilpivirina ↓ 8% C _{max} rilpivirina ↔	Non è necessario alcun aggiustamento della dose.
Ribavirina	Non studiata. Non sono previste interazioni farmacologiche clinicamente rilevanti.	Non è necessario alcun aggiustamento della dose.
ANTICONVULSIVANTI		
Carbamazepina Oxcarbazepina Fenobarbital Fenitoina	Non studiata. Sono previste diminuzioni significative delle concentrazioni plasmatiche di rilpivirina. (induzione degli enzimi CYP3A)	Rilpivirina non deve essere usata in associazione a questi anticonvulsivanti, in quanto la co-somministrazione potrebbe determinare una perdita degli effetti terapeutici di rilpivirina (vedere paragrafo 4.3).

AGENTI ANTIMICOTICI AZOLICI		
Ketoconazolo* [#] 400 mg QD	AUC ketoconazolo ↓ 24% C _{min} ketoconazolo ↓ 66% C _{max} ketoconazolo ↔ (induzione di CYP3A dovuta alle dosi elevate di rilpivirina nello studio) AUC rilpivirina ↑ 49% C _{min} rilpivirina ↑ 76% C _{max} rilpivirina ↑ 30% (inibizione degli enzimi CYP3A)	Non è necessario alcun aggiustamento della dose.
Fluconazolo Itraconazolo Posaconazolo Voriconazolo	Non studiata. L'uso concomitante di REKAMBYS con agenti antimicotici azolici potrebbe determinare un aumento delle concentrazioni plasmatiche di rilpivirina. (inibizione degli enzimi CYP3A)	Non è necessario alcun aggiustamento della dose.
ANTIMICOBATTERICI		
Rifabutina* [#] 300 mg QD 300 mg QD (+ rilpivirina 25 mg QD) 300 mg QD (+ rilpivirina 50 mg QD)	AUC rifabutina ↔ C _{min} rifabutina ↔ C _{max} rifabutina ↔ AUC 25- <i>O</i> -desacetil-rifabutina ↔ C _{min} 25- <i>O</i> -desacetil-rifabutina ↔ C _{max} 25- <i>O</i> -desacetil-rifabutina ↔ AUC rilpivirina ↓ 42% C _{min} rilpivirina ↓ 48% C _{max} rilpivirina ↓ 31% AUC rilpivirina ↑ 16%* C _{min} rilpivirina ↔* C _{max} rilpivirina ↑ 43%* * rispetto a rilpivirina 25 mg QD in monoterapia (induzione degli enzimi CYP3A)	REKAMBYS non deve essere usato in associazione a rifabutina, in quanto non sono state stabilite specifiche raccomandazioni posologiche. È probabile che la co-somministrazione determini una perdita dell'effetto terapeutico di rilpivirina (vedere paragrafo 4.3).
Rifampicina* [#] 600 mg QD	AUC rifampicina ↔ C _{min} rifampicina NA C _{max} rifampicina ↔ AUC 25-desacetil-rifampicina ↓ 9% C _{min} 25-desacetil-rifampicina NA C _{max} 25-desacetil-rifampicina ↔ AUC rilpivirina ↓ 80% C _{min} rilpivirina ↓ 89% C _{max} rilpivirina ↓ 69% (induzione degli enzimi CYP3A)	Rilpivirina non deve essere usata in associazione a rifampicina, in quanto è probabile che la co-somministrazione determini una perdita degli effetti terapeutici di rilpivirina (vedere paragrafo 4.3).
Rifapentina	Non studiata. Sono previste diminuzioni significative delle concentrazioni plasmatiche di rilpivirina. (induzione degli enzimi CYP3A)	Rilpivirina non deve essere usata in combinazione con rifapentina, in quanto è probabile che la co-somministrazione determini una perdita degli effetti terapeutici di rilpivirina (vedere paragrafo 4.3).

ANTIBIOTICI MACROLIDI		
Clarithromicina Eritromicina	Non studiata. Si prevede un aumento dell'esposizione a rilpivirina. (inibizione degli enzimi CYP3A)	Prendere in considerazione il ricorso ad alternative come azitromicina, laddove possibile.
GLUCOCORTICOIDI O CORTICOSTEROIDI		
Desametasone (per via sistemica, ad eccezione di una dose singola)	Non studiata. Sono previste diminuzioni dose-dipendenti delle concentrazioni plasmatiche di rilpivirina. (induzione degli enzimi CYP3A)	Rilpivirina non deve essere usata in associazione a desametasone per via sistemica (ad eccezione di una dose singola), in quanto la co-somministrazione potrebbe determinare una perdita degli effetti terapeutici di rilpivirina (vedere paragrafo 4.3). Prendere in considerazione il ricorso ad alternative, particolarmente in caso di uso a lungo termine.
ANALGESICI NARCOTICI		
Metadone* 60-100 mg QD, dose personalizzata	AUC R(-) metadone ↓ 16% C _{min} R(-) metadone ↓ 22% C _{max} R(-) metadone ↓ 14% AUC rilpivirina ↔* C _{min} rilpivirina ↔* C _{max} rilpivirina ↔* * in base a controlli storici	Non sono necessari aggiustamenti della dose quando si inizia la somministrazione concomitante di metadone e rilpivirina. Si raccomanda tuttavia il monitoraggio clinico, dato che la terapia di mantenimento con metadone potrebbe necessitare di aggiustamenti in alcuni pazienti.
ANTIARITMICI		
Digossina*	AUC digossina ↔ C _{min} digossina NA C _{max} digossina ↔	Non è necessario alcun aggiustamento della dose.
ANTIDIABETICI		
Metformina*	AUC metformina ↔ C _{min} metformina NA C _{max} metformina ↔	Non è necessario alcun aggiustamento della dose.
PRODOTTI ERBORISTICI		
Iperico (<i>Hypericum perforatum</i>)	Non studiata. Sono previste diminuzioni significative delle concentrazioni plasmatiche di rilpivirina. (induzione degli enzimi CYP3A)	Rilpivirina non deve essere usata in associazione a prodotti contenenti iperico, in quanto la co-somministrazione potrebbe determinare una perdita degli effetti terapeutici di rilpivirina (vedere paragrafo 4.3).
ANALGESICI		
Paracetamolo** Dose singola 500 mg	AUC paracetamolo ↔ C _{min} paracetamolo NA C _{max} paracetamolo ↔ AUC rilpivirina ↔ C _{min} rilpivirina ↑ 26% C _{max} rilpivirina ↔	Non è necessario alcun aggiustamento della dose.
CONTRACCETTIVI ORALI		
Etinilestradiolo* 0,035 mg QD Noretindrone 1 mg QD	AUC etinilestradiolo ↔ C _{min} etinilestradiolo ↔ C _{max} etinilestradiolo ↑ 17% AUC noretindrone ↔ C _{min} noretindrone ↔ C _{max} noretindrone ↔ AUC rilpivirina ↔* C _{min} rilpivirina ↔* C _{max} rilpivirina ↔* * in base a controlli storici	Non è necessario alcun aggiustamento della dose.

INIBITORI DELLA HMG CO-A REDUTTASI		
Atorvastatina*# 40 mg QD	AUC atorvastatina ↔ C _{min} atorvastatina ↓ 15% C _{max} atorvastatina ↑ 35% AUC rilpivirina ↔ C _{min} rilpivirina ↔ C _{max} rilpivirina ↓ 9%	Non è necessario alcun aggiustamento della dose.
INIBITORI DELLA FOSFODIESTERASI TIPO 5 (PDE-5)		
Sildenafil*# Dose singola 50 mg	AUC sildenafil ↔ C _{min} sildenafil NA C _{max} sildenafil ↔ AUC rilpivirina ↔ C _{min} rilpivirina ↔ C _{max} rilpivirina ↔	Non è necessario alcun aggiustamento della dose.
Vardenafil Tadalafil	Non studiata.	Non è necessario alcun aggiustamento della dose.

^Ω % di aumento/diminuzione sulla base di studi di interazione farmaco-farmaco con rilpivirina orale

* L'interazione tra rilpivirina e questo medicinale è stata valutata in uno studio clinico. Tutte le altre interazioni farmaco-farmaco illustrate sono frutto di previsione.

Questo studio di interazione è stato condotto con una dose di rilpivirina superiore alla dose raccomandata al fine di valutare l'effetto massimale sul medicinale somministrato in concomitanza. La raccomandazione di dosaggio è applicabile alla dose raccomandata di rilpivirina 25 mg QD.

Medicinali che prolungano il QT

Rilpivirina orale alla dose raccomandata di 25 mg una volta al giorno non è associata a effetti clinicamente rilevanti sul QTc. Le concentrazioni plasmatiche di rilpivirina dopo le iniezioni di REKAMBYS alla dose raccomandata di 600 mg una volta al mese o 900 mg ogni 2 mesi sono comparabili a quelle ottenute con rilpivirina orale a una dose di 25 mg al giorno (QD). In uno studio su soggetti sani, le dosi sovraterapeutiche di rilpivirina orale (75 mg una volta al giorno e 300 mg una volta al giorno) hanno dimostrato di prolungare l'intervallo QTc dell'ECG (vedere paragrafo 5.1). REKAMBYS deve essere usato con cautela quando somministrato in concomitanza con un medicinale che presenta un rischio noto di torsione di punta (vedere paragrafo 4.4).

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

L'effetto di REKAMBYS sulla gravidanza negli esseri umani è sconosciuto.

Un moderato numero di dati su rilpivirina orale in donne in gravidanza (fra 300 e 1 000 gravidanze esposte) indica che rilpivirina non causa malformazioni o tossicità fetale/neonatale.

Uno studio condotto su 19 donne in gravidanza trattate con rilpivirina orale in associazione a una terapia di fondo durante il secondo e il terzo trimestre di gestazione e dopo il parto ha dimostrato esposizioni inferiori a rilpivirina orale in gravidanza; pertanto, è necessario monitorare attentamente la carica virale se REKAMBYS viene usato durante la gravidanza.

Gli studi sugli animali non mostrano una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3).

REKAMBYS non è raccomandato in gravidanza a meno che il beneficio atteso giustifichi il potenziale rischio.

Deve essere preso in considerazione un regime orale alternativo in accordo con le attuali linee guida di trattamento. Dopo l'interruzione di REKAMBYS, in alcuni pazienti rilpivirina può rimanere nella circolazione sistemica fino a 4 anni (vedere paragrafo 4.4).

Allattamento

Sulla base dei dati sugli animali, è prevedibile che rilpivirina sia secreta nel latte materno, sebbene ciò non sia stato confermato nell'uomo. Dopo l'interruzione di REKAMBYS, in alcuni pazienti rilpivirina potrebbe essere presente nel latte materno fino a 4 anni.

Al fine di evitare la trasmissione dell'HIV al bambino, si raccomanda alle donne affette da HIV di non allattare al seno.

Fertilità

Non sono disponibili dati relativi agli effetti di rilpivirina sulla fertilità negli esseri umani. Negli studi sugli animali non sono stati osservati effetti clinicamente rilevanti sulla fertilità (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

I pazienti devono essere informati della possibilità di manifestare stanchezza, capogiri e sonnolenza durante il trattamento con REKAMBYS (vedere paragrafo 4.8).

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse (AR) segnalate più frequentemente negli studi sulla somministrazione mensile sono state reazioni in sede di iniezione (fino all'84%), cefalea (fino al 12%) e piressia (10%).

Le AR segnalate più frequentemente sulla somministrazione bimestrale sono state reazioni in sede di iniezione (76%), cefalea (7%) e piressia (7%).

Tabella delle reazioni avverse

Le AR identificate per rilpivirina e/o a cabotegravir sono elencate secondo la classificazione per sistemi e organi (SOC) e per frequenza (vedere Tabella 7). Le frequenze sono definite come: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$) e non comune ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$).

Tabella 7 Tabella delle reazioni avverse¹

Classificazione per sistemi e organi (SOC) secondo MedDRA	Categoria di frequenza	AR per rilpivirina + cabotegravir
Patologie del sistema emolinfopoietico	Comune	conta dei leucociti diminuita ² , emoglobina diminuita ² , conta piastrinica diminuita ²
Disturbi del sistema immunitario	Non comune	sindrome da riattivazione immunitaria ²
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Molto comune	colesterolo totale (a digiuno) aumentato ² , colesterolo LDL (a digiuno) aumentato ²
	Comune	appetito ridotto ² , trigliceridi (a digiuno) aumentati ²
Disturbi psichiatrici	Comune	depressione, ansia, sogni anormali, insonnia, disturbi del sonno ² , umore depresso ²
Patologie del sistema nervoso	Molto comune	Cefalea
	Comune	Capogiri
	Non comune	sonnolenza, reazioni vasovagali (in risposta alle iniezioni)
Patologie gastrointestinali	Molto comune	amilasi pancreatica aumentata ²
	Comune	nausea, vomito, dolore addominale ³ , flatulenza, diarrea, fastidio addominale ² , bocca secca ² , lipasi aumentata ²
Patologie epatobiliari	Non comune	epatotossicità

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Comune	eruzione cutanea ⁴
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Comune	Mialgia
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Molto comune	reazioni in sede di iniezione (dolore e fastidio, nodulo, indurimento), piressia ⁵
	Comune	reazioni in sede di iniezione (tumefazione, eritema, prurito, lividura, calore, ematoma), stanchezza, astenia, malessere
	Non comune	reazioni in sede di iniezione (cellulite, ascesso, anestesia, emorragia, alterazione del colore)
Esami diagnostici	Comune	peso aumentato
	Non comune	transaminasi aumentate, bilirubina ematica aumentata

¹ La frequenza delle reazioni avverse (AR) identificate si basa su tutte le manifestazioni riportate degli eventi e non è limitata alle reazioni considerate almeno possibilmente correlate a giudizio dello sperimentatore.

² Ulteriori reazioni avverse osservate con rilpivirina orale in altre sperimentazioni.

³ Dolore addominale include i seguenti *preferred term* MedDRA raggruppati: dolore addominale, dolore addominale superiore.

⁴ Eruzione cutanea include i seguenti *preferred term* MedDRA raggruppati: eruzione cutanea, eruzione eritematosa, eruzione cutanea generalizzata, eruzione cutanea maculare, eruzione cutanea maculo-papulare, esantema morbilliforme, eruzione cutanea papulare, eruzione cutanea pruriginosa.

⁵ Piressia include i seguenti *preferred term* MedDRA raggruppati: piressia, sensazione di caldo, temperatura corporea aumentata. La maggior parte degli eventi di piressia sono stati segnalati entro una settimana dalle iniezioni.

Il profilo di sicurezza complessivo alla Settimana 96 e alla Settimana 124 nello studio FLAIR era coerente con quello osservato alla Settimana 48, senza identificare nuovi dati sulla sicurezza. Nella fase di estensione dello studio FLAIR, l'inizio del regime di iniezioni con rilpivirina più cabotegravir senza induzione orale (iniezione diretta) non è stato associato a nuovi problemi di sicurezza correlati all'omissione della fase di induzione orale.

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Reazioni locali in sede di iniezione (ISR)

Fino all'1% dei soggetti ha interrotto la terapia iniettiva con rilpivirina e cabotegravir a causa di ISR.

Le reazioni in sede di iniezione sono state generalmente lievi (Grado 1 nel 70-75% dei soggetti) o moderate (Grado 2 nel 27-36% dei soggetti). Il 3-4% dei soggetti ha manifestato ISR di grave entità (Grado 3). La durata mediana degli eventi ISR è stata di 3 giorni. La percentuale dei soggetti che hanno riferito ISR si è ridotta nel tempo.

Peso aumentato

Alla settimana 48, i soggetti partecipanti agli studi di Fase III FLAIR e ATLAS che avevano ricevuto rilpivirina più cabotegravir presentavano un aumento mediano di peso pari a 1,5 kg; i soggetti del gruppo che aveva mantenuto il proprio regime antiretrovirale in corso (CAR) presentavano un aumento mediano di peso pari a 1,0 kg (analisi aggregata).

Nei singoli studi FLAIR e ATLAS, l'aumento mediano di peso nei bracci rilpivirina più cabotegravir è stato rispettivamente di 1,3 kg e 1,8 kg, a fronte di un aumento di 1,5 kg e 0,3 kg nei bracci CAR.

Alla settimana 48, nello studio ATLAS-2M l'aumento mediano di peso in entrambi i bracci rilpivirina+cabotegravir (somministrazione mensile e bimestrale) è stato di 1,0 kg.

Variazioni nell'ematochimica di laboratorio

Livelli elevati di transaminasi (ALT/AST) sono stati osservati in soggetti in terapia con rilpivirina più cabotegravir durante gli studi clinici. Questi aumenti sono stati principalmente attribuiti a un'epatite

virale acuta. Alcuni soggetti in terapia con rilpivirina orale più cabotegravir orale hanno presentato un innalzamento delle transaminasi attribuito a sospetta epatotossicità farmaco-correlata; tali alterazioni si sono dimostrate reversibili dopo l'interruzione del trattamento.

Con la terapia a base di rilpivirina più cabotegravir sono stati osservati piccoli aumenti non progressivi della bilirubina totale (senza ittero clinico). Queste alterazioni non sono considerate clinicamente rilevanti in quanto probabilmente rispecchiano la competizione per una via di eliminazione comune (UGT1A1) tra cabotegravir e bilirubina non coniugata.

Livelli elevati di lipasi sono stati osservati durante gli studi clinici con rilpivirina più cabotegravir. Aumenti di lipasi di Grado 3 e 4 si sono verificati ad una più elevata incidenza con rilpivirina più cabotegravir rispetto a CAR. Questi aumenti sono stati generalmente asintomatici e non hanno portato a interruzioni di rilpivirina più cabotegravir. Nello studio ATLAS-2M è stato segnalato un caso di pancreatite fatale con Grado 4 di lipasi e fattori confondenti (inclusa un'anamnesi di pancreatite) per il quale la causalità del regime di iniezione non può essere esclusa.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V.

4.9 Sovradosaggio

Allo stato attuale, l'esperienza di sovradosaggio con REKAMBYS è limitata. In caso di sovradosaggio, il paziente deve essere trattato con terapie di supporto e secondo le indicazioni cliniche, monitorando i segni vitali e l'ECG (intervallo QT), secondo necessità. Poiché rilpivirina ha un forte legame con le proteine plasmatiche, è improbabile che la dialisi determini una significativa rimozione del principio attivo.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: antivirali per uso sistemico, inibitori non nucleosidici della trascrittasi inversa, codice ATC: J05AG05

Meccanismo d'azione

Rilpivirina è un inibitore non nucleosidico della trascrittasi inversa (NNRTI) diarilpirimidinico dell'HIV-1. L'attività di rilpivirina è mediata dall'inibizione non competitiva della trascrittasi inversa (RT) dell'HIV-1. Rilpivirina non inibisce le DNA-polimerasi α , β e γ nelle cellule umane.

Attività antivirale *in vitro*

Rilpivirina ha evidenziato un'attività contro ceppi di laboratorio di HIV-1 wild type in una linea di linfociti T con infezione acuta, con un valore mediano di EC₅₀ per HIV-1/IIIB pari a 0,73 nM (0,27 ng/mL). Sebbene rilpivirina abbia dimostrato una limitata attività *in vitro* nei confronti dell'HIV-2, con valori di EC₅₀ variabili da 2.510 a 10.830 nM (da 920 a 3.970 ng/mL), il trattamento dell'infezione da HIV-2 con rilpivirina non è raccomandato in assenza di dati clinici.

Rilpivirina ha anche dimostrato un'attività antivirale nei confronti di un ampio spettro di isolati primari di HIV-1 del gruppo M (sottotipi A, B, C, D, F, G, H), con valori di EC₅₀ variabili da 0,07 a 1,01 nM (da 0,03 a 0,37 ng/mL) e di isolati primari del gruppo O, con valori di EC₅₀ variabili da 2,88 a 8,45 nM (da 1,06 a 3,10 ng/mL).

Resistenza

Considerando tutti i dati disponibili *in vitro* e *in vivo* ottenuti dall'uso di rilpivirina orale in pazienti non trattati in precedenza, l'attività di rilpivirina può essere influenzata dalle seguenti mutazioni associate a resistenza, se presenti al basale: K101E, K101P, E138A, E138G, E138K, E138R, E138Q, V179L, Y181C, Y181I, Y181V, Y188L, H221Y, F227C, M230I, M230L e la combinazione di L100I e K103N.

In coltura cellulare

Sono stati selezionati dei ceppi resistenti a rilpivirina in coltura cellulare, a partire da HIV-1 wild type di origini e sottotipi differenti, nonché HIV-1 resistente a NNRTI. Le mutazioni associate a resistenza più comunemente osservate comprendevano L100I, K101E, V108I, E138K, V179F, Y181C, H221Y, F227C e M230I.

Pazienti in soppressione virologica

Il numero di soggetti che hanno soddisfatto i criteri di fallimento virologico confermato (CVF) è stato minimo nei dati aggregati degli studi di Fase III ATLAS e FLAIR. Sono emersi 7 casi di CVF in terapia con rilpivirina più cabotegravir (7/591, 1,2%) e 7 casi di CVF in regime antiretrovirale corrente (7/591, 1,2%) fino alla Settimana 48. Dall'analisi aggregata è risultato che nel gruppo in terapia con rilpivirina più cabotegravir, 5 soggetti su 591 (0,8%) hanno sviluppato resistenza: 5/591 (0,8%) e 4/591 (0,7%) con mutazioni associate a resistenza a rilpivirina (K101E [n=1], E138A/E/K/T [n=1], E138A [n=1] o E138K [n=2]) e/o cabotegravir (G140R [n=1], Q148R [n=2] o N155H [n=1]), rispettivamente. I 4 fallimenti virologici confermati (CVF) su cabotegravir più rilpivirina in FLAIR avevano HIV-1 sottotipo A1 (n=3) o AG (n=1). Un caso di CVF nello studio FLAIR non aveva mai ricevuto un'iniezione. I 3 CVF con cabotegravir più rilpivirina nello studio ATLAS avevano HIV-1 sottotipo A, A1 o AG. In 2 di questi 3 CVF, le mutazioni associate a resistenza a rilpivirina osservate al fallimento sono state osservate anche al basale nel DNA dell'HIV-1 delle cellule mononucleate del sangue periferico (PBMC).

Nello studio ATLAS-2M 10 soggetti hanno soddisfatto i criteri di CVF fino alla Settimana 48: 8/522 (1,5%) nel braccio Q8W e 2/523 (0,4%) nel braccio Q4W. Nel gruppo Q8W, 5/522 (1,0%) hanno sviluppato resistenza: 4/522 (0,8%) e 5/522 (1,0%) con mutazioni associate rispettivamente a resistenza a rilpivirina (E138A [n=1], E138K [n=1], K101E [n=2] o Y188L [n=1]) e/o cabotegravir (Q148R [n=3] o N155H [n=4]). Nel gruppo Q4W, 2/523 (0,4%) hanno sviluppato resistenza: 1/523 (0,2%) e 2/523 (0,4%) con mutazioni associate rispettivamente a resistenza a rilpivirina (K101E [n=1], M230L [n=1]) e/o cabotegravir (E138K [n=1], Q148R [n=1] o N155H [n=1]). Al basale nel braccio di ogni 8 settimane (Q8W), 5 soggetti avevano mutazioni associate a resistenza a rilpivirina e 1 di quei soggetti presentava una mutazione associata a resistenza a cabotegravir. Nessuno dei soggetti nel braccio di ogni 4 settimane (Q4W) ha avuto qualsiasi mutazione associata a resistenza a rilpivirina o cabotegravir al basale. I 10 CVF con cabotegravir più rilpivirina in ATLAS-2M avevano HIV-1 sottotipo A (n=1), A1 (n=2), B (n=4), C (n=2) o Complesso (n=1).

Resistenza crociata

Virus mutanti sito-specifici resistenti a NNRTI

In una serie di 67 ceppi di laboratorio ricombinanti di HIV-1 con una mutazione in posizioni della trascrittasi inversa (RT) associata a resistenza a NNRTI, comprese le più comuni K103N e Y181C, rilpivirina ha mostrato un'attività antivirale nei confronti di 64 (96%) di questi ceppi. Le uniche mutazioni associate a resistenza caratterizzate da una perdita di sensibilità a rilpivirina sono state: K101P, Y181I e Y181V. La sola mutazione K103N non ha comportato una riduzione di sensibilità a rilpivirina, mentre la combinazione di K103N e L100I ha determinato una riduzione di sensibilità a rilpivirina di 7 volte.

Isolati clinici ricombinanti

Il 62% di 4 786 isolati clinici HIV1 ricombinanti resistenti a efavirenz e/o nevirapina ha mantenuto la sensibilità a rilpivirina (fattore moltiplicativo \leq cut-off biologico).

Pazienti in soppressione virologica

Dall'analisi degli studi di Fase III ATLAS e FLAIR condotta alla Settimana 48 è emerso che 5 casi di CVF su 7 hanno presentato al fallimento una resistenza fenotipica contro rilpivirina. In questi 5 pazienti è stata osservata una resistenza crociata fenotipica contro efavirenz (n=4), etravirina (n=3) e nevirapina (n=4).

Effetti sull'elettrocardiogramma

In uno studio di crossover randomizzato e controllato con placebo e comparatore attivo (moxifloxacina 400 mg QD), condotto su 60 adulti sani, non sono stati osservati effetti sull'intervallo QTcF dovuti a rilpivirina orale alla dose raccomandata di 25 mg QD durante le 13 misurazioni effettuate nell'arco di 24 ore allo stato stazionario (steady-state). Le concentrazioni plasmatiche di rilpivirina dopo le iniezioni di REKAMBYS sono sovrapponibili a quelle ottenute con rilpivirina orale alla dose di 25 mg QD. REKAMBYS alla dose raccomandata di 600 mg una volta al mese o 900 mg ogni 2 mesi non è associato a effetti clinicamente rilevanti sul QTc.

Per dosi sovratrapetiche di rilpivirina orale di 75 mg QD e 300 mg QD valutate in soggetti adulti sani, le differenze medie massime temporali (limite superiore di confidenza del 95%) nell'intervallo QTcF rispetto al placebo dopo correzione dei valori basali sono risultate rispettivamente pari a 10,7 ms (15,3) e 23,3 ms (28,4). La somministrazione di rilpivirina orale 75 mg QD e 300 mg QD allo steady state ha determinato rispettivamente una C_{max} media circa 4,4 volte e 11,6 volte superiore alla C_{max} media allo steady state osservata con la dose raccomandata di REKAMBYS di 600 mg una volta al mese. La somministrazione di rilpivirina orale 75 mg QD e 300 mg QD allo steady state ha determinato rispettivamente una C_{max} media circa 4,1 volte e 10,7 volte superiore alla C_{max} media allo stato stazionario osservata con la dose raccomandata di REKAMBYS di 900 mg una volta ogni 2 mesi.

Efficacia e sicurezza clinica

Somministrazione mensile

L'efficacia di REKAMBYS più cabotegravir iniettabili è stata valutata in due studi di non inferiorità multicentrici di Fase III, randomizzati in aperto, con controllo attivo, a bracci paralleli: FLAIR (201584) e ATLAS (201585). L'analisi primaria è stata condotta dopo che tutti i soggetti avevano completato la visita della Settimana 48 o interrotto prematuramente lo studio.

Pazienti virologicamente soppressi (che hanno ricevuto un precedente regime a base di dolutegravir per 20 settimane)

Nello studio FLAIR, 629 soggetti con infezione da HIV-1 e naïve a terapie antiretrovirali (ART) sono stati sottoposti a un regime con l'inibitore del trasferimento del filamento di integrasi (INI) dolutegravir per 20 settimane (dolutegravir/abacavir/lamivudina oppure dolutegravir + altri 2 inibitori nucleosidici della trascrittasi inversa se i soggetti erano HLA-B*5701-positivi). I soggetti in soppressione virologica (HIV-1 RNA < 50 copie per mL, n=566) sono stati successivamente randomizzati (1:1) a ricevere un regime con rilpivirina più cabotegravir oppure a mantenere la terapia CAR. I soggetti randomizzati a ricevere rilpivirina più cabotegravir hanno iniziato il trattamento con una fase di induzione orale basata su una compressa di cabotegravir (30 mg) insieme a una compressa di rilpivirina (25 mg) una volta al giorno per almeno 4 settimane, cui ha fatto seguito un trattamento con un'iniezione mensile di cabotegravir (mese 1: 600 mg; dal mese 2 in poi: 400 mg) più un'iniezione mensile di rilpivirina (mese 1: 900 mg, dal mese 2 in poi: 600 mg), per un massimo di 96 settimane.

Pazienti virologicamente soppressi (stabili con precedente terapia antiretrovirale [ART] da almeno 6 mesi)

Nello studio ATLAS, 616 soggetti con infezione da HIV-1 già in ART, in soppressione virologica (da almeno 6 mesi; HIV-1 RNA < 50 copie per mL) sono stati randomizzati (1:1) a ricevere un regime con rilpivirina più cabotegravir oppure a mantenere la terapia CAR. I soggetti randomizzati a ricevere rilpivirina più cabotegravir hanno iniziato il trattamento con una fase di induzione orale basata su una

compressa di cabotegravir (30 mg) insieme a una compressa di rilpivirina (25 mg) una volta al giorno per almeno 4 settimane, cui ha fatto seguito un trattamento con un'iniezione mensile di cabotegravir (mese 1: 600 mg; dal mese 2 in poi: 400 mg) più un'iniezione mensile di rilpivirina (mese 1: 900 mg; dal mese 2 in poi: 600 mg), per altre 44 settimane. Prima della randomizzazione, nello studio ATLAS il 50%, il 17% e il 33% dei soggetti riceveva rispettivamente un NNRTI, un PI o un INI come classe del terzo agente terapeutico al basale; ciò era simile tra i bracci di trattamento.

Studi aggregati di fase 3

All'analisi aggregata al basale, nel braccio rilpivirina più cabotegravir l'età mediana dei soggetti era di 38 anni; il 27% era di sesso femminile, il 27% non era di razza bianca, l'1% aveva ≥ 65 anni e il 7% aveva una conta CD4+ inferiore a 350 cellule per mm³; queste caratteristiche erano simili tra i bracci di trattamento.

L'endpoint primario in entrambi gli studi era la percentuale di soggetti con livelli plasmatici di HIV-1 RNA ≥ 50 copie/mL alla Settimana 48 (algoritmo snapshot per la popolazione ITT-E).

In un'analisi aggregata dei due studi di Fase III, l'associazione rilpivirina più cabotegravir è risultata non inferiore alla terapia CAR nella percentuale dei soggetti che presentavano livelli plasmatici di HIV-1 RNA ≥ 50 c/mL (rispettivamente 1,9% e 1,7%) alla Settimana 48. La differenza di trattamento tra rilpivirina più cabotegravir e CAR, dopo aggiustamento, (0,2; IC al 95%: -1,4; 1,7) ha soddisfatto il criterio di non inferiorità (margine superiore di IC al 95% al di sotto del 4%) [vedere Tabella 8].

L'endpoint primario e gli altri esiti della Settimana 48, compresi gli esiti definiti da fattori chiave basali, per FLAIR, ATLAS e i dati aggregati sono illustrati nella Tabella 8 e nella Tabella 9.

Tabella 8 Esiti virologici del trattamento randomizzato negli studi FLAIR e ATLAS alla Settimana 48 (analisi snapshot)

	FLAIR		ATLAS		Dati aggregati	
	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 copie/mL[†]	6 (2,1)	7 (2,5)	5 (1,6)	3 (1,0)	11 (1,9)	10 (1,7)
Differenza di trattamento, % (IC al 95%)*	-0,4 (-2,8; 2,1)		0,7 (-1,2; 2,5)		0,2 (-1,4; 1,7)	
HIV-1 RNA < 50 copie/mL	265 (93,6)	264 (93,3)	285 (92,5)	294 (95,5)	550 (93,1)	558 (94,4)
Differenza di trattamento, % (IC al 95%)*	0,4 (-3,7; 4,5)		-3,0 (-6,7; 0,7)		-1,4 (-4,1; 1,4)	
Assenza di dati virologici in finestra alla Settimana 48	12 (4,2)	12 (4,2)	18 (5,8)	11 (3,6)	30 (5,1)	23 (3,9)
Motivazioni						
Interruzione dello studio/del farmaco dello studio per evento avverso o decesso	8 (2,8)	2 (0,7)	11 (3,6)	5 (1,6)	19 (3,2)	7 (1,2)
Interruzione dello studio/del farmaco dello studio per altre ragioni	4 (1,4)	10 (3,5)	7 (2,3)	6 (1,9)	11 (1,9)	16 (2,7)
Dati mancanti in finestra ma in studio	0	0	0	0	0	0

* Aggiustata per i fattori di stratificazione al basale.

† Sono inclusi i soggetti che hanno interrotto il trattamento per mancanza di efficacia e non in soppressione virologica. N=numero di soggetti in ciascun gruppo di trattamento, IC=intervallo di confidenza, CAR=regime antiretrovirale in corso, RPV=rilpivirina, CAB=cabotegravir.

Tabella 9 Percentuale di soggetti con livelli plasmatici di HIV-1 RNA \geq 50 copie/mL alla Settimana 48 per i principali fattori basali (esiti snapshot)

Fattori basali		Dati aggregati di FLAIR e ATLAS	
		RPV+CAB N=591 n/N (%)	CAR N=591 n/N (%)
CD4+ al basale (cellule/mm³)	< 350	0/42	2/54 (3,7)
	\geq 350, < 500	5/120 (4,2)	0/117
	\geq 500	6/429 (1,4)	8/420 (1,9)
Sesso	Maschile	6/429 (1,4)	9/423 (2,1)
	Femminile	5/162 (3,1)	1/168 (0,6)
Razza	Bianca	9/430 (2,1)	7/408 (1,7)
	Nera afro-americana	2/109 (1,8)	3/133 (2,3)
	Asiatica/Altro	0/52	0/48
IMC	< 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)
Età (anni)	< 50	9/492 (1,8)	8/466 (1,7)
	\geq 50	2/99 (2,0)	2/125 (1,6)
Terapia antivirale basale alla randomizzazione	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)

IMC=indice di massa corporea, PI=inibitore della proteasi, INI=inibitore dell'integrasi, NNRTI=inibitore non nucleosidico della trascrittasi inversa, RPV=rilpivirina, CAB=cabotegravir, CAR=regime antiretrovirale in corso.

Negli studi FLAIR e ATLAS le differenze di trattamento tra le varie caratteristiche al basale (conta CD4+, sesso, età, razza, IMC, classe del terzo agente terapeutico al basale) erano sovrapponibili.

Settimana 96 dello studio FLAIR

Nello studio FLAIR, i risultati a 96 settimane sono rimasti in linea con i risultati a 48 settimane. La percentuale di soggetti con livelli plasmatici di HIV-1 RNA \geq 50 c/mL nel braccio rilpivirina più cabotegravir (n=283) e nel braccio CAR (n=283) è stata rispettivamente del 3,2% e del 3,2% (differenza aggiustata di trattamento tra REKAMBYS più cabotegravir e CAR [0,0; IC al 95%: -2,9; 2,9]). La percentuale di soggetti con livelli plasmatici di HIV-1 RNA < 50 c/mL nel braccio REKAMBYS più cabotegravir e nel braccio CAR era rispettivamente dell'87% e dell'89%, (differenza aggiustata di trattamento tra REKAMBYS più cabotegravir e CAR [-2,8; IC al 95%: -8,2; 2,5]).

Settimana 124 dello studio FLAIR - Iniezione diretta rispetto alla fase di induzione orale

Nello studio FLAIR, è stata eseguita una valutazione della sicurezza e della efficacia alla Settimana 124 per i pazienti idonei a passare alla Settimana 100 da abacavir/dolutegravir/lamivudina a rilpivirina più cabotegravir nella Fase di estensione. Ai soggetti è stata data l'opzione di effettuare il passaggio con o senza una fase di induzione orale, creando un gruppo per l'induzione orale e un gruppo per l'iniezione diretta.

Alla Settimana 124, la percentuale di soggetti con HIV-1 RNA \geq 50 c/mL nel plasma è stata rispettivamente pari a 1/121 (0,8%) e 1/111 (0,9%) per i gruppi di induzione orale e di iniezione diretta. I tassi di soppressione virologica (HIV-1 RNA <50 c/mL) erano simili in entrambi i gruppi di induzione orale (113/121 [93,4%]) e di iniezione diretta (110/111 [99,1%]).

Somministrazione bimestrale

Pazienti virologicamente soppressi (stabili con precedente ART da almeno 6 mesi)

L'efficacia e la sicurezza di rilpivirina iniettabile somministrata ogni 2 mesi è stata valutata in uno studio multicentrico di Fase IIIb di non inferiorità, randomizzato in aperto, a bracci paralleli:

ATLAS-2M (207966). L'analisi primaria è stata condotta dopo che tutti i soggetti avevano completato la visita della Settimana 48 o interrotto anticipatamente lo studio.

Nello studio ATLAS-2M, 1.045 soggetti con infezione da HIV-1, già in ART e in soppressione virologica sono stati randomizzati (1:1) a ricevere un regime a base di iniezioni di rilpivirina e cabotegravir somministrate mensilmente oppure ogni 2 mesi. I soggetti inizialmente non in terapia con cabotegravir/rilpivirina hanno ricevuto un trattamento di induzione orale che prevedeva una compressa di rilpivirina (25 mg) più una compressa di cabotegravir (30 mg) al giorno per almeno 4 settimane. I soggetti randomizzati a ricevere mensilmente le iniezioni di rilpivirina (mese 1: 900 mg; dal mese 2 in poi: 600 mg) e le iniezioni di cabotegravir (mese 1: 600 mg, dal mese 2 in poi: 400 mg) sono stati sottoposti a questo trattamento per altre 44 settimane. I soggetti sono stati randomizzati a ricevere ogni 2 mesi le iniezioni di rilpivirina (un'iniezione da 900 mg ai Mesi 1, 2, 4 e in seguito ogni 2 mesi) e le iniezioni di cabotegravir (un'iniezione da 600 mg ai Mesi 1, 2, 4 e in seguito ogni 2 mesi) hanno ricevuto un trattamento per altre 44 settimane. Prima della randomizzazione, il 63%, il 13% e il 24% dei soggetti avevano ricevuto rilpivirina più cabotegravir rispettivamente per 0 settimane, per 1-24 settimane e per > 24 settimane.

Al basale l'età mediana dei soggetti era di 42 anni; il 27% era di sesso femminile, il 27% non era di razza bianca, il 4% aveva ≥ 65 anni e il 6% aveva una conta CD4+ inferiore a 350 cellule per mm³; queste caratteristiche erano simili tra i bracci di trattamento.

L'endpoint primario dello studio ATLAS-2M era la percentuale di soggetti con livelli plasmatici di HIV-1 RNA ≥ 50 c/mL alla Settimana 48 (algoritmo snapshot per la popolazione ITT-E).

Nello studio ATLAS-2M, la somministrazione bimestrale di rilpivirina più cabotegravir è risultata non inferiore alla somministrazione mensile di rilpivirina più cabotegravir riguardo alla percentuale di soggetti con livelli plasmatici di HIV-1 RNA ≥ 50 c/mL (rispettivamente 1,7% e 1,0%) alla Settimana 48. La differenza aggiustata di trattamento tra la somministrazione bimestrale e mensile di rilpivirina più cabotegravir (0,8; IC al 95%: -0,6; 2,2) ha soddisfatto il criterio di non inferiorità (limite superiore di IC al 95% al di sotto del 4%).

Tabella 10 Esiti virologici del trattamento randomizzato dello studio ATLAS-2M a 48 settimane (analisi snapshot)

	Somministrazione bimestrale (Q8W)	Somministrazione mensile (Q4W)
	N=522 (%)	N=523 (%)
HIV-1 RNA ≥ 50 copie/mL[†]	9 (1,7)	5 (1,0)
Differenza di trattamento, % (IC al 95%)*	0,8 (-0,6; 2,2)	
HIV-1 RNA < 50 copie/mL	492 (94,3)	489 (93,5)
Differenza di trattamento, % (IC al 95%)*	0,8 (-2,1; 3,7)	
Assenza di dati virologici nella finestra alla Settimana 48	21 (4,0)	29 (5,5)
Motivazioni:		
interruzione dello studio per eventi avversi o decesso	9 (1,7)	13 (2,5)
interruzione dello studio per altre ragioni	12 (2,3)	16 (3,1)
in studio ma con dati mancanti nella finestra	0	0

* Aggiustata per i fattori di stratificazione al basale.

† Sono inclusi i soggetti che hanno interrotto il trattamento per mancanza di efficacia e interrotto non in soppressione. N=numero di soggetti in ciascun gruppo di trattamento, IC=intervallo di confidenza, CAR=regime antiretrovirale in corso.

Tabella 11 Percentuale di soggetti con livelli plasmatici di HIV-1 RNA \geq 50 copie/mL nello studio ATLAS-2M alla Settimana 48 per i principali fattori basali (esiti snapshot)

Fattori basali		Numero di casi con HIV-1 RNA \geq 50 c/mL/Totale valutato (%)	
		Somministrazione bimestrale (Q8W)	Somministrazione mensile (Q4W)
Conta cellulare CD4+ al basale (cellule/mm³)	< 350	1/35 (2,9)	1/27 (3,7)
	Da 350 a < 500	1/96 (1,0)	0/89
	\geq 500	7/391 (1,8)	4/407 (1,0)
Sesso	Maschile	4/385 (1,0)	5/380 (1,3)
	Femminile	5/137 (3,5)	0/143
Razza	Bianca	5/370 (1,4)	5/393 (1,3)
	Non bianca	4/152 (2,6)	0/130
	Nera/afro-americana	4/101 (4,0)	0/90
	Non nera/afro-americana	5/421 (1,2)	5/421 (1,2)
IMC	< 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)
Età (anni)	< 35	4/137 (2,9)	1/145 (0,7)
	Da 35 a < 50	3/242 (1,2)	2/239 (0,8)
	\geq 50	2/143 (1,4)	2/139 (1,4)
Precedente esposizione a CAB/RPV	Assente	5/327 (1,5)	5/327 (1,5)
	1-24 settimane	3/69 (4,3)	0/68
	> 24 settimane	1/126 (0,8)	0/128

IMC=indice di massa corporea, CAB=cabotegravir, RPV=rilpivirina

Nello studio ATLAS-2M, le differenze di trattamento per l'endpoint primario tra le caratteristiche al basale (conta dei linfociti CD4+, sesso, razza, IMC, età e precedente esposizione a cabotegravir/rilpivirina) non sono risultate clinicamente significative.

I risultati di efficacia alla Settimana 96 sono coerenti con i risultati dell'endpoint primario alla Settimana 48. Il regime di iniezioni con rilpivirina più cabotegravir somministrate ogni 2 mesi è non-inferiore a rilpivirina e cabotegravir somministrati ogni mese. La percentuale di soggetti con livelli plasmatici di HIV-1 RNA \geq 50 c/mL alla Settimana 96 nel gruppo di somministrazione di rilpivirina più cabotegravir ogni 2 mesi (n=522) e nel gruppo di somministrazione di rilpivirina più cabotegravir ogni mese (n=523) è stata del 2,1% e 1,1%, rispettivamente (differenza di trattamento aggiustata tra la somministrazione di rilpivirina più cabotegravir ogni 2 mesi e la somministrazione ogni mese [1,0; IC al 95%: -0,6; 2,5]). La percentuale di soggetti con livelli plasmatici di HIV-1 RNA < 50 c/mL alla Settimana 96 nel gruppo di somministrazione di rilpivirina più cabotegravir ogni 2 mesi e nel gruppo di somministrazione di rilpivirina più cabotegravir ogni mese è stata del 91% e 90,2%, rispettivamente (differenza di trattamento aggiustata tra la somministrazione di rilpivirina più cabotegravir ogni 2 mesi e la somministrazione ogni mese [0,8; IC al 95%: -2,8; 4,3]).

I risultati di efficacia alla Settimana 152 sono coerenti con i risultati dell'endpoint primario alla Settimana 48 e alla Settimana 96. Il regime di iniezioni con rilpivirina più cabotegravir somministrate ogni 2 mesi è non-inferiore a rilpivirina e cabotegravir somministrati ogni mese. In un'analisi ITT, la percentuale di soggetti con livelli plasmatici di HIV-1 RNA \geq 50 c/mL alla Settimana 152 nel gruppo di somministrazione di rilpivirina più cabotegravir ogni 2 mesi (n=522) e nel gruppo di somministrazione di rilpivirina più cabotegravir ogni mese (n=523) è stata del 2,7% e 1,0%, rispettivamente (differenza di trattamento aggiustata tra la somministrazione di rilpivirina più cabotegravir ogni 2 mesi e la somministrazione ogni mese [1,7; IC al 95%: 0,1; 3,3]). In un'analisi ITT, la percentuale di soggetti con livelli plasmatici di HIV-1 RNA < 50 c/mL alla Settimana 152 nel gruppo di somministrazione di rilpivirina più cabotegravir ogni 2 mesi e nel gruppo di somministrazione di rilpivirina più cabotegravir ogni mese è stata dell'87% e 86%, rispettivamente

(differenza di trattamento aggiustata tra la somministrazione di rilpivirina più cabotegravir ogni 2 mesi e la somministrazione ogni mese [1,5; IC al 95%: -2,6; 5,6]).

Analisi post-hoc

Le analisi multivariate degli studi combinati di fase 3 (ATLAS fino a 96 settimane, FLAIR fino a 124 settimane, ATLAS-2M fino a 152 settimane), hanno esaminato l'influenza di vari fattori sul rischio di CVF. L'analisi dei fattori basali (BFA) ha esaminato le caratteristiche virali e dei partecipanti al basale e il regime posologico; l'analisi multivariata (MVA) ha incluso i fattori basali e incorporato le concentrazioni plasmatiche di farmaco post-basali previste al momento del fallimento virologico confermato (CVF) utilizzando un modello di regressione con procedura di selezione delle variabili. Su un totale di 4 291 persone-anno, il tasso di incidenza di CVF non aggiustato è risultato pari a 0,54 per 100 persone-anno; sono stati segnalati 23 CVF (1,4% dei 1 651 partecipanti a questi studi).

La BFA ha dimostrato che la presenza di mutazioni di resistenza a rilpivirina (rapporto tra tassi di incidenza [IRR] =21,65, $p < 0,0001$), il sottotipo A6/A1 di HIV-1 (IRR=12,87, $p < 0,0001$) e l'indice di massa corporea (IRR=1,09 per incremento di 1 unità, $p=0,04$; IRR=3,97 per $IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$, $p=0,01$) erano associati a CVF. Altre variabili, inclusa la somministrazione Q4W o Q8W, il sesso femminile o la presenza di mutazioni di resistenza a CAB/INSTI (inibitore dell'attività di *strand transfer* dell'integrasi) non avevano alcuna associazione significativa con CVF. Una combinazione di almeno 2 dei seguenti fattori basali chiave era associata a un maggior rischio di CVF: mutazioni associate alla resistenza a rilpivirina, HIV-1 sottotipo A6/A1 o $IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$ (Tabella 12).

Tabella 12 Esiti virologici considerando la presenza di fattori chiave al basale di mutazioni alla resistenza a rilpivirina, HIV-1 sottotipo A6/A1¹ e $IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$

Fattori al basale (numero)	Successi virologici ²	Fallimento virologico confermato (%) 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
TOTALE (intervallo di confidenza 95%)	1.231/1.431 (86/0) (84,1%; 87,8%)	23/1 431 (1,6) ⁶ (1,0%; 2,4%)

¹ HIV-1 sottotipo A1 o A6 classificazione basata su Los Alamos National Library panel dal database della sequenza dell'HIV (giugno 2020).

² Sulla base dell'algoritmo dell'analisi snapshot della FDA di RNA <50 copie/mL alla Settimana 48 per ATLAS, alla Settimana 124 per FLAIR, alla Settimana 152 per ATLAS-2M.

³ Definito come due misurazioni consecutive di RNA dell'HIV ≥ 200 copie/mL.

⁴ Valore predittivo positivo (PPV) < 1%, valore predittivo negativo (NPV) 98,5%, sensibilità 34,8%, specificità 71,94%

⁵ PPV 19,3%, NPV 99,1%, sensibilità 47,8%, specificità 96,7%.

⁶ Dataset di analisi con tutte le covariate non mancanti per i fattori basali (su un totale di 1 651 individui).

Nei pazienti con almeno due di questi fattori di rischio, la percentuale di soggetti che presentavano una CVF è stata superiore a quella osservata nei pazienti con nessuno o un solo fattore di rischio, con CVF identificata in 6/24 pazienti [25,0%, IC al 95 (9,8%; 46,7%)] trattati con il regime posologico bimestrale e in 5/33 pazienti [15,2%, IC al 95% (5,1%; 31,9%)] trattati con il regime posologico mensile.

Bridging orale con altre ART

In un'analisi retrospettiva di dati raggruppati di 3 studi clinici (FLAIR, ATLAS-2M e LATTE-2/studio 200056), sono stati inclusi 29 soggetti che hanno ricevuto un bridging orale per una durata mediana di 59 giorni (25° e 75° percentile 53-135) con una ART diversa da rilpivirina più cabotegravir (bridging orale alternativo) durante il trattamento con REKAMBYS più cabotegravir a lunga durata d'azione (LA) con iniezioni intramuscolari (IM). L'età mediana dei soggetti era di 32 anni, il 14% era di sesso femminile, il 31% era di etnia non bianca, il 97% ha ricevuto un regime a base di inibitori dell'integrasi (INI) per il bridging orale alternativo, il 41% ha ricevuto un NNRTI come parte del regime di bridging orale alternativo (inclusa rilpivirina in 11/12 casi) e il 62% ha ricevuto un NRTI. Tre soggetti si sono ritirati durante il bridging orale o poco dopo per motivi non correlati alla

sicurezza. La maggioranza ($\geq 96\%$) dei soggetti ha mantenuto la soppressione virologica (HIV-1 RNA plasmatico < 50 c/mL). Durante il bridging orale alternativo e nel periodo successivo (fino a 2 iniezioni di REKAMBYS più cabotegravir dopo il bridging orale), non sono stati osservati casi di CVF (HIV-1 RNA plasmatico confermato ≥ 200 c/mL).

Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea dei medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con REKAMBYS iniettabile in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica per il trattamento dell'infezione da HIV-1.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Le proprietà farmacocinetiche di REKAMBYS sono state valutate in adulti sani e adulti con infezione da HIV-1.

Tabella 13 Parametri farmacocinetici di popolazione dopo rilpivirina orale QD e dopo inizio e prosecuzione della terapia con iniezioni intramuscolari di REKAMBYS ogni mese oppure ogni 2 mesi

Fase di somministrazione	Regime posologico	Media geometrica (5° percentile; 95° percentile)		
		AUC _(0-tau) ^b (ng•h/mL)	C _{max} (ng/mL)	C _{tau} ^b (ng/mL)
Induzione orale ^c	25 mg QD	2.083 (1.125; 3.748)	116 (48,6; 244)	79,4 (31,8; 177)
Iniezione iniziale ^{a,d}	900 mg i.m. dose iniziale	44.842 (21.712; 87.575)	144 (93,9; 221)	41,9 (21,7; 78,9)
Iniezione mensile ^{a,e}	600 mg i.m. ogni mese	68.324 (39.042; 118.111)	121 (68,1; 210)	85,8 (49,6; 147)
Iniezione bimestrale ^{a,e}	900 mg i.m. ogni 2 mesi	132.450 (76.638; 211.783)	138 (80,6; 228)	68,9 (38,0; 119)

^a In base alle stime individuali post hoc derivate dal modello di farmacocinetica di popolazione per rilpivirina i.m. (dati aggregati FLAIR, ATLAS e ATLAS-2M).

^b tau è l'intervallo di somministrazione: 24 ore per via orale; 1 o 2 mesi per le iniezioni i.m. somministrate ogni mese oppure ogni 2 mesi.

^c Per rilpivirina orale, C_{tau} rappresenta i dati osservati aggregati degli studi FLAIR, ATLAS e ATLAS-2M, AUC_(0-tau) e C_{max} rappresentano i dati farmacocinetici relativi agli studi di Fase III con rilpivirina orale

^d Quando somministrata con induzione orale, il valore C_{max} dell'iniezione iniziale si riferisce principalmente alla somministrazione orale, in quanto l'iniezione iniziale è stata effettuata lo stesso giorno in cui veniva assunta l'ultima dose orale. Quando somministrata senza induzione orale (iniezione diretta, n=110), la media geometrica osservata di rilpivirina (5°, 95° percentile), il valore di C_{max} (1 settimana dopo l'iniezione iniziale) è stata di 68,0 ng/mL (27,5, 220) e quello di C_{tau} era di 48,9 ng/mL (17,7, 138)

^e Dati alla Settimana 48.

Assorbimento

Rilpivirina iniettabile a rilascio prolungato presenta una cinetica limitata dalla velocità di assorbimento (la cosiddetta farmacocinetica flip-flop) dovuta al lento assorbimento da parte del muscolo gluteo nella circolazione sistemica, con conseguenti livelli plasmatici prolungati di rilpivirina.

Dopo una singola dose intramuscolare, le concentrazioni plasmatiche di rilpivirina sono rilevabili il primo giorno e aumentano gradualmente fino a raggiungere valori plasmatici massimi dopo un periodo mediano di 3-4 giorni. Rilpivirina è stata rilevata nel plasma fino a 52 settimane o più dopo la somministrazione di una singola dose di REKAMBYS. Dopo 1 anno di iniezioni somministrate ogni mese oppure ogni 2 mesi, si raggiunge circa l'80% dell'esposizione farmacocinetica a rilpivirina allo steady-state.

L'esposizione plasmatica a rilpivirina aumenta in modo proporzionale o poco meno che proporzionale rispetto alla dose in seguito a iniezioni i.m. singole e ripetute di dosi comprese tra 300 mg e 1 200 mg.

Distribuzione

Rilpivirina si lega per circa il 99,7% alle proteine plasmatiche *in vitro*, principalmente all'albumina. In base all'analisi farmacocinetica di popolazione, il volume apparente tipico del compartimento centrale (Vc/F) per rilpivirina dopo somministrazione i.m. è stato stimato nell'ordine di 132 L, a testimoniare una distribuzione moderata verso i tessuti periferici.

Rilpivirina è presente nel liquido cerebrospinale (CSF). Nei soggetti con infezione da HIV-1 trattati con rilpivirina iniettabile più cabotegravir iniettabile, il rapporto di concentrazione mediano CSF/plasma di rilpivirina (n=16) era compreso tra 1,07% e 1,32% (range: da non quantificabile a 1,69%). In linea con le concentrazioni terapeutiche di rilpivirina nel CSF, il livello di HIV-1 RNA nel CSF (n=16) era < 50 c/mL nel 100% dei soggetti e < 2 c/mL in 15 soggetti su 16 (94%). Nel medesimo punto temporale, il livello di HIV-1 RNA nel plasma (n=18) era < 50 c/mL nel 100% dei soggetti e < 2 c/mL in 12/18 (66,7%) dei soggetti.

Biotrasformazione

Gli esperimenti *in vitro* indicano che rilpivirina subisce primariamente un metabolismo ossidativo mediato dal sistema del citocromo P450 (CYP)3A.

Eliminazione

L'emivita apparente media di rilpivirina dopo somministrazione di REKAMBYS è limitata dalla velocità di assorbimento ed è stata stimata essere di 13-28 settimane.

La clearance plasmatica apparente (CL/F) di rilpivirina è stata stimata nell'ordine di 5,08 L/h.

Dopo la somministrazione di una singola dose orale di ¹⁴C-rilpivirina, la radioattività rintracciabile nelle feci e nelle urine è stata in media rispettivamente dell'85% e del 6,1%. Nelle feci, la quota di rilpivirina immodificata corrisponde in media al 25% della dose somministrata. Solo tracce di rilpivirina immodificata (< 1% della dose) sono state rilevate nelle urine.

Popolazioni speciali di pazienti

Sesso

Non sono state osservate differenze clinicamente rilevanti nell'esposizione a rilpivirina dopo somministrazione per via intramuscolare (i.m.) tra uomini e donne.

Etnia

Non sono stati osservati effetti clinicamente rilevanti dovuti all'etnia sull'esposizione a rilpivirina dopo somministrazione per via intramuscolare.

IMC

Non sono stati osservati effetti clinicamente rilevanti ascrivibili all'IMC sull'esposizione a rilpivirina dopo somministrazione per via intramuscolare.

Anziani

Non sono stati osservati effetti clinicamente rilevanti dovuti all'età sull'esposizione a rilpivirina dopo somministrazione per via intramuscolare. I dati farmacocinetici su rilpivirina nei soggetti di età > 65 anni sono limitati.

Compromissione renale

La farmacocinetica di rilpivirina non è stata oggetto di studio nei pazienti con insufficienza renale. L'eliminazione renale di rilpivirina è trascurabile. Non sono necessari aggiustamenti della dose nei pazienti con compromissione renale lieve o moderata. Nei pazienti con compromissione renale severa o nefropatia allo stadio terminale, REKAMBYS deve essere usato con cautela, poiché le

concentrazioni plasmatiche possono aumentare in seguito ad alterazioni dell'assorbimento, della distribuzione e/o del metabolismo del farmaco dovute a disfunzione renale. Nei pazienti con compromissione renale severa o nefropatia allo stadio terminale, l'associazione di REKAMBYS con un forte inibitore di CYP3A deve essere impiegata solo se il beneficio supera il rischio. Poiché rilpivirina ha un forte legame con le proteine plasmatiche, è improbabile che venga eliminata in modo significativo mediante emodialisi o dialisi peritoneale (vedere paragrafo 4.2).

Compromissione epatica

Rilpivirina è metabolizzata ed eliminata principalmente a livello epatico. In uno studio di confronto tra 8 pazienti con compromissione epatica lieve (classe Child-Pugh A) e 8 controlli corrispondenti, e tra 8 pazienti con compromissione epatica moderata (classe Child-Pugh B) e 8 controlli corrispondenti, l'esposizione a dosi multiple di rilpivirina orale è stata del 47% maggiore nei pazienti con compromissione epatica lieve e del 5% maggiore nei pazienti con compromissione epatica moderata. Non si può escludere tuttavia che l'esposizione a rilpivirina non legata e farmacologicamente attiva aumenti in modo significativo nella compromissione epatica moderata. Non sono indicati aggiustamenti della dose, ma si consiglia cautela in caso di pazienti con compromissione epatica moderata. REKAMBYS non è stato studiato in pazienti con compromissione epatica severa (classe Child-Pugh C). Pertanto, REKAMBYS non è raccomandato nei pazienti con compromissione epatica severa (vedere paragrafo 4.2).

Pazienti con co-infezione da HBV/HCV

L'analisi farmacocinetica di popolazione ha indicato che la co-infezione da virus dell'epatite B e/o C non ha avuto effetti clinicamente rilevanti sull'esposizione a rilpivirina dopo assunzione orale.

Pazienti pediatrici

La farmacocinetica di rilpivirina nei bambini e negli adolescenti di età < 18 anni non è stata stabilita con REKAMBYS.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Tutti gli studi sono stati effettuati con rilpivirina per uso orale, ad eccezione degli studi sulla tolleranza locale alle iniezioni di REKAMBYS.

Tossicità a dosi ripetute

Nei roditori è stata osservata tossicità epatica associata a induzione degli enzimi epatici. Nei cani sono stati osservati effetti simili a quelli della colestasi.

Studi di tossicità della riproduzione

Gli studi sugli animali non hanno mostrato evidenze rilevanti di tossicità embrionale o fetale né effetti sulla funzione riproduttiva. Non sono stati riscontrati effetti teratogeni con rilpivirina orale nei ratti e nei conigli. Le esposizioni embrio-fetali ai livelli senza effetti avversi osservabili (NOAEL) nei ratti e nei conigli sono state rispettivamente ≥ 12 volte e ≥ 57 volte superiori all'esposizione nell'uomo alla massima dose giornaliera raccomandata di 25 mg QD nei pazienti con infezione da HIV-1 o alla dose di rilpivirina 600 mg o 900 mg sospensione iniettabile ad azione prolungata somministrata tramite iniezione intramuscolare.

Cancerogenesi e mutagenesi

Il potenziale cancerogeno di rilpivirina orale è stato valutato mediante somministrazione con sondino orale a topi e ratti fino a 104 settimane. Alle dosi più basse testate negli studi di cancerogenesi, le esposizioni sistemiche a rilpivirina (in base all'AUC) sono state ≥ 17 volte (nei topi) e ≥ 2 volte (nei ratti) superiori all'esposizione nell'uomo alla massima dose giornaliera raccomandata di 25 mg QD in pazienti con infezione da HIV-1 o alla dose di rilpivirina 600 mg o 900 mg sospensione iniettabile ad azione prolungata somministrata tramite iniezione intramuscolare. Nei ratti non sono state osservate neoplasie farmaco-correlate. Rilpivirina ha causato lo sviluppo di neoplasie epatocellulari sia nei

maschi che nelle femmine di topo. Tali riscontri epatocellulari osservati nei topi potrebbero essere specifici per i roditori.

Rilpivirina è risultata negativa in assenza e in presenza di un sistema di attivazione metabolica del test di mutazione inversa di Ames *in vitro* e nel test di clastogenicità sul linfoma murino *in vitro*. Rilpivirina non ha indotto danni cromosomici nel test *in vivo* dei micronuclei nel topo.

Tolleranza locale per REKAMBYS

Dopo somministrazione intramuscolare ripetuta nel lungo termine di REKAMBYS in cani e cavie, è stato osservato un eritema leggero e di breve durata (vale a dire, 1-4 giorni nelle cavie) e sono stati osservati depositi bianchi nelle sedi delle iniezioni alla necropsia, accompagnati da gonfiore e scolorimento dei linfonodi drenanti. L'analisi microscopica ha mostrato infiltrazione macrofagica e depositi eosinofilici nelle sedi di iniezione. È stata notata anche una risposta all'infiltrazione macrofagica nei linfonodi drenanti/regionali. Questi risultati sono stati considerati una reazione al materiale depositato piuttosto che una manifestazione di irritazione locale.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

polossamero 338
acido citrico monoidrato
glucosio monoidrato
sodio diidrogeno fosfato monoidrato
sodio idrossido (per aggiustamento del pH e mantenimento dell'isotonicità)
acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

Questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali o diluenti.

6.3 Periodo di validità

3 anni

La stabilità chimica e fisica durante l'utilizzo è stata dimostrata per 6 ore a 25 °C.

Una volta aspirata la sospensione nella siringa, l'iniezione deve essere effettuata il prima possibile, anche se il medicinale può rimanere nella siringa fino a 2 ore. Se si supera il periodo di 2 ore, farmaco, siringa e ago devono essere eliminati.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2 °C – 8 °C).
Non congelare.

Prima della somministrazione, il flaconcino deve essere portato a temperatura ambiente (non superare i 25 °C). Il flaconcino può rimanere nell'astuccio a temperatura ambiente per un massimo di 6 ore; non deve essere rimesso in frigorifero. Se non viene utilizzato entro 6 ore, il flaconcino deve essere eliminato (fare riferimento al paragrafo 6.3).

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flaconcino in vetro Tipo I.

Confezione da 600 mg

Ogni confezione contiene un flaconcino da 4 mL di vetro trasparente, dotato di tappo in elastomero butilico e sigillo in alluminio con capsula a strappo in plastica, 1 siringa graduata (0,2 mL), 1 adattatore per flaconcino e 1 ago per iniezione (23 G, 1 ½ pollici).

Confezione da 900 mg

Ogni confezione contiene un flaconcino da 4 mL di vetro trasparente, dotato di tappo in elastomero butilico e sigillo in alluminio con capsula a strappo in plastica, 1 siringa graduata (0,2 mL), 1 adattatore per flaconcino e 1 ago per iniezione (23 G, 1 ½ pollici).

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

Le istruzioni complete per l'uso e la manipolazione di REKAMBYS sono contenute nel foglio illustrativo (vedere Istruzioni per l'uso).

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 17 dicembre 2020

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu/>.

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del(dei) produttore(i) responsabile(i) del rilascio dei lotti

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgio

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

- **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare il primo PSUR per questo medicinale entro 6 mesi successivi all'autorizzazione.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

- **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea dei medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).
- **Obbligo di condurre attività post-autorizzative**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve completare, entro la tempistica stabilita, le seguenti attività:

Descrizione	Tempistica
<p>Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio condurrà uno studio prospettico di coorte (studio COMBINE-2) per raccogliere i dati dai pazienti al fine di valutare l'efficacia clinica, l'aderenza, la durata e le interruzioni del trattamento dopo aver avviato il regime con cabotegravir e rilpivirina a lunga durata d'azione. Lo studio monitorerà anche la resistenza e la risposta a successivi regimi antiretrovirali tra i pazienti passati dal regime a base di cabotegravir e rilpivirina a lunga durata d'azione a un altro regime. Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio presenterà i risultati intermedi dello studio una volta all'anno e i risultati finali dello studio entro settembre 2026.</p>	<p>Settembre 2026</p>
<p>Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio condurrà uno studio di cinque anni sull'utilizzo del farmaco (DUS) nel mondo reale. Questo studio osservazionale di coorte avrà lo scopo di comprendere meglio la popolazione di pazienti sottoposti a regimi di iniezioni di cabotegravir a lunga durata d'azione e/o di iniezioni di rilpivirina a lunga durata d'azione nella pratica clinica di routine. Lo studio valuterà schemi di utilizzo, aderenza ed efficacia clinica successiva all'immissione in commercio di questi regimi e monitorerà la resistenza tra fallimenti virologici i cui dati sui test di resistenza sono disponibili. Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio presenterà i risultati intermedi dello studio una volta all'anno e i risultati finali del DUS entro settembre 2026.</p>	<p>Settembre 2026</p>

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

ASTUCCIO ESTERNO – 600 mg

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

REKAMBYS 600 mg sospensione iniettabile a rilascio prolungato
rilpivirina

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni flaconcino contiene 600 mg di rilpivirina

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti: polossamero 338, acido citrico monoidrato, glucosio monoidrato, sodio diidrogeno fosfato monoidrato, sodio idrossido per aggiustamento del pH e mantenimento dell'isotonicità, acqua per preparazioni iniettabili

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Sospensione iniettabile a rilascio prolungato

Contenuto:

1 flaconcino

1 adattatore per flaconcino

1 siringa

1 ago per iniezione

2 mL

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Per uso intramuscolare.

Aprire qui

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C. Non congelare.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/20/1482/001

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**15. ISTRUZIONI PER L'USO****16. INFORMAZIONI IN BRAILLE****17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUL CARTONCINO DI SUPPORTO
(NELL'ASTUCCIO) – 600 mg**

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

REKAMBYS 600 mg sospensione iniettabile a rilascio prolungato
rilpivirina

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I)
ATTIVO(I)**

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

2 mL

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Per uso intramuscolare.

Leggere le Istruzioni per l'uso prima della preparazione di REKAMBYS.

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE
FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON
UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE
NECESSARIO**

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE
ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/20/1482/001

13. NUMERO DI LOTTO

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

FLACONCINO – 600 mg

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

REKAMBYS 600 mg
rilpivirina
i.m.

2. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

2 mL

6. ALTRO

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

ASTUCCIO ESTERNO – 900 mg

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

REKAMBYS 900 mg sospensione iniettabile a rilascio prolungato
rilpivirina

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni flaconcino contiene 900 mg di rilpivirina

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti: polossamero 338, acido citrico monoidrato, glucosio monoidrato, sodio diidrogeno fosfato monoidrato, sodio idrossido per aggiustamento del pH e mantenimento dell'isotonicità, acqua per preparazioni iniettabili

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Sospensione iniettabile a rilascio prolungato

Contenuto:

1 flaconcino

1 adattatore per flaconcino

1 siringa

1 ago per iniezione

3 mL

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Per uso intramuscolare.

Aprire qui

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

mL

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C. Non congelare.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/20/1482/002

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**15. ISTRUZIONI PER L'USO****16. INFORMAZIONI IN BRAILLE****17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUL CARTONCINO DI SUPPORTO
(NELL'ASTUCCIO) – 900 mg**

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

REKAMBYS 900 mg sospensione iniettabile a rilascio prolungato
rilpivirina

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I)
ATTIVO(I)**

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

3 mL

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Per uso intramuscolare.

Leggere le Istruzioni per l'uso prima della preparazione di REKAMBYS.

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE
FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON
UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE
NECESSARIO**

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE
ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/20/1482/002

13. NUMERO DI LOTTO

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

FLACONCINO – 900 mg

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

REKAMBYS 900 mg
rilpivirina
i.m.

2. MODO E VIA DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

3 mL

6. ALTRO

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore

REKAMBYS 600 mg sospensione iniettabile a rilascio prolungato rilpivirina

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Lei può contribuire segnalando qualsiasi effetto indesiderato riscontrato durante l'assunzione di questo medicinale. Vedere la fine del paragrafo 4 per le informazioni su come segnalare gli effetti indesiderati.

Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è REKAMBYS e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di usare REKAMBYS
3. Come viene somministrato REKAMBYS
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare REKAMBYS
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è REKAMBYS e a cosa serve

REKAMBYS contiene il principio attivo rilpivirina. Rientra nel gruppo di medicinali chiamati inibitori non-nucleosidici della trascrittasi inversa (NNRTI), che sono usati per il trattamento dell'infezione del virus dell'immunodeficienza umana di tipo 1 (HIV-1).

REKAMBYS agisce insieme ad altri farmaci contro l'HIV per bloccare la capacità del virus di creare più copie di se stesso. Le iniezioni di REKAMBYS non curano l'infezione da HIV, ma aiutano a ridurre la quantità di HIV nell'organismo e a mantenerla a un livello basso. Ciò tiene lontano il danno al sistema immunitario e lo sviluppo di infezioni e malattie associate all'AIDS.

REKAMBYS viene sempre somministrato con un altro medicinale contro l'HIV chiamato cabotegravir iniettabile. Sono usati insieme in adulti di età pari o superiore a 18 anni con infezione da HIV-1 già sotto controllo.

2. Cosa deve sapere prima di usare REKAMBYS

Non usi REKAMBYS se è allergico a rilpivirina o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).

Non usi REKAMBYS se sta usando uno qualsiasi dei seguenti medicinali, perché possono influenzare l'attività di REKAMBYS o dell'altro medicinale:

- carbamazepina, oxcarbazepina, fenobarbital, fenitoina (medicinali per la cura dell'epilessia e la prevenzione delle crisi epilettiche)
- rifabutina, rifampicina, rifapentina (medicinali per la cura di alcune infezioni batteriche, come la tubercolosi)
- desametasone (un corticosteroide usato per svariate condizioni, come infiammazioni e reazioni allergiche) quando viene assunto per via orale o tramite iniezione

- prodotti che contengono iperico (*Hypericum perforatum*, un rimedio erboristico contro la depressione).

Se sta assumendo uno qualsiasi di questi medicinali, si rivolga al medico per informazioni su medicinali alternativi.

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico o al farmacista prima di usare REKAMBYS.

REKAMBYS non guarisce l'infezione da HIV, ma fa parte di un trattamento inteso a ridurre la quantità di virus presente nel sangue.

Informi il medico in merito alla sua situazione

Controlli i seguenti punti e informi il medico se rientra in una qualsiasi di queste condizioni.

- Deve presentarsi a tutte le visite programmate per le iniezioni, non salti nessuna visita, è molto importante per il successo del trattamento. Se non può presentarsi a una visita programmata, informi il medico appena possibile.
- Informi il medico se soffre o ha sofferto di **problemi al fegato**, compresa l'epatite B o C, o di **problemi ai reni**. Il medico potrebbe controllare il funzionamento del fegato o dei reni per decidere se può usare REKAMBYS. Vedere "Effetti indesiderati non comuni" nel paragrafo 4 di questo foglio illustrativo per segni di lesione epatica.
- Informi immediatamente il medico se nota la comparsa di qualsiasi **sintomo di infezione** (per esempio febbre, brividi, sudorazione). In alcuni pazienti con HIV, un'inflammatione causata da precedenti infezioni può manifestarsi subito dopo aver iniziato un trattamento anti-HIV. Si ritiene che questi sintomi siano dovuti a un miglioramento della risposta immunitaria dell'organismo, permettendo a quest'ultimo di combattere infezioni che erano presenti in precedenza ma che non hanno causato sintomi evidenti.
- Comunichi immediatamente al medico se nota qualsiasi sintomo, come debolezza muscolare, debolezza che inizia nelle mani e nei piedi e che progredisce fino al tronco, palpitazioni, tremore o iperattività. Questo perché anche dopo aver iniziato ad assumere medicinali per il trattamento dell'infezione da HIV, potrebbero insorgere patologie autoimmuni (disturbi in cui il sistema immunitario aggredisce per errore i tessuti sani dell'organismo). Le patologie autoimmuni possono verificarsi molti mesi dopo l'inizio del trattamento.
- Informi il medico se sta assumendo medicinali che, secondo quanto le è stato riferito, potrebbero causare un battito cardiaco irregolare potenzialmente pericoloso per la vita (torsione di punta).

Reazioni alle iniezioni

In alcune persone, i sintomi di reazione post-iniezione si sono verificati entro alcuni minuti dopo l'iniezione di rilpivirina. La maggior parte dei sintomi si è risolta entro pochi minuti dopo l'iniezione. I sintomi delle reazioni post-iniezione possono includere: difficoltà respiratorie, crampi allo stomaco, eruzione cutanea, sudorazione, intorpidimento della bocca, sensazione di ansia, sensazione di calore, sensazione di stordimento o sensazione di svenimento, variazioni della pressione sanguigna e dolore (ad es. alla schiena e al torace). Informi l'operatore sanitario se manifesta questi sintomi dopo aver ricevuto le iniezioni.

È importante rispettare gli appuntamenti

È importante **presentarsi a tutti gli appuntamenti programmati** per la somministrazione di REKAMBYS, allo scopo di controllare lo stato dell'infezione da HIV ed evitare che la malattia peggiori. Non salti alcuna visita, è molto importante per il successo del trattamento. Se non può presentarsi a una visita programmata, informi il medico appena possibile. Si rivolga al medico se sta pensando di interrompere il trattamento. Se non si è recato all'appuntamento il giorno stabilito per l'iniezione di REKAMBYS o se ha interrotto la terapia con REKAMBYS dovrà assumere altri medicinali per il trattamento dell'infezione da HIV e per ridurre il rischio che il virus diventi resistente quando i livelli di farmaco nel suo organismo saranno troppo bassi per trattare l'infezione da HIV.

Bambini

L'uso di REKAMBYS non è previsto nei bambini e negli adolescenti al di sotto dei 18 anni di età, perché non è stato studiato in questi pazienti.

Altri medicinali e REKAMBYS

Informi il professionista sanitario se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale. Alcuni medicinali possono influire sui livelli di REKAMBYS nel sangue se sta assumendo questi medicinali mentre è in trattamento con REKAMBYS, o REKAMBYS può influenzare il modo in cui gli altri farmaci agiscono.

REKAMBYS non deve essere somministrato con alcuni medicinali (vedere "Non usi REKAMBYS" al paragrafo 2).

Gli effetti di REKAMBYS o di altri medicinali possono cambiare se utilizza REKAMBYS insieme ad uno qualsiasi dei seguenti medicinali:

- claritromicina, eritromicina (antibiotici)
- metadone (utilizzato per trattare la dipendenza e l'astinenza da narcotici)

Se sta assumendo uno qualsiasi di questi medicinali, si rivolga al medico per informazioni su medicinali alternativi.

Gravidanza e allattamento

Se è in corso una gravidanza o se sta pianificando una gravidanza informi immediatamente il medico. Il medico prenderà in considerazione il beneficio e il rischio per lei e il suo bambino derivanti dall'uso di REKAMBYS durante la gravidanza. Se sta pianificando una gravidanza, ne parli prima con il medico, perché rilpivirina può rimanere nell'organismo fino a 4 anni dopo l'ultima iniezione di REKAMBYS.

L'allattamento non è raccomandato per le donne sieropositive poiché l'infezione da HIV può essere trasmessa al bambino con il latte materno.

Se sta allattando o sta pensando di allattare al seno deve parlarne con il medico il prima possibile.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Alcuni pazienti possono avvertire stanchezza, capogiri o sonnolenza durante il trattamento con REKAMBYS. Non guidi veicoli e non usi macchinari se avverte uno qualsiasi di questi effetti collaterali.

Importanti informazioni su alcuni componenti di REKAMBYS

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per iniezione, cioè essenzialmente "senza sodio".

3. Come viene somministrato REKAMBYS

REKAMBYS le sarà somministrato da un medico o un infermiere sotto forma di iniezione nel muscolo della natica (*iniezione intramuscolare o i.m.*).

L'iniezione le sarà somministrata **una volta ogni mese o una volta ogni 2 mesi**, insieme a un altro medicinale iniettabile chiamato cabotegravir. Il medico le spiegherà con quale frequenza le sarà somministrato il farmaco.

Quando inizierà il trattamento con REKAMBYS, Lei e il suo medico potrete decidere di iniziare con il trattamento giornaliero di una compressa da 25 mg di rilpivirina con un pasto e una compressa da 30 mg di cabotegravir per **un mese** prima della prima iniezione di REKAMBYS. Questo periodo viene chiamato *periodo di induzione* - assumere queste compresse prima della somministrazione delle iniezioni di REKAMBYS e cabotegravir consentirà al medico di valutare fino a che punto questi medicinali sono adatti a lei.

Come altra opzione, lei e il Suo medico potrete decidere di iniziare direttamente con le iniezioni di REKAMBYS.

Se riceverà REKAMBYS ogni mese, il trattamento sarà il seguente:

Medicinale	Quando	
	Prima iniezione	Dalla seconda iniezione in poi, ogni mese
Rilpivirina	Singola iniezione da 900 mg	600 mg tramite iniezione ogni mese
Cabotegravir	Singola iniezione da 600 mg	400 mg tramite iniezione ogni mese

Se riceverà REKAMBYS ogni 2 mesi, il suo trattamento sarà il seguente:

Medicinale	Quando	
	Prima e seconda iniezione, a un mese di distanza	Dalla terza iniezione in poi, ogni due mesi
Rilpivirina	Singola iniezione da 900 mg	900 mg tramite iniezione, ogni 2 mesi
Cabotegravir	Singola iniezione da 600 mg	600 mg tramite iniezione, ogni 2 mesi

Se salta un'iniezione di REKAMBYS

È importante rispettare gli appuntamenti periodici programmati per ricevere l'iniezione. Se salta un appuntamento, contatti immediatamente il medico per fissare un nuovo appuntamento.

Parli con il medico se pensa di non potersi presentare a un appuntamento per ricevere l'iniezione di REKAMBYS alla data stabilita. Il medico potrà consigliarle di assumere le compresse fino a quando non sarà nuovamente in grado di ricevere l'iniezione di REKAMBYS.

Se le viene somministrata una quantità eccessiva di REKAMBYS

È improbabile che questo accada, perché questo medicinale le sarà somministrato da un medico o da un infermiere. Per qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o all'infermiere.

Non interrompa l'uso di REKAMBYS senza aver consultato prima il medico.

REKAMBYS dovrà essere usato per tutto il periodo raccomandato dal medico. Non interrompa questo trattamento a meno che non le venga indicato dal medico.

Bassi livelli di rilpivirina (il principio attivo di REKAMBYS) possono rimanere nell'organismo fino a 4 anni dopo l'interruzione del trattamento. Tuttavia, quando avrà ricevuto l'ultima iniezione di REKAMBYS, i bassi livelli di rilpivirina che rimangono non agiranno in modo sufficiente contro il virus, che può allora diventare resistente. Per tenere sotto controllo l'infezione da HIV-1 e impedire al virus di diventare resistente, deve iniziare un trattamento anti-HIV diverso fino a quando non è prevista l'iniezione successiva di REKAMBYS.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Quella che segue è una lista di effetti indesiderati che sono stati segnalati quando REKAMBYS viene usato insieme all'iniezione di cabotegravir.

Effetti indesiderati molto comuni (interessano almeno 1 persona su 10)

- mal di testa
- reazioni nella sede di iniezione: queste reazioni sono generalmente da lievi a moderate e col tempo sono diventate meno frequenti. I sintomi possono includere:
 - molto comuni: dolore e fastidio, formazione di un nodulo o di una massa indurita

- comuni: arrossamento, prurito, gonfiore, sensazione di calore o lividi (che possono includere alterazioni del colore della pelle o un accumulo di sangue sotto la pelle).
- non comuni: intorpidimento, piccoli sanguinamenti, ascesso (raccolta di pus) o cellulite (sensazione di calore, gonfiore o arrossamento della pelle)
- sensazione di caldo/febbre (*piressia*), che può verificarsi entro una settimana dopo le iniezioni.

Effetti indesiderati comuni (interessano meno di 1 persona su 10)

- depressione
- ansia
- sogni anormali
- difficoltà a prendere sonno (*insonnia*)
- capogiro
- nausea
- vomito
- mal di pancia (*dolore addominale*)
- gas addominale (*flatulenza*)
- diarrea
- eruzione cutanea
- dolori muscolari (*mialgia*)
- stanchezza (*affaticamento*)
- sensazione di debolezza (*astenia*)
- sensazione di malessere generale
- aumento di peso

Effetti indesiderati non comuni (interessano meno di 1 persona su 100)

- sonnolenza
- sensazione di stordimento, durante o dopo un'iniezione, con eventuale svenimento
- danni al fegato (i segni possono includere ingiallimento della pelle e della parte bianca degli occhi, perdita di appetito, prurito, dolorabilità alla pancia, feci di colore chiaro o urine insolitamente scure)
- valori alterati agli esami del sangue per il fegato (aumento delle *transaminasi*)
- aumento della *bilirubina* (una sostanza prodotta dal fegato) nel sangue.

Altri effetti indesiderati

- forte dolore addominale causato da infiammazione del pancreas (*pancreatite*).

I seguenti effetti indesiderati che possono verificarsi con le compresse di rilpivirina possono verificarsi anche con le iniezioni di REKAMBYS.

Effetti indesiderati molto comuni (interessano almeno 1 persona su 10)

- aumento del colesterolo e/o dell'amilasi pancreatica nel sangue

Effetti indesiderati comuni (interessano meno di 1 persona su 10)

- calo di appetito
- disturbi del sonno
- umore depresso
- fastidio allo stomaco
- bocca secca
- basso numero di globuli bianchi e/o conta delle piastrine, diminuzione nei valori di emoglobina nel sangue, aumento dei trigliceridi e/o lipasi nel sangue

Effetti indesiderati non comuni (interessano meno di 1 persona su 100)

- segni o sintomi di infiammazione o infezione, per esempio febbre, brividi, sudorazione (*sindrome da riattivazione immunitaria, vedere paragrafo 2 per maggiori dettagli*)

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V. Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare REKAMBYS

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola dopo "Scad.". La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Conservare in frigorifero (2 °C – 8 °C). Non congelare.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedi al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene REKAMBYS

- Il principio attivo è rilpivirina. Ogni flaconcino da 2 mL contiene 600 mg di rilpivirina.
- Gli eccipienti sono polossamero 338, acido citrico monoidrato, glucosio monoidrato, sodio diidrogeno fosfato monoidrato, sodio idrossido per l'aggiustamento del pH e il mantenimento dell'isotonicità, e acqua per soluzioni iniettabili.

Descrizione dell'aspetto di REKAMBYS e contenuto della confezione

Sospensione iniettabile a rilascio prolungato. REKAMBYS è contenuto in un flaconcino di vetro. La confezione contiene inoltre 1 siringa, 1 adattatore per il flaconcino e 1 ago per iniezione.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

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

Produttore

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgio

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

AM MANGION LTD.
Tel: +356 2397 6000

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ
Τηλ: +357 22 207 700

Sverige

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

Latvija

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il {MM/AAAA}.

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu/>.

Le informazioni seguenti sono destinate esclusivamente ai medici o agli operatori sanitari e devono essere lette dal medico o dall'operatore sanitario unitamente alle informazioni di prescrizione complete (Riassunto delle caratteristiche del prodotto).

Istruzioni per l'uso per l'iniezione di REKAMBYS da 2 mL:

Descrizione generale

Una dose completa richiede due iniezioni:

2 mL di cabotegravir e 2 mL di rilpivirina.

Cabotegravir e rilpivirina sono sospensioni che non richiedono ulteriori operazioni di diluizione o ricostituzione. La procedura di preparazione è identica per entrambi i medicinali.

Cabotegravir e rilpivirina sono esclusivamente per uso intramuscolare. Entrambe le iniezioni devono essere praticate in sede glutea. L'ordine di somministrazione non è importante.

Nota: si consiglia di utilizzare la sede ventrogluteale.

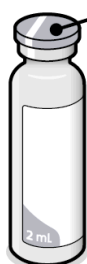


Informazioni per la conservazione

- Conservare in frigorifero a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C.

Non congelare.

Flaconcino di rilpivirina

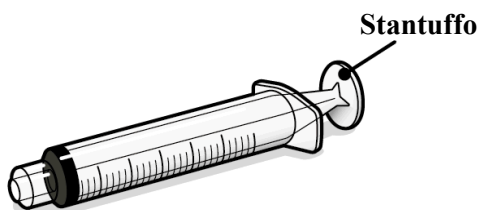


Capsula del flaconcino (tappo di gomma sotto la capsula)

Adattatore per flaconcino

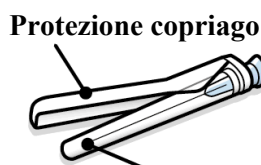


Siringa



Stantuffo

Ago per iniezione



Protezione copriago

Cappuccio dell'ago

Contenuto della confezione

- 1 flaconcino di rilpivirina
- 1 adattatore per flaconcino
- 1 siringa
- 1 ago per siringa (23 G, 1½ pollici)

Considerare la corporatura del paziente e, in base al proprio giudizio clinico, selezionare un ago per iniezione della lunghezza appropriata.

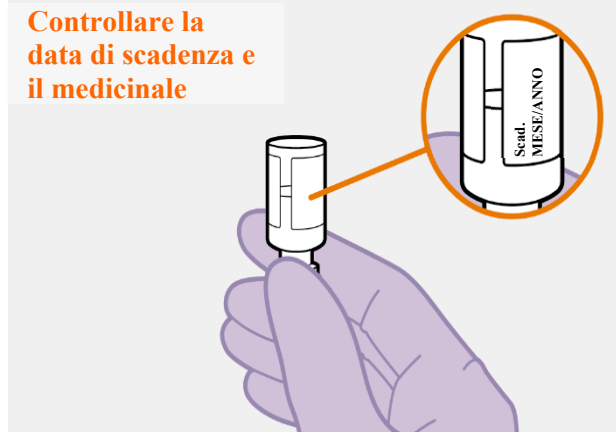
Materiale supplementare necessario

- Guanti non sterili
 - 2 tamponi imbevuti di alcol
 - 2 compresse di garza
 - Un contenitore idoneo per materiali taglienti
 - 1 confezione di cabotegravir 2 mL
- Assicurarsi di avere a portata di mano la confezione di cabotegravir prima di iniziare.

Preparazione

1. Ispezionare il flaconcino

Controllare la data di scadenza e il medicinale



- Controllare che non sia stata superata la data di scadenza.
 - Ispezionare immediatamente il flaconcino. Se è visibile del particolato estraneo, non utilizzare il medicinale.
- Non** utilizzare se è stata superata la data di scadenza.

2. Attendere 15 minuti



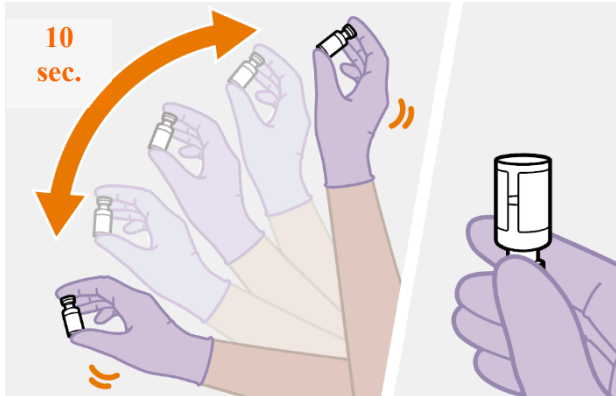
Attendere 15 minuti



- Attendere almeno 15 minuti prima di procedere con l'iniezione, per permettere al medicinale di raggiungere la temperatura ambiente.

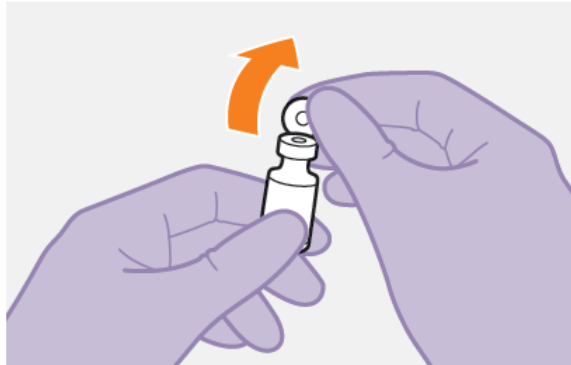
3. Agitare vigorosamente

10 sec.



- Tenendo il flaconcino con fermezza, agitarlo energicamente per 10 secondi, come illustrato in figura.
- Capovolgere il flaconcino e controllare la risospensione, che deve avere un aspetto uniforme. Se la sospensione non è uniforme, agitare nuovamente il flaconcino.
- È normale vedere piccole bolle d'aria.

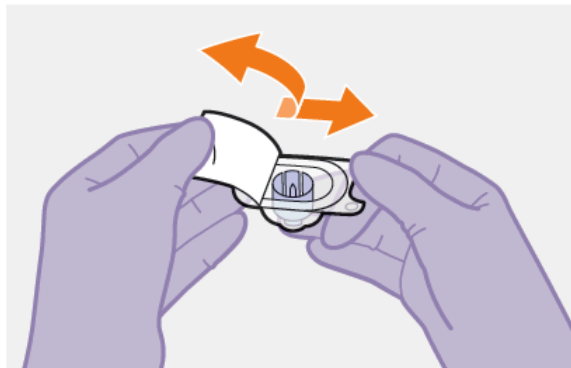
4. Rimuovere la capsula del flaconcino



- Togliere la capsula dal flaconcino.
- Passare sul tappo di gomma un tampone imbevuto di alcool.

Evitare qualsiasi contatto con il tappo di gomma dopo la disinfezione.

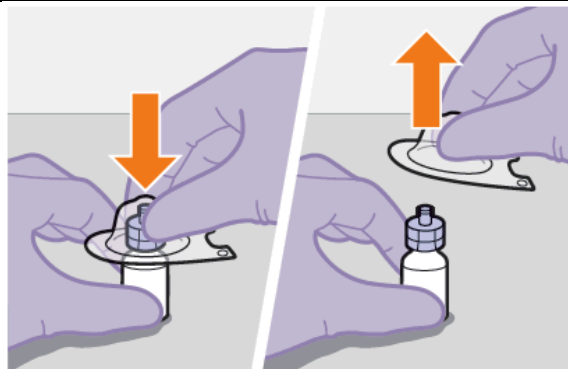
5. Aprire il contenitore dell'adattatore per flaconcino



- Staccare la carta di protezione dal contenitore dell'adattatore per flaconcino.

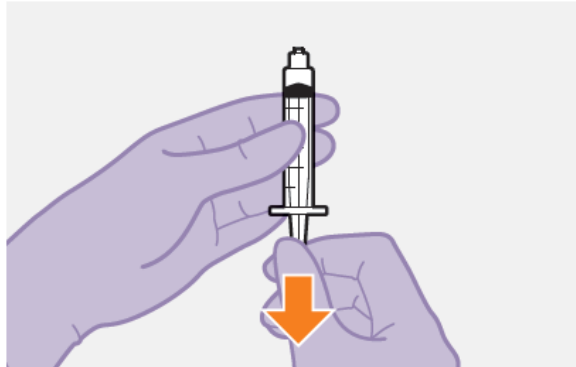
Nota: tenere l'adattatore dentro il contenitore per la fase successiva.

6. Applicare l'adattatore sul flaconcino



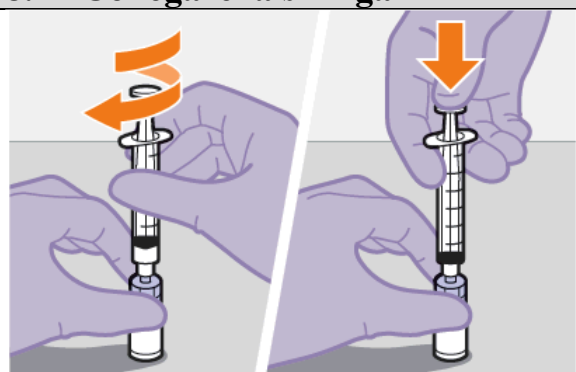
- Premere l'adattatore contro il flaconcino, servendosi del contenitore, come illustrato in figura. L'adattatore dovrebbe collegarsi al flaconcino con uno scatto.
- Una volta pronto, sollevare il contenitore dall'adattatore per flaconcino, come illustrato in figura.

7. Preparare la siringa



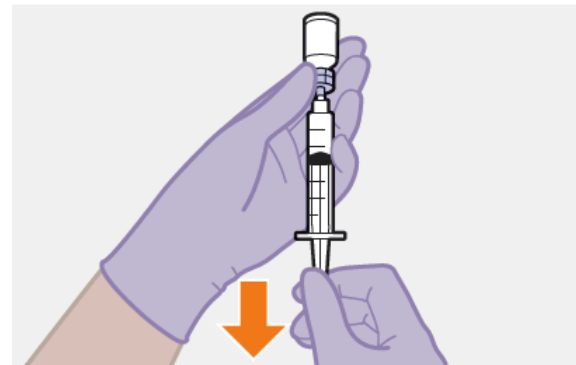
- Estrarre la siringa dalla sua confezione.
- Aspirare 1 mL di aria nella siringa. Questa operazione faciliterà l'aspirazione del liquido nella fase successiva.

8. Collegare la siringa



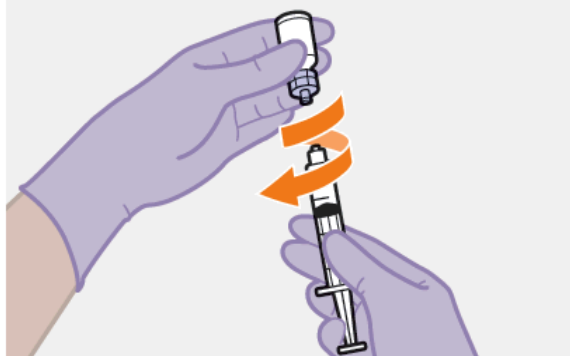
- Tenere ben fermi il flaconcino e il relativo adattatore, come illustrato in figura.
- Avvitare bene la siringa sull'adattatore per flaconcino.
- Premere lo stantuffo fino in fondo, introducendo l'aria all'interno del flaconcino.

9. Aspirare lentamente la dose



- Capovolgere siringa e flaconcino, quindi aspirare lentamente tutto il liquido possibile nella siringa. Il liquido contenuto nel flaconcino potrebbe essere superiore alla dose prescritta.

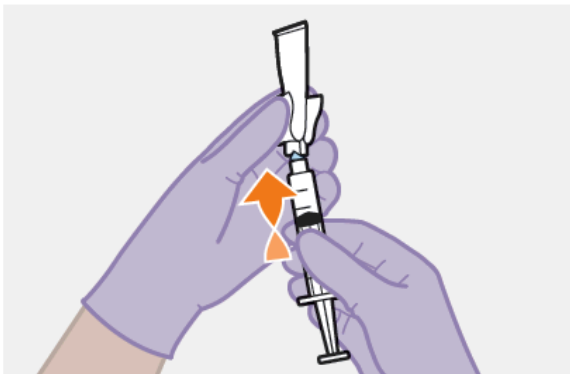
10. Svitare la siringa



- Staccare la siringa svitandola dall'adattatore per flaconcino e tenendo l'adattatore come illustrato in figura.

Nota: tenere la siringa in posizione verticale per evitare fuoriuscite di liquido. Controllare che la sospensione abbia un aspetto uniforme e un colore bianco lattescente.

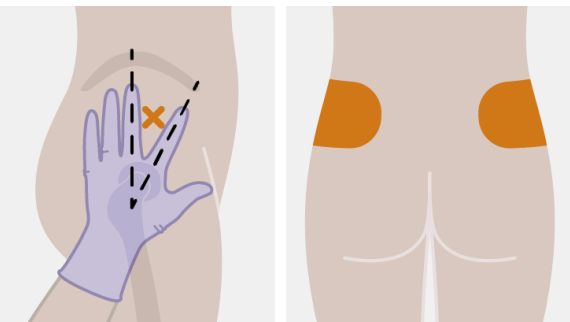
11. Collegare l'ago



- Aprire parzialmente l'involucro contenente l'ago in modo da esporre solo la base.
- Tenendo la siringa in posizione verticale, inserirla con fermezza nell'ago con un movimento rotatorio.
- Togliere l'involucro dall'ago.

Iniezione

12. Preparare la sede di iniezione



Ventrogluteale

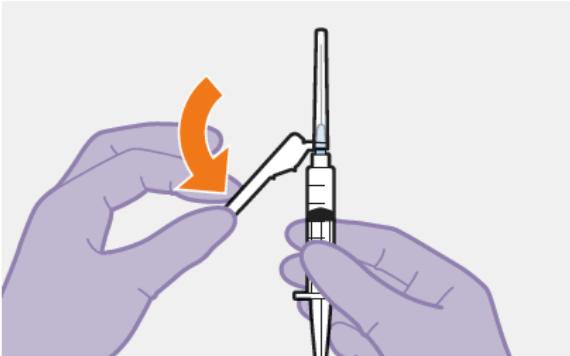
Dorsogluteale

Le iniezioni devono essere praticate in sede glutea. Scegliere una delle seguenti aree dove praticare l'iniezione:

- ventrogluteale (sede consigliata)
- dorsogluteale (quadrante superiore esterno)

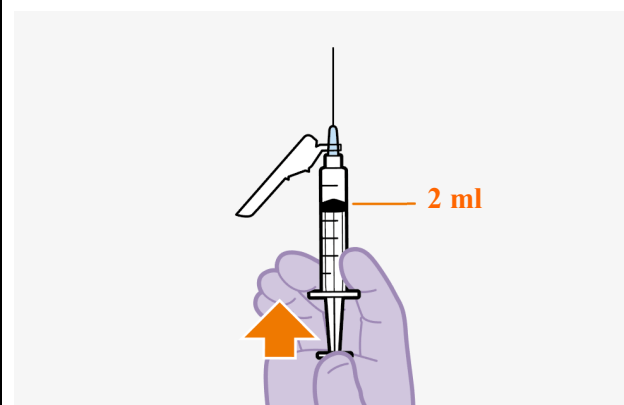
Nota: praticare l'iniezione esclusivamente per via intramuscolare in sede glutea.
Non iniettare per via endovenosa.

13. Togliere il cappuccio



- Ripiegare il copriago verso l'esterno, allontanandolo dall'ago.
- Estrarre il cappuccio dall'ago per iniezione.

14. Rimuovere il liquido in eccesso



- Tenere la siringa con l'ago rivolto verso l'alto. Premere lo stantuffo fino all'indicazione della dose di 2 mL per rimuovere il liquido in eccesso ed eventuali bolle d'aria.

Nota: disinfettare la sede di iniezione con un tampone imbevuto di alcool. Lasciare asciugare la pelle all'aria prima di proseguire.

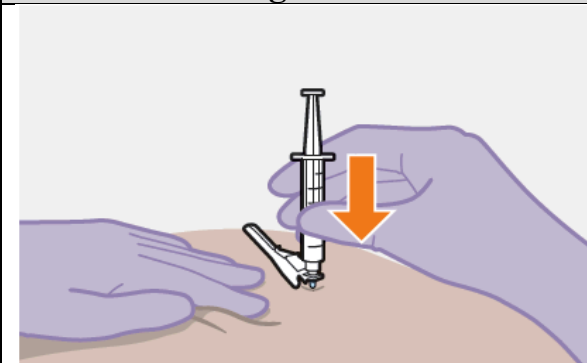
15. Tendere la cute



Adottare la tecnica di iniezione del tratto z per ridurre al minimo il rischio di fuoriuscita di medicinale dalla sede di iniezione.

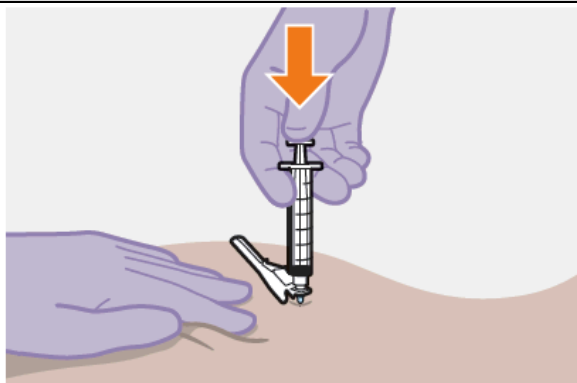
- Tendere con decisione la cute che ricopre la sede di iniezione, spostandola di circa 2,5 cm.
- Mantenere la cute in questa posizione per praticare l'iniezione.

16. Inserire l'ago



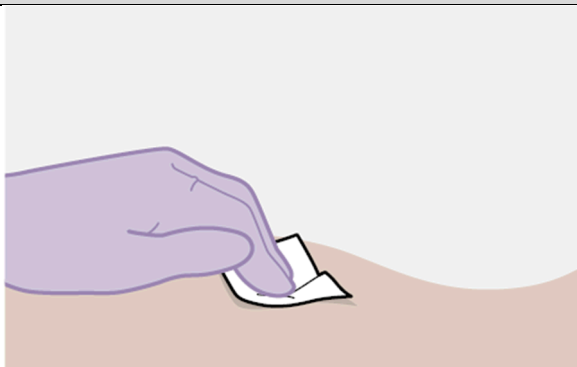
- Inserire l'ago per l'intera lunghezza o per una profondità sufficiente a raggiungere il muscolo.

17. Iniettare la dose



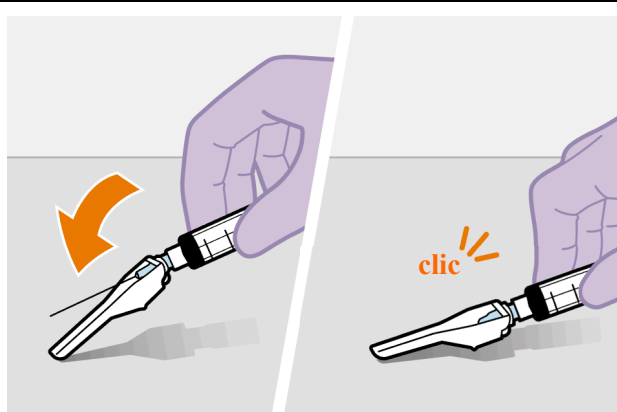
- Continuando a tenere la cute ben tesa, premere lentamente lo stantuffo fino in fondo.
- Assicurarsi che la siringa sia vuota.
- Estrarre l'ago e rilasciare immediatamente la cute.

18. Esaminare la sede di iniezione



- Applicare pressione sulla sede di iniezione con una compressa di garza.
 - In caso di sanguinamento, si può applicare un cerotto.
- Non** massaggiare l'area.

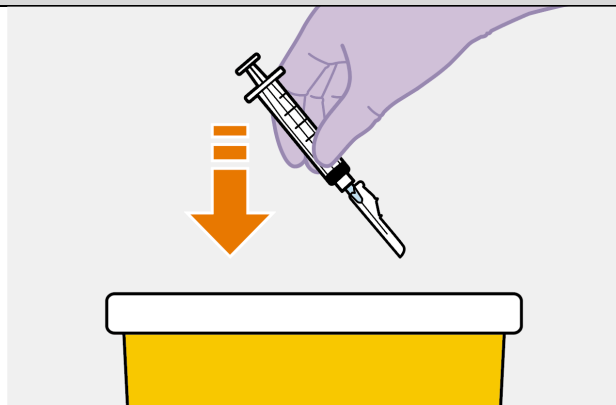
19. Evitare i rischi di puntura



- Ripiegare il copriago sopra l'ago.
- Applicare una lieve pressione sul copriago, spingendolo contro una superficie rigida, in modo da bloccarlo in posizione.
- Il copriago si blocca con un "clic".

Dopo l'iniezione

20. Smaltire in modo sicuro



- Smaltire aghi, siringhe, flaconcini e adattatori usati in conformità alle disposizioni locali in materia di salute e sicurezza.

Ripetere la procedura per il secondo medicinale



**Ripetere tutti i
passaggi per il
secondo
medicinale**

Se non sono stati ancora iniettati entrambi i medicinali, seguire la procedura per la preparazione e l'iniezione di cabotegravir, che dispone di istruzioni per l'uso specifiche.

Domande e Risposte

1. Per quanto tempo è possibile lasciare il medicinale fuori dal frigorifero?

La cosa migliore da fare è iniettare il farmaco non appena ha raggiunto la temperatura ambiente. Il flaconcino può comunque rimanere nell'astuccio a temperatura ambiente (massimo 25 °C) fino a 6 ore. Non rimetterlo in frigorifero. Se non usato entro le 6 ore, il flaconcino deve essere smaltito.

2. Per quanto tempo è possibile lasciare il medicinale nella siringa?

La cosa migliore da fare è iniettare il farmaco (a temperatura ambiente) il prima possibile dopo averlo aspirato dal flaconcino. Il farmaco può comunque rimanere nella siringa fino a 2 ore prima di eseguire l'iniezione.

Se si supera il periodo di 2 ore, farmaco, siringa e ago devono essere eliminati.

3. Perché è necessario iniettare dell'aria nel flaconcino?

L'introduzione di 1 mL di aria nel flaconcino facilita la successiva aspirazione della dose nella siringa. Senza aria, parte del liquido potrebbe involontariamente refluire nel flaconcino, lasciando nella siringa una quantità di liquido inferiore al necessario.

4. È importante l'ordine di somministrazione dei due farmaci?

No, l'ordine non è importante.

5. Si può fare qualcosa per riscaldare il flaconcino a temperatura ambiente più velocemente?

La cosa migliore da fare è lasciare che il flaconcino raggiunga la temperatura ambiente spontaneamente. Per accelerare il processo di riscaldamento è possibile utilizzare il calore delle mani, assicurandosi tuttavia che la temperatura del flaconcino non superi i 25 °C.

Non utilizzare nessun altro metodo di riscaldamento.

6. Perché la sede di somministrazione consigliata è quella ventrogluteale?

L'approccio ventrogluteale, nel muscolo gluteo medio, è raccomandato perché questa zona si trova lontano da nervi e vasi sanguigni principali. L'approccio dorsogluteale, nel muscolo gluteo massimo, è accettabile, se preferito dall'operatore sanitario. L'iniezione non deve essere praticata in nessun'altra sede.

Foglio illustrativo: informazioni per l'utente
REKAMBYS 900 mg sospensione iniettabile a rilascio prolungato
rilpivirina

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio aggiuntivo. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Lei può contribuire segnalando qualsiasi effetto indesiderato riscontrato durante l'assunzione di questo medicinale. Vedere la fine del paragrafo 4 per le informazioni su come segnalare gli effetti indesiderati.

Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è REKAMBYS e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di usare REKAMBYS
3. Come viene somministrato REKAMBYS
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare REKAMBYS
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è REKAMBYS e a cosa serve

REKAMBYS contiene il principio attivo rilpivirina. Rientra nel gruppo di medicinali chiamati inibitori non-nucleosidici della trascrittasi inversa (NNRTI), che sono usati per il trattamento dell'infezione del virus dell'immunodeficienza umana di tipo 1 (HIV-1).

REKAMBYS agisce insieme ad altri farmaci contro l'HIV per bloccare la capacità del virus di creare più copie di se stesso. Le iniezioni di REKAMBYS non curano l'infezione da HIV, ma aiutano a ridurre la quantità di HIV nell'organismo e a mantenerla a un livello basso. Ciò tiene lontano il danno al sistema immunitario e lo sviluppo di infezioni e malattie associate all'AIDS.

REKAMBYS viene sempre somministrato con un altro medicinale contro l'HIV chiamato cabotegravir iniettabile. Sono usati insieme in adulti di età pari o superiore a 18 anni con infezione da HIV-1 già sotto controllo.

2. Cosa deve sapere prima di usare REKAMBYS

Non usi REKAMBYS se è allergico a rilpivirina o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).

Non usi REKAMBYS se sta usando uno qualsiasi dei seguenti medicinali, perché possono influenzare l'attività di REKAMBYS o dell'altro medicinale:

- carbamazepina, oxcarbazepina, fenobarbital, fenitoina (medicinali per la cura dell'epilessia e la prevenzione delle crisi epilettiche)
- rifabutina, rifampicina, rifapentina (medicinali per la cura di alcune infezioni batteriche, come la tubercolosi)
- desametasone (un corticosteroide usato per svariate condizioni, come infiammazioni e reazioni allergiche) quando viene assunto per via orale o tramite iniezione

- prodotti che contengono iperico (*Hypericum perforatum*, un rimedio erboristico contro la depressione).

Se sta assumendo uno qualsiasi di questi medicinali, si rivolga al medico per informazioni su medicinali alternativi.

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico o al farmacista prima di usare REKAMBYS.

REKAMBYS non guarisce l'infezione da HIV, ma fa parte di un trattamento inteso a ridurre la quantità di virus presente nel sangue.

Informi il medico in merito alla sua situazione

Controlli i seguenti punti e informi il medico se rientra in una qualsiasi di queste condizioni.

- Deve presentarsi a tutte le visite programmate per le iniezioni, non salti nessuna visita, è molto importante per il successo del trattamento. Se non può presentarsi a una visita programmata, informi il medico appena possibile.
- Informi il medico se soffre o ha sofferto di **problemi al fegato**, compresa l'epatite B o C, o di **problemi ai reni**. Il medico potrebbe controllare il funzionamento del fegato o dei reni per decidere se può usare REKAMBYS. Vedere "Effetti indesiderati non comuni" nel paragrafo 4 di questo foglio illustrativo per segni di lesione epatica.
- Informi immediatamente il medico se nota la comparsa di qualsiasi **sintomo di infezione** (per esempio febbre, brividi, sudorazione). In alcuni pazienti con HIV, un'inflammatione causata da precedenti infezioni può manifestarsi subito dopo aver iniziato un trattamento anti-HIV. Si ritiene che questi sintomi siano dovuti a un miglioramento della risposta immunitaria dell'organismo, permettendo a quest'ultimo di combattere infezioni che erano presenti in precedenza ma che non hanno causato sintomi evidenti.
- Comunichi immediatamente al medico se nota qualsiasi sintomo, come debolezza muscolare, debolezza che inizia nelle mani e nei piedi e che progredisce fino al tronco, palpitazioni, tremore o iperattività. Questo perché anche dopo aver iniziato ad assumere medicinali per il trattamento dell'infezione da HIV potrebbero insorgere patologie autoimmuni (disturbi in cui il sistema immunitario aggredisce per errore i tessuti sani dell'organismo). Le patologie autoimmuni possono verificarsi molti mesi dopo l'inizio del trattamento.
- Informi il medico se sta assumendo medicinali che, secondo quanto le è stato riferito, potrebbero causare un battito cardiaco irregolare potenzialmente pericoloso per la vita (torsione di punta).

Reazioni alle iniezioni

In alcune persone, i sintomi di reazione post-iniezione si sono verificati entro alcuni minuti dopo l'iniezione di rilpivirina. La maggior parte dei sintomi si è risolta entro pochi minuti dopo l'iniezione. I sintomi delle reazioni post-iniezione possono includere: difficoltà respiratorie, crampi allo stomaco, eruzione cutanea, sudorazione, intorpidimento della bocca, sensazione di ansia, sensazione di calore, sensazione di stordimento o sensazione di svenimento, variazioni della pressione sanguigna e dolore (ad es. alla schiena e al torace). Informi l'operatore sanitario se manifesta questi sintomi dopo aver ricevuto le iniezioni.

È importante rispettare gli appuntamenti

È importante **presentarsi a tutti gli appuntamenti programmati** per la somministrazione di REKAMBYS, allo scopo di controllare lo stato dell'infezione da HIV ed evitare che la malattia peggiori. Non salti alcuna visita, è molto importante per il successo del trattamento. Se non può presentarsi a una visita programmata, informi il medico appena possibile. Si rivolga al medico se sta pensando di interrompere il trattamento. Se non si è recato all'appuntamento il giorno stabilito per l'iniezione di REKAMBYS o se ha interrotto la terapia con REKAMBYS dovrà assumere altri medicinali per il trattamento dell'infezione da HIV e per ridurre il rischio che il virus diventi resistente quando i livelli di farmaco nel suo organismo saranno troppo bassi per trattare l'infezione da HIV.

Bambini

L'uso di REKAMBYS non è previsto nei bambini e negli adolescenti al di sotto dei 18 anni di età, perché non è stato studiato in questi pazienti.

Altri medicinali e REKAMBYS

Informi il professionista sanitario se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale. Alcuni medicinali possono influire sui livelli di REKAMBYS nel sangue se sta assumendo questi medicinali mentre è in trattamento con REKAMBYS, o REKAMBYS può influenzare il modo in cui gli altri farmaci agiscono.

REKAMBYS non deve essere somministrato con alcuni medicinali (vedere "Non usi REKAMBYS" al paragrafo 2).

Gli effetti di REKAMBYS o di altri medicinali possono cambiare se utilizza REKAMBYS insieme ad uno qualsiasi dei seguenti medicinali:

- claritromicina, eritromicina (antibiotici)
- metadone (utilizzato per trattare la dipendenza e l'astinenza da narcotici)

Se sta assumendo uno qualsiasi di questi medicinali, si rivolga al medico per informazioni su medicinali alternativi.

Gravidanza e allattamento

Se è in corso una gravidanza o se sta pianificando una gravidanza informi immediatamente il medico. Il medico prenderà in considerazione il beneficio e il rischio per lei e il suo bambino derivanti dall'uso di REKAMBYS durante la gravidanza. Se sta pianificando una gravidanza, ne parli prima con il medico, perché rilpivirina può rimanere nell'organismo fino a 4 anni dopo l'ultima iniezione di REKAMBYS.

L'allattamento al seno non è raccomandato nelle donne affette da HIV perché l'infezione da HIV può essere trasmessa al bambino attraverso il latte materno.

Se si sta allattando o si sta pensando di farlo, è bene parlarne con il proprio medico il prima possibile.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Alcuni pazienti possono avvertire stanchezza, capogiri o sonnolenza durante il trattamento con REKAMBYS. Non guidi veicoli e non usi macchinari se avverte uno qualsiasi di questi effetti collaterali.

Importanti informazioni su alcuni componenti di REKAMBYS

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per iniezione, cioè essenzialmente "senza sodio"

3. Come viene somministrato REKAMBYS

REKAMBYS le sarà somministrato da un medico o un infermiere sotto forma di iniezione nel muscolo della natica (*iniezione intramuscolare o i.m.*).

L'iniezione le sarà somministrata **una volta ogni mese o una volta ogni 2 mesi**, insieme a un altro medicinale iniettabile chiamato cabotegravir. Il medico le spiegherà con quale frequenza le sarà somministrato il farmaco.

Quando inizierà il trattamento con REKAMBYS, Lei e il suo medico potrete decidere di iniziare con il trattamento giornaliero di una compressa da 25 mg di rilpivirina con un pasto e una compressa da 30 mg di cabotegravir per **un mese** prima della prima iniezione di REKAMBYS. Questo periodo viene chiamato *periodo di induzione* - assumere queste compresse prima della somministrazione delle iniezioni di REKAMBYS e cabotegravir consentirà al medico di valutare fino a che punto questi medicinali sono adatti a lei.

Come altra opzione, lei e il Suo medico potrete decidere di iniziare direttamente con le iniezioni di REKAMBYS.

Se riceverà REKAMBYS ogni mese, il trattamento sarà il seguente:

Medicinale	Quando	
	Prima iniezione	Dalla seconda iniezione in poi, ogni mese
Rilpivirina	Singola iniezione da 900 mg	600 mg tramite iniezione ogni mese
Cabotegravir	Singola iniezione da 600 mg	400 mg tramite iniezione ogni mese

Se riceverà REKAMBYS ogni 2 mesi, il suo trattamento sarà il seguente:

Medicinale	Quando	
	Prima e seconda iniezione, a un mese di distanza	Dalla terza iniezione in poi, ogni due mesi
Rilpivirina	Singola iniezione da 900 mg	900 mg tramite iniezione, ogni 2 mesi
Cabotegravir	Singola iniezione da 600 mg	600 mg tramite iniezione, ogni 2 mesi

Se salta un'iniezione di REKAMBYS

È importante rispettare gli appuntamenti periodici programmati per ricevere l'iniezione. Se salta un appuntamento, contatti immediatamente il medico per fissare un nuovo appuntamento.

Parli con il medico se pensa di non potersi presentare a un appuntamento per ricevere l'iniezione di REKAMBYS alla data stabilita. Il medico potrà consigliarle di assumere le compresse fino a quando non sarà nuovamente in grado di ricevere l'iniezione di REKAMBYS.

Se le viene somministrata una quantità eccessiva di REKAMBYS

È improbabile che questo accada, perché questo medicinale le sarà somministrato da un medico o da un infermiere. Per qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o all'infermiere.

Non interrompa l'uso di REKAMBYS senza aver consultato prima il medico.

REKAMBYS dovrà essere usato per tutto il periodo raccomandato dal medico. Non interrompa questo trattamento a meno che non le venga indicato dal medico.

Bassi livelli di rilpivirina (il principio attivo di REKAMBYS) possono rimanere nell'organismo fino a 4 anni dopo l'interruzione del trattamento. Tuttavia, quando avrà ricevuto l'ultima iniezione di REKAMBYS, i bassi livelli di rilpivirina che rimangono non agiranno in modo sufficiente contro il virus, che può allora diventare resistente. Per tenere sotto controllo l'infezione da HIV-1 e impedire al virus di diventare resistente, deve iniziare un trattamento anti-HIV diverso fino a quando non è prevista l'iniezione successiva di REKAMBYS.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Quella che segue è una lista di effetti indesiderati che sono stati segnalati quando REKAMBYS viene usato insieme all'iniezione di cabotegravir.

Effetti indesiderati molto comuni (interessano almeno 1 persona su 10)

- mal di testa
- reazioni nella sede di iniezione: queste reazioni sono generalmente da lievi a moderate e col tempo sono diventate meno frequenti. I sintomi possono includere:
 - molto comuni: dolore e fastidio, formazione di un nodulo o di una massa indurita

- comuni: arrossamento, prurito, gonfiore, sensazione di calore o lividi (che possono includere alterazioni del colore della pelle o un accumulo di sangue sotto la pelle).
- non comuni: intorpidimento, piccoli sanguinamenti, ascesso (raccolta di pus) o cellulite (sensazione di calore, gonfiore o arrossamento della pelle)
- sensazione di caldo/febbre (*piressia*), che può verificarsi entro una settimana dopo le iniezioni.

Effetti indesiderati comuni (interessano meno di 1 persona su 10)

- depressione
- ansia
- sogni anormali
- difficoltà a prendere sonno (*insonnia*)
- capogiro
- *nausea*
- vomito
- mal di pancia (*dolore addominale*)
- gas addominale (*flatulenza*)
- diarrea
- eruzione cutanea
- dolori muscolari (*mialgia*)
- stanchezza (*affaticamento*)
- sensazione di debolezza (*astenia*)
- sensazione di malessere generale
- aumento di peso

Effetti indesiderati non comuni (interessano meno di 1 persona su 100)

- sonnolenza
- sensazione di stordimento, durante o dopo un'iniezione, con eventuale svenimento
- danni al fegato (i segni possono includere ingiallimento della pelle e della parte bianca degli occhi, perdita di appetito, prurito, dolorabilità alla pancia, feci di colore chiaro o urine insolitamente scure)
- valori alterati agli esami del sangue per il fegato (aumento delle *transaminasi*)
- aumento della *bilirubina* (una sostanza prodotta dal fegato) nel sangue

Altri effetti indesiderati

- forte dolore addominale causato da infiammazione del pancreas (*pancreatite*).

I seguenti effetti indesiderati che possono verificarsi con le compresse di rilpivirina possono verificarsi anche con le iniezioni di REKAMBYS.

Effetti indesiderati molto comuni (interessano almeno 1 persona su 10)

- aumento del colesterolo e/o dell'amilasi pancreatico nel sangue

Effetti indesiderati comuni (interessano meno di 1 persona su 10)

- calo di appetito
- disturbi del sonno
- umore depresso
- fastidio allo stomaco
- bocca secca
- basso numero di globuli bianchi e/o conta delle piastrine, diminuzione nei valori di emoglobina nel sangue, aumento dei trigliceridi e/o lipasi nel sangue

Effetti indesiderati non comuni (interessano meno di 1 persona su 100)

- segni o sintomi di infiammazione o infezione, per esempio febbre, brividi, sudorazione (*sindrome da riattivazione immunitaria, vedere paragrafo 2 per maggiori dettagli*)

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V. Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare REKAMBYS

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola dopo "Scad.". La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Conservare in frigorifero (2 °C – 8 °C). Non congelare.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedi al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene REKAMBYS

- Il principio attivo è rilpivirina. Ogni flaconcino da 3 mL contiene 900 mg di rilpivirina
- Gli eccipienti sono polossamero 338, acido citrico monoidrato, glucosio monoidrato, sodio diidrogeno fosfato monoidrato, sodio idrossido per l'aggiustamento del pH e il mantenimento dell'isotonicità, e acqua per soluzioni iniettabili.

Descrizione dell'aspetto di REKAMBYS e contenuto della confezione

Sospensione iniettabile a rilascio prolungato. REKAMBYS è contenuto in un flaconcino di vetro. La confezione contiene inoltre 1 siringa, 1 adattatore per il flaconcino e 1 ago per iniezione.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

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

Produttore

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgio

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

AM MANGION LTD.
Tel: +356 2397 6000

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il {MM/AAAA}.

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu/>.

Le informazioni seguenti sono destinate esclusivamente ai medici o agli operatori sanitari e devono essere lette dal medico o dall'operatore sanitario unitamente alle informazioni di prescrizione complete (Riassunto delle caratteristiche del prodotto).

Istruzioni per l'uso per l'iniezione di REKAMBYS da 3 mL:

Descrizione generale

Una dose completa richiede due iniezioni:

3 mL di cabotegravir e 3 mL di rilpivirina.

Cabotegravir e rilpivirina sono sospensioni che non richiedono ulteriori operazioni di diluizione o ricostituzione. La procedura di preparazione è identica per entrambi i medicinali.

Cabotegravir e rilpivirina sono esclusivamente per uso intramuscolare. Entrambe le iniezioni devono essere praticate in sede glutea. L'ordine di somministrazione non è importante.

Nota: si consiglia di utilizzare la sede ventrogluteale.

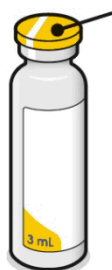


Informazioni per la conservazione

- Conservare in frigorifero a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C.

Non congelare.

Flaconcino di rilpivirina

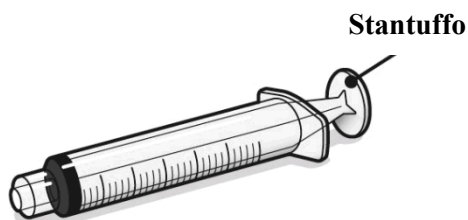


Capsula del flaconcino
(tappo di gomma sotto la capsula)

Adattatore per flaconcino

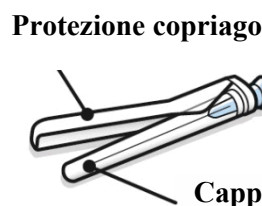


Siringa



Stantuffo

Ago per iniezione



Protezione copriago

Cappuccio dell'ago

Contenuto della confezione

- 1 flaconcino di rilpivirina
- 1 adattatore per flaconcino
- 1 siringa
- 1 ago per siringa (23 G, 1½ pollici)

Considerare la corporatura del paziente e, in base al proprio giudizio clinico, selezionare un ago per iniezione della lunghezza appropriata.

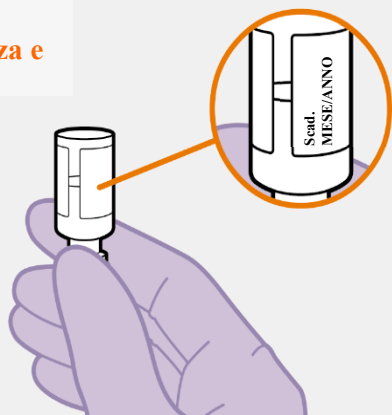
Materiale supplementare necessario

- Guanti non sterili
- 2 tamponi imbevuti di alcol
- 2 compresse di garza
- Un contenitore idoneo per materiali taglienti
- 1 confezione di cabotegravir 3 mL
- Assicurarsi di avere a portata di mano la confezione di cabotegravir prima di iniziare.

Preparazione

1. Ispezionare il flaconcino

Controllare la data di scadenza e il medicinale

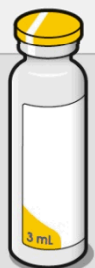


- Controllare che non sia stata superata la data di scadenza.
 - Ispezionare immediatamente il flaconcino. Se è visibile del particolato estraneo, non utilizzare il medicinale.
- Non utilizzare se è stata superata la data di scadenza.**

2. Attendere 15 minuti



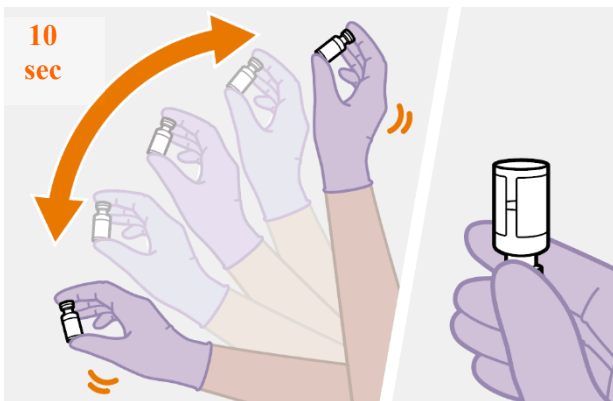
Attendere 15 minuti



- Attendere almeno 15 minuti prima di procedere con l'iniezione, per permettere al medicinale di raggiungere la temperatura ambiente.

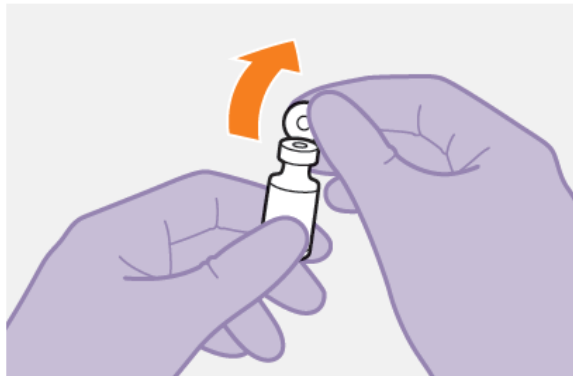
3. Agitare vigorosamente

10 sec



- Tenendo il flaconcino con fermezza, agitarlo energicamente per 10 secondi, come illustrato in figura.
- Capovolgere il flaconcino e controllare la risospensione, che deve avere un aspetto uniforme. Se la sospensione non è uniforme, agitare nuovamente il flaconcino.
- È normale vedere piccole bolle d'aria.

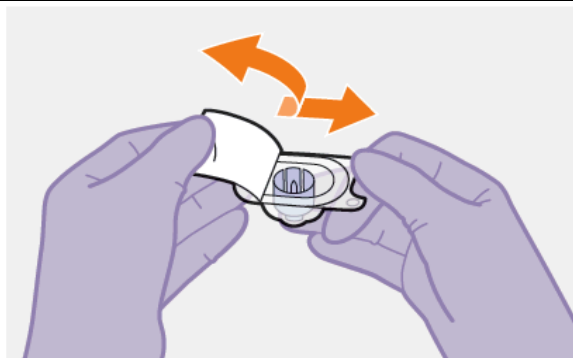
4. Rimuovere la capsula del flaconcino



- Togliere la capsula dal flaconcino.
- Passare sul tappo di gomma un tampone imbevuto di alcool.

Evitare qualsiasi contatto con il tappo di gomma dopo la disinfezione.

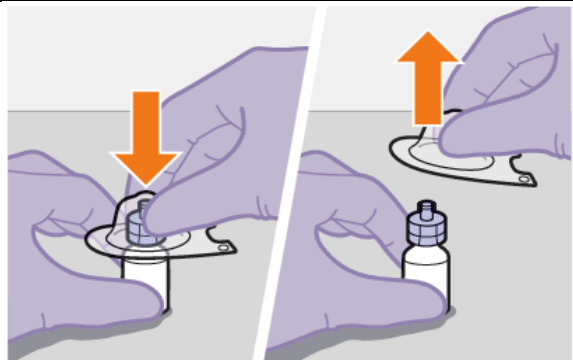
5. Aprire il contenitore dell'adattatore per flaconcino



- Staccare la carta di protezione dal contenitore dell'adattatore per flaconcino.

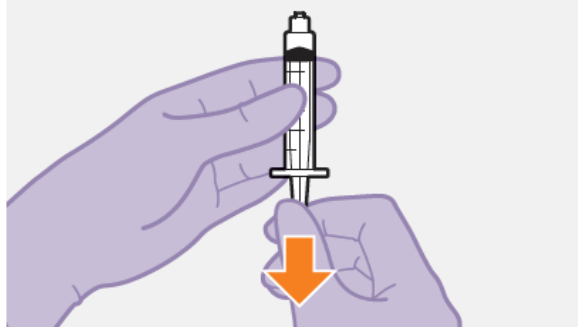
Nota: tenere l'adattatore dentro il contenitore per la fase successiva.

6. Applicare l'adattatore sul flaconcino



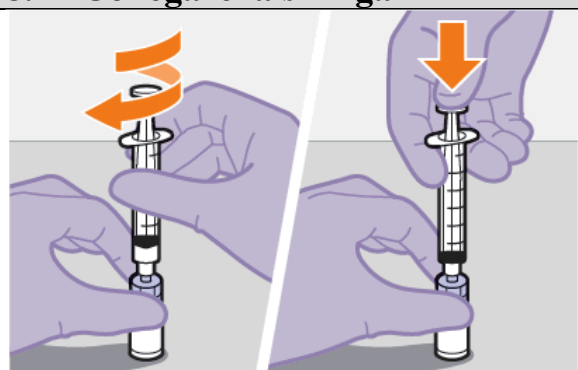
- Premere l'adattatore contro il flaconcino, servendosi del contenitore, come illustrato in figura.
- L'adattatore dovrebbe collegarsi al flaconcino con uno scatto.
- Una volta pronto, sollevare il contenitore dall'adattatore per flaconcino, come illustrato in figura.

7. Preparare la siringa



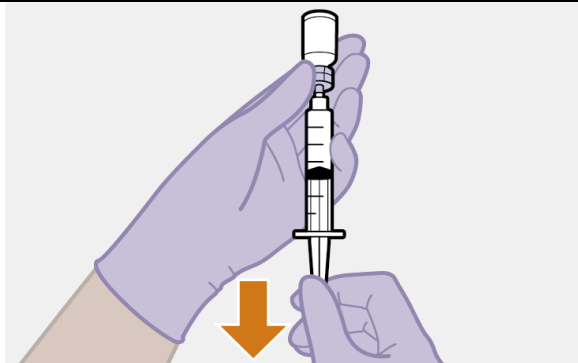
- Estrarre la siringa dalla sua confezione.
- Aspirare 1 mL di aria nella siringa. Questa operazione faciliterà l'aspirazione del liquido nella fase successiva.

8. Collegare la siringa



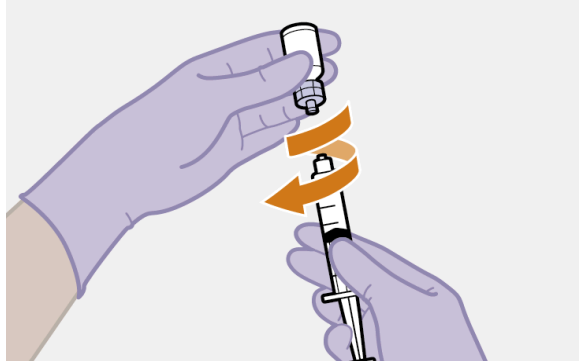
- Tenere ben fermi il flaconcino e il relativo adattatore, come illustrato in figura.
- Avvitare bene la siringa sull'adattatore per flaconcino.
- Premere lo stantuffo fino in fondo, introducendo l'aria all'interno del flaconcino.

9. Aspirare lentamente la dose



- Capovolgere siringa e flaconcino, quindi aspirare lentamente tutto il liquido possibile nella siringa. Il liquido contenuto nel flaconcino potrebbe essere superiore alla dose prescritta.

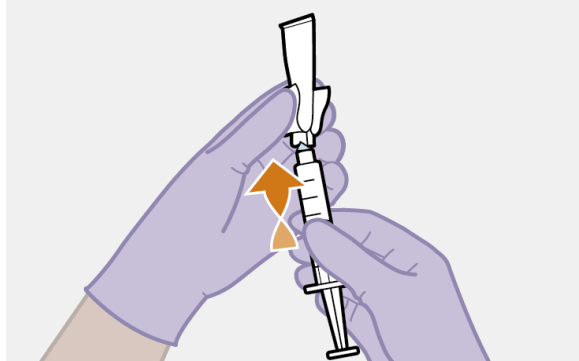
10. Svitare la siringa



- Staccare la siringa svitandola dall'adattatore per flaconcino e tenendo l'adattatore come illustrato in figura.

Nota: tenere la siringa in posizione verticale per evitare fuoriuscite di liquido. Controllare che la sospensione abbia un aspetto uniforme e un colore bianco lattescente.

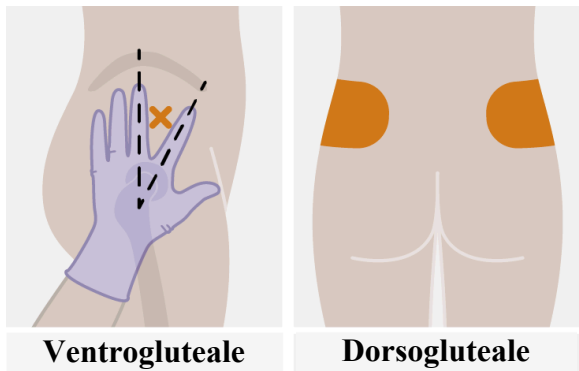
11. Collegare l'ago



- Aprire parzialmente l'involucro contenente l'ago in modo da esporre solo la base.
- Tenendo la siringa in posizione verticale, inserirla con fermezza nell'ago con un movimento rotatorio.
- Togliere l'involucro dall'ago.

Iniezione

12. Preparare la sede di iniezione

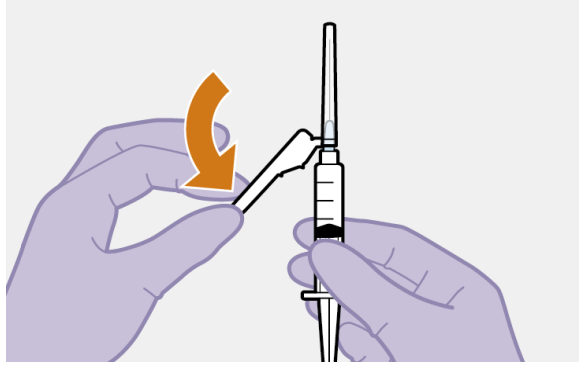


Le iniezioni devono essere praticate in sede glutea. Scegliere una delle seguenti aree dove praticare l'iniezione:

- ventrogluteale (sede consigliata)
- dorsogluteale (quadrante superiore esterno)

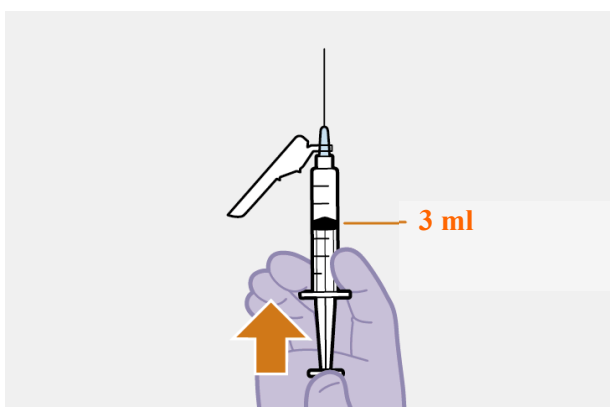
Nota: praticare l'iniezione esclusivamente per via intramuscolare in sede glutea.
Non iniettare per via endovenosa.

13. Togliere il cappuccio



- Ripiegare il copriago verso l'esterno, allontanandolo dall'ago.
- Estrarre il cappuccio dall'ago per iniezione.

14. Rimuovere il liquido in eccesso



- Tenere la siringa con l'ago rivolto verso l'alto. Premere lo stantuffo fino all'indicazione della dose da 3 mL per rimuovere il liquido in eccesso ed eventuali bolle d'aria.

Nota: disinfettare la sede di iniezione con un tampone imbevuto di alcool. Lasciare asciugare la pelle all'aria prima di proseguire.

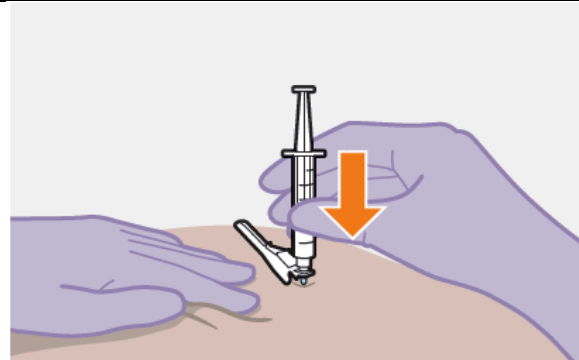
15. Tendere la cute



Adottare la tecnica di iniezione del tratto z per ridurre al minimo il rischio di fuoriuscita di medicinale dalla sede di iniezione.

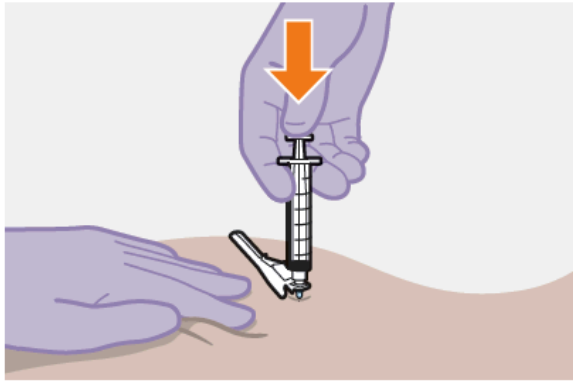
- Tendere con decisione la cute che ricopre la sede di iniezione, spostandola di circa 2,5 cm.
- Mantenere la cute in questa posizione per praticare l'iniezione.

16. Inserire l'ago



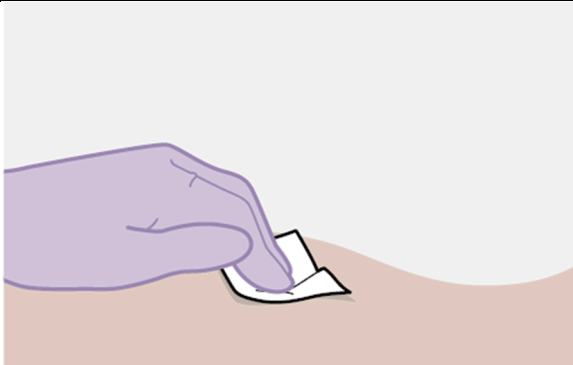
- Inserire l'ago per l'intera lunghezza o per una profondità sufficiente a raggiungere il muscolo.

17. Iniettare la dose



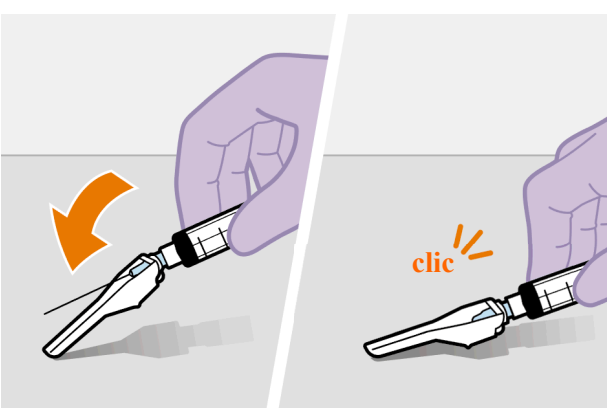
- Continuando a tenere la cute ben tesa, premere lentamente lo stantuffo fino in fondo.
- Assicurarsi che la siringa sia vuota.
- Estrarre l'ago e rilasciare immediatamente la cute.

18. Esaminare la sede di iniezione



- Applicare pressione sulla sede di iniezione con una compressa di garza.
 - In caso di sanguinamento, si può applicare un cerotto.
- **Non** massaggiare l'area.

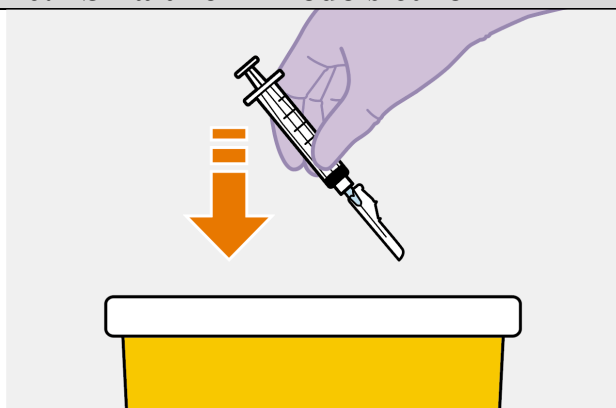
19. Evitare i rischi di puntura



- Ripiegare il copriago sopra l'ago.
- Applicare una lieve pressione sul copriago, spingendolo contro una superficie rigida, in modo da bloccarlo in posizione.
- Il copriago si blocca con un "clic".

Dopo l'iniezione

20. Smaltire in modo sicuro



- Smaltire aghi, siringhe, flaconcini e adattatori usati in conformità alle disposizioni locali in materia di salute e sicurezza.

Ripetere la procedura per il secondo medicinale



Se non sono stati ancora iniettati entrambi i medicinali, seguire la procedura per la preparazione e l'iniezione di cabotegravir, che dispone di istruzioni per l'uso specifiche.

Domande e Risposte

1. Per quanto tempo è possibile lasciare il medicinale fuori dal frigorifero?

La cosa migliore da fare è iniettare il farmaco non appena ha raggiunto la temperatura ambiente. Il flaconcino può comunque rimanere nell'astuccio a temperatura ambiente (massimo 25 °C) fino a 6 ore. Non rimetterlo in frigorifero. Se non usato entro le 6 ore, il flaconcino deve essere smaltito.

2. Per quanto tempo è possibile lasciare il medicinale nella siringa?

La cosa migliore da fare è iniettare il farmaco (a temperatura ambiente) il prima possibile dopo averlo aspirato dal flaconcino. Il farmaco può comunque rimanere nella siringa fino a 2 ore prima di eseguire l'iniezione.

Se si supera il periodo di 2 ore, farmaco, siringa e ago devono essere eliminati.

3. Perché è necessario iniettare dell'aria nel flaconcino?

L'introduzione di 1 mL di aria nel flaconcino facilita la successiva aspirazione della dose nella siringa. Senza aria, parte del liquido potrebbe involontariamente refluire nel flaconcino, lasciando nella siringa una quantità di liquido inferiore al necessario.

4. È importante l'ordine di somministrazione dei due farmaci?

No, l'ordine non è importante.

5. Si può fare qualcosa per riscaldare il flaconcino a temperatura ambiente più velocemente?

La cosa migliore da fare è lasciare che il flaconcino raggiunga la temperatura ambiente spontaneamente. Per accelerare il processo di riscaldamento è possibile utilizzare il calore delle mani, assicurandosi tuttavia che la temperatura del flaconcino non superi i 25 °C.

Non utilizzare nessun altro metodo di riscaldamento.

6. Perché la sede di somministrazione consigliata è quella ventrogluteale?

L'approccio ventrogluteale, nel muscolo gluteo medio, è raccomandato perché questa zona si trova lontano da nervi e vasi sanguigni principali. L'approccio dorsogluteale, nel muscolo gluteo massimo, è accettabile, se preferito dall'operatore sanitario. L'iniezione non deve essere praticata in nessun'altra sede.