

I PRIEDAS

PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

▼ Vykdoma papildoma šio vaistinio preparato stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas. Apie tai, kaip pranešti apie nepageidaujamas reakcijas, žr. 4.8 skyriuje.

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

REKAMBYSS 600 mg pailginto atpalaidavimo injekcinė suspensija
REKAMBYSS 900 mg pailginto atpalaidavimo injekcinė suspensija

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

2 ml flakonas

Kiekviename flakone yra 600 mg rilpivirino (*rilpivirinum*).

3 ml flakonas

Kiekviename flakone yra 900 mg rilpivirino (*rilpivirinum*).

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Pailginto atpalaidavimo injekcinė suspensija.
Balta arba beveik balta suspensija.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

REKAMBYSS kartu su kabotegraviro injekcija yra skirtas 1 tipo žmogaus imunodeficito viruso (ŽIV-1) infekcijos gydymui suaugusiems ir paaugliams (mažiausiai 12 metų amžiaus ir sveriantiems ne mažiau kaip 35 kg), kurių viremija yra nuslopinta (ŽIV-1 RNR < 50 kopijų/ml) taikant stabilų antiretrovirusinio gydymo planą, kai nėra ir nebuvo virusų atsparumo nenukležozido atvirkštinės transkriptazės inhibitorių (NNATI) ir integrazės inhibitorių (INI) klasės vaistiniams preparatams įrodymų ar virusologinio atsako nepakankamumo gydant NNATI ir INI klasės vaistiniais preparatais (žr. 4.2, 4.4 ir 5.1 skyrius).

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą turi skirti gydytojas, turintis ŽIV infekcijos gydymo patirties. Kiekvieną injekciją turi suleisti sveikatos priežiūros specialistas.

Prieš skirdamas REKAMBYSS, sveikatos priežiūros specialistas turi atidžiai atrinkti pacientus, kurie sutinka laikytis nustatyto injekcijų plano, ir paaiškinti pacientams apie būtinybę atvykti į suplanuotus vizitus, siekiant išlaikyti virusinį slopinimą ir sumažinti viruso atkryčio riziką bei su praleistomis dozėmis susijusio galimo atsparumo išsivystymą.

Nutraukus kartu su kabotegraviro injekcija vartojamo REKAMBYSS vartojimą labai svarbu pradėti alternatyvų gydymą – visiškai slopinantį antiretrovirusinį planą – ne vėliau kaip per vieną mėnesį nuo paskutinės kas mėnesį leidžiamos injekcijos arba ne vėliau kaip per 2 mėnesius nuo paskutinės kas 2 mėnesius leidžiamos injekcijos (žr. 4.4 skyrių).

Rekomenduojamą dozavimą žiūrėti ir kabotegraviro injekcijos skyrimo informacijoje.

Dozavimas

REKAMBYs (rilpivirino injekcijos) vartojimą galima pradėti nuo įvadinio gydymo per burną vartojamais vaistiniaisiais preparatais arba be jo (iškart skirti injekciją).

Siekiant nustatyti, kaip vaistinis preparatas toleruojamas (žr. 1 lentelę), prieš pradedant rilpivirino injekcijas sveikatos priežiūros specialistai ir pacientai gali nuspręsti vartoti rilpivirino tabletes kaip įvadinį gydymą per burną vartojamais vaistiniaisiais preparatais arba iš karto pradėti gydymą rilpivirino injekcijomis (žr. 2 ir 3 lenteles, kur atitinkamai pateikiamos dozavimo kartą per mėnesį ar kas 2 mėnesius rekomendacijos).

Suaugusieji ir paaugliai (mažiausiai 12 metų amžiaus ir sveriantys mažiausiai 35 kg)

Įvadinis gydymas per burną vartojamais vaistiniaisiais preparatais

Prieš pradedant vartoti REKAMBYs, įvadiniam gydymui per burną vartojant rilpivirino tablečių kartu su per burną vartojamomis kabotegraviro tabletėmis, jas reikia vartoti maždaug 1 mėnesį (mažiausiai 28 dienas) siekiant įvertinti, ar pacientas toleruoja rilpiviriną ir kabotegravirą. Vieną 25 mg rilpivirino tabletę reikia suvartoti su maistu kartu su viena 30 mg kabotegraviro tablete kartą per parą (žr. 1 lentelę).

1 lentelė Įvadinio gydymo per burną vartojamais vaistiniaisiais preparatais dozavimo planas

Vaistinis preparatas	Įvadinis gydymas per burną vartojamais vaistiniaisiais preparatais
	Vieną mėnesį (mažiausiai 28 dienas), po to skiriant pradinę injekciją ^a
Rilpivirinas	25 mg kartą per parą su maistu
Kabotegraviras	30 mg kartą per parą

^a žr. 2 lentelę, kurioje pateikiamas kartą per mėnesį vartojamų injekcijų planas, ir 3 lentelę, kurioje pateikiamas kas 2 mėnesius vartojamų injekcijų dozavimo planas.

Dozavimas kartą per mėnesį

Pradinė injekcija (900 mg dozė, kurią atitinka 3 ml)

Paskutiniąją šiuo metu skiriamo antiretrovirusinio gydymo ar įvadinio gydymo per burną vartojamam vaistiniu preparatu dieną rekomenduojama pradinė rilpivirino injekcijos dozė yra vienkartinė 900 mg injekcija į raumenis.

Tolesnė injekcija (600 mg dozė, kurią atitinka 2 ml)

Po pradinės injekcijos rekomenduojama tolesnė rilpivirino injekcijos dozė yra viena 600 mg dozė, kartą per mėnesį leidžiama į raumenis. Injekcijos pacientams gali būti atliekamos likus ne daugiau kaip 7 dienoms arba praėjus ne daugiau kaip 7 dienoms nuo numatyto kasmėnesinės injekcijos suleidimo.

2 lentelė Rekomenduojamas injekcijų į raumenis kartą per mėnesį planas

Vaistinis preparatas	Pradinė injekcija	Tolesnės injekcijos
	Injekciją pradėti paskutiniąją arba šiuo metu skiriamo antiretrovirusinio gydymo dieną, arba įvadinio gydymo per burną vartojamais vaistiniaisiais preparatais dieną (jei tokie vartojami)	Vienas mėnuo po pradinės injekcijos ir toliau kas mėnesį
Rilpivirinas	900 mg	600 mg
Kabotegraviras	600 mg	400 mg

Dozavimas kas 2 mėnesius

Pradinės injekcijos – 1 mėnesio pertrauka (900 mg dozė, kurią atitinka 3 ml)

Paskutiniąją šiuo metu skiriamo antiretrovirusinio gydymo ar įvadinio gydymo per burną vartojamais vaistiniais preparatais dieną rekomenduojama pradinė rilpivirino injekcijos dozė yra vienkartinė 900 mg dozė, leidžiama į raumenis.

Praėjus vienam mėnesiui, į raumenis reikia leisti antrąją 900 mg dozę. Pacientams galima suleisti antrąją 900 mg dozę likus ne daugiau kaip 7 dienoms arba praėjus ne daugiau kaip 7 dienoms nuo numatytos dozės suleidimo datos.

Tolesnės injekcijos – praėjus 2 mėnesiams (900 mg atitinka 3 ml)

Po pradinių injekcijų rekomenduojama tolesnė rilpivirino injekcijos dozė yra viena 900 mg dozė, kas 2 mėnesius leidžiama į raumenis. Pacientams galima suleisti dozę likus ne daugiau kaip 7 dienoms arba praėjus ne daugiau kaip 7 dienoms nuo kas 2 mėnesius numatytos injekcijos suleidimo datos.

3 lentelė Rekomenduojamas į raumenis leidžiamų injekcijų dozavimo kas 2 mėnesius planas

Vaistinis preparatas	Pradinės injekcijos	Tolesnės injekcijos
	Injekciją pradėti paskutiniąją arba šiuo metu skiriamo antiretrovirusinio gydymo dieną, arba įvadinio gydymo per burną vartojamais vaistiniais preparatais dieną (jei tokie vartojami). Praėjus vienam mėnesiui, reikia leisti antrąją dozę.	Praėjus dviem mėnesiams nuo paskutiniosios pradinės injekcijos ir toliau kas 2 mėnesius
Rilpivirinas	900 mg	900 mg
Kabotegraviras	600 mg	600 mg

Dozavimo rekomendacijos kas mėnesį leidžiamo vaistinio preparato injekcijas keičiant kas 2 mėnesius leidžiamo vaistinio preparato injekcijomis

Pacientams, keičiantiems kas mėnesį leidžiamos injekcijos planą į kas 2 mėnesius leidžiamos injekcijos planą, reikia leisti vienkartinę 900 mg REKAMBYS injekciją į raumenis praėjus vienam mėnesiui po paskutinės 600 mg REKAMBYS injekcijos dozės ir toliau leisti po 900 mg kas 2 mėnesius.

Dozavimo rekomendacijos kas 2 mėnesius leidžiamo vaistinio preparato injekcijas keičiant kas mėnesį leidžiamo vaistinio preparato injekcijomis

Pacientams, keičiantiems kas 2 mėnesius leidžiamos injekcijos planą į kas mėnesį leidžiamos injekcijos planą, reikia leisti vienkartinę 600 mg REKAMBYS injekciją į raumenis praėjus dviem mėnesiams po paskutinės 900 mg REKAMBYS injekcijos dozės ir toliau leisti po 600 mg kas mėnesį.

Praleistos dozės

Siekiant įsitikinti, ar galima atnaujinti gydymą, injekciją praleidę pacientai turi būti iš naujo kliniškai įvertinti. Dozavimo rekomendacijas praleidus injekciją žr. 4 ir 5 lentelėse.

Praleidus kas mėnesį leidžiamą injekciją (per burną vartojamais vaistiniais preparatais pakeičiamos ne daugiau kaip 2 iš eilės kasmėnesinės injekcijos)

Jei pacientas planuoja pavėluoti susileisti numatytą injekciją ilgiau kaip 7 dienas, jis gali vartoti per burną vartojamus vaistinius preparatus (vieną rilpivirino tabletę [25 mg] ir vieną kabotegraviro tabletę [30 mg]) ir jais pakeisti ne daugiau kaip 2 iš eilės kasmėnesinius vizitus, kurių metu atliekamos injekcijos. Duomenų apie gydymo pakeitimą kitu per burną vartojamu visiškai virusus slopinančiu antiretrovirusiniu gydymu (ARG) (daugiausiai integrazės inhibitoriaus pagrindu) yra nedaug, žr. 5.1 skyrių.

Pirmoji per burną vartojamo gydymo dozė turi būti suvartota praėjus 1 mėnesiui (± 7 dienos) po paskutiniosios REKAMBYs ir kabotegraviro injekcijos dozės. Injekcijos gali būti atnaujintos tą pačią dieną, kai baigiamas per burną vartojamų vaistinių preparatų vartojimas, kaip rekomenduojama 4 lentelėje.

Jeigu gydymą reikia pakeisti ilgiau kaip dviem mėnesiams, t.y. praleidžiant daugiau kaip 2 kasmėnesines injekcijas, gali būti pradėtas kitoks gydymo per burną vartojamais vaistiniais preparatais planas, pradedamas praėjus vienam mėnesiui (± 7 dienos) nuo paskutiniosios REKAMBYs injekcijos.

4 lentelė. REKAMBYs dozavimo rekomendacijos pacientams, praleidusiems injekciją, arba gydymo geriamaisiais vaistiniais preparatais rekomendacijos pacientams, kuriems vaistinis preparatas leidžiamas kartą per mėnesį

Laikas nuo paskutinės injekcijos	Rekomendacijos
≤ 2 mėnesių:	Kuo greičiau tęsti, skiriant pagal kasmėnesinį 600 mg injekcijos planą.
> 2 mėnesių:	Iš naujo pradėti paciento gydymą 900 mg doze ir toliau tęsti taikant 600 mg injekcijos planą.

Praleidus kas 2 mėnesius leidžiamą injekciją (per burną vartojamais vaistiniais preparatais galima pakeisti vieną kas 2 mėnesius leidžiamą injekciją)

Jei pacientas planuoja pavėluoti susileisti numatytą injekciją ilgiau kaip 7 dienas, jis gali vartoti per burną vartojamus vaistinius preparatus (vieną rilpivirino tabletę [25 mg] ir vieną kabotegraviro tabletę [30 mg]) ir jais pakeisti ne daugiau kaip vieną kas 2 mėnesius numatytą vizitą, kurio metu atliekama injekcija. Duomenų apie gydymo pakeitimą kitu per burną vartojamu visiškai virusus slopinančiu antiretrovirusiniu gydymu (ARG) (daugiausiai integrazės inhibitoriaus pagrindu) yra nedaug, žr. 5.1 skyrių.

Pirmoji per burną vartojamo gydymo dozė turi būti suvartota praėjus maždaug 2 mėnesiams (± 7 dienos) po paskutiniosios REKAMBYs ir kabotegraviro injekcijos dozės. Injekcijos gali būti atnaujintos tą pačią dieną, kai baigiamas per burną vartojamų vaistinių preparatų vartojimas, kaip rekomenduojama 5 lentelėje.

Jeigu gydymą reikia pakeisti ilgiau kaip dviem mėnesiams, t.y. praleidžiant daugiau kaip vieną kas du mėnesius vartojamą injekciją, gali būti pradėtas kitoks per burną vartojamų vaistinių preparatų planas, pradedamas praėjus dviem mėnesiams (± 7 dienos) nuo paskutiniosios REKAMBYs injekcijos.

5 lentelė. REKAMBYs dozavimo rekomendacijos pacientams, praleidusiems injekciją, arba gydymo geriamaisiais vaistiniais preparatais rekomendacijos pacientams, kuriems vaistinis preparatas leidžiamas kartą per 2 mėnesius

Praleistas injekcijos vizitas	Laikas nuo paskutinės injekcijos	Rekomendacijos (visos injekcijos yra 3 ml)
2-oji injekcija	≤ 2 mėnesiai	Tolesnę 900 mg injekciją reikia suleisti kuo greičiau ir tęsti vartojimą kas 2 mėnesius pagal injekcijų planą.
	> 2 mėnesiai	Iš naujo pradėti paciento gydymą 900 mg doze ir toliau tęsti leidžiant 900 mg pradinę injekcijos dozę po vieno mėnesio. Tuomet leisti kas 2 mėnesius pagal injekcijų planą.
3-oji ar vėlesnės injekcijos	≤ 3 mėnesiai	Tolesnę 900 mg injekciją suleisti kuo greičiau ir tęsti vartojimą kas 2 mėnesius pagal injekcijų planą.
	> 3 mėnesiai	Iš naujo pradėti paciento gydymą 900 mg doze ir toliau tęsti leidžiant 900 mg pradinę injekcijos dozę po vieno mėnesio. Tuomet leisti kas 2 mėnesius pagal injekcijų planą.

Ypatingos populiacijos

Senyviems pacientams

Informacijos apie REKAMBYŠ vartojimą > 65 amžiaus pacientams yra nedaug. Senyviems pacientams REKAMBYŠ dozės koreguoti nereikia (žr. 5.1 ir 5.2 skyrius).

Pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi

Pacientams, kuriems yra nesunkus ar vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas, dozės koreguoti nereikia. Pacientams, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas ar galutinės stadijos inkstų liga, REKAMBYŠ su stipriai veikiančiu CYP3A inhibitoriumi reikia vartoti kartu tik tuo atveju, kai nauda viršija riziką. Tiriamieji, kurių apskaičiuotasis kreatinino klirensas < 50 ml/min./1,73 m², į III fazės tyrimus įtraukti nebuvo. Apie dializuojamus asmenis duomenų nėra, tačiau farmakokinetikos skirtumų šioje populiacijoje nesitikima (žr. 5.2 skyrių).

Pacientams, kurių kepenų funkcija sutrikusi

Pacientams, kuriems yra nesunkus ar vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas (A arba B klasė pagal *Child-Pugh*), dozės koreguoti nereikia, bet pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas, vaistinių preparatų patariama vartoti atsargiai. Apie pacientus, kuriems yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas (C klasė pagal *Child-Pugh*), duomenų nėra, todėl REKAMBYŠ šiems pacientams skirti nerekomenduojama (žr. 5.2 skyrių).

Vaikų populiacija

REKAMBYŠ saugumas ir veiksmingumas jaunesniems kaip 12 metų vaikams ir mažiau kaip 35 kg sveriantiems paaugliams neištirti. Duomenų nėra.

Vartojimo metodas

Leisti į raumenis.

Reikia imtis atsargumo priemonių, siekiant išvengti netyčinio REKAMBYŠ injekcijos suleidimo į kraujagyslę. Suspensiją reikia leisti lėtai (žr. 4.4 skyrių).

Prieš leidžiant REKAMBYŠ flakoną reikia palaikyti kambario temperatūroje.

Vartojimo instrukciją žr. pakuotės lapelyje „Vartojimo instrukcija“. Siekiant išvengti nuotėkio ruošiant injekcinę suspensiją, reikia atidžiai laikytis šių instrukcijų.

REKAMBYŠ visada reikia leisti kartu su kabotegraviro injekcija. REKAMBYŠ ir kabotegraviro injekcijos to paties vizito metu turi būti leidžiamos į skirtingas sėdmens vietas. Injekcijų leidimo seka nėra svarbi.

Leidžiant REKAMBYŠ, sveikatos priežiūros specialistas turi atsižvelgti į paciento kūno masės indeksą (KMI), kad užtikrintų, jog adatos ilgio pakanka sėdmens raumeniui pasiekti. Pakuotėje yra 1 injekcinė adata (žr. 6.5 skyrių).

Flakoną reikia laikyti tvirtai ir energingai jį purtyti ne mažiau kaip 10 sekundžių, tuomet flakoną reikia apversti ir apžiūrėti suspensiją, kuri turi būti vienalytė. Jeigu suspensija nėra vienalytė, flakoną vėl reikia papurtyti. Normalu matyti mažus oro burbuliukus.

Injekcijas reikia leisti į vidurinę sėdmens raumenį (rekomenduojama) arba į didįjį sėdmens raumenį.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

Vartojimas kartu su toliau išvardytais vaistiniais preparatais (žr. 4.5 skyrių):

- prieštraukuliniais vaistiniais preparatais: karbamazepinu, okskarbazepinu, fenobarbitaliu, fenitoinu;
- antimikobakteriniais vaistiniais preparatais: rifabutinu, rifampicinu, rifapentinu;
- sisteminio poveikio gliukokortikoidais: deksametazonu, išskyrus, kai vartojama vienkartinė dozė;
- paprastąją jonažolę (*Hypericum perforatum*).

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Atsparumo pasireiškimo rizika, nutraukus gydymą

Siekiant sumažinti virusų atsparumo pasireiškimo riziką, labai svarbu pradėti alternatyvų gydymą pagal visiškai slopinantį antiretrovirusinį planą, ne vėliau kaip per 1 mėnesį nuo paskutinės kas mėnesį leidžiamos rilpivirino injekcijos arba ne vėliau kaip per 2 mėnesius nuo paskutinės kas du mėnesius leidžiamos rilpivirino injekcijos.

Jei įtariamas virusologinio atsako nepakankamumas, reikia kuo greičiau pradėti taikyti alternatyvų gydymo planą.

Ilgai veikiančios rilpivirino injekcijos savybės

Likutinė rilpivirino koncentracija sisteminėje paciento kraujotakoje gali išlikti ilgą laiką (kai kuriems pacientams iki 4 metų) ir į tai turi būti atsižvelgiama nutraukiant gydymą rilpivirinu (žr. 4.5, 4.6, 4.7 ir 4.9 skyrius).

Pradiniai veiksniai, susiję su virusologinio atsako nepakankamumu

Prieš pradėdant gydymo planą reikia atkreipti dėmesį, jog daugialypės analizės rodo, kad bent 2-jų iš toliau nurodytų pradinių veiksnių deriniai gali būti susiję su padidėjusia virusologinio atsako nepakankamumo rizika: registruotos atsparumo rilpivirinui mutacijos, ŽIV-1 potipis A6/A1 arba KMI $\geq 30 \text{ kg/m}^2$. Turimi duomenys rodo, kad virusologinio atsako nepakankamumas dažniau pasireiškia, kai šie pacientai yra gydomi pagal dozavimo kas 2 mėnesius planą, lyginant su gydymo pagal dozavimą kas mėnesį planu. Pacientams, kurių ankstesnio gydymo istorija nepilna ar neaiški ir prieš gydymą nebuvo atliktos atsparumo analizės, reikia imtis atsargumo priemonių, jei yra KMI $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ arba ŽIV-1 potipis A6/A1 (žr. 5.1 skyrių).

Reakcijos po injekcijos

Netyčia vaistinio preparato suleidus į veną gali pasireikšti nepageidaujamų reakcijų dėl laikinai padidėjusios koncentracijos kraujo plazmoje. Buvo pranešimų apie klinikinių tyrimų metu per kelias minutes po rilpivirino injekcijos pasireiškusias sunkias reakcijas. Šie reiškiniai apėmė tokius simptomus, kaip dusulys, bronchų spazmas, susijaudinimas, pilvo spazmai, išbėrimas / dilgėlinė, galvos svaigimas, kraujo samplūdis į veidą ir kaklą, prakaitavimas, burnos tirpimas, kraujo spaudimo pokyčiai ir skausmas (pvz., nugaros ir krūtinės). Šie reiškiniai pasireiškė labai retai ir išnyko per kelias minutes po injekcijos. Gydančio gydytojo nuožiūra kai kuriems pacientams buvo taikytas simptominis gydymas.

Reikia atidžiai vadovautis vartojimo instrukcijoje pateiktais rilpivirino ruošimo ir vartojimo nurodymais (žr. 4.2 skyrių). Po injekcijos pacientą reikia trumpai (maždaug 10 minučių) stebėti. Jeigu pacientui po injekcijos pasireiškė reakcijos, reikia jas stebėti ir gydyti pagal klinikinį poreikį.

Širdies ir kraujagyslių sistema

Rilpiviriną reikia vartoti atsargiai, jei jis skiriamas kartu su vaistiniais preparatais, kurie gali sukelti verpstinę polimorfinę skilvelių tachikardiją (*Torsade de Pointes*). Vartojant didesnėmis nei terapinės dozėmis (75 mg ir 300 mg kartą per parą), per burną vartojamas rilpivirinas buvo susijęs su QTc

intervalo pailgėjimu elektrokardiogramoje (EKG) (žr. 4.5, 4.8 ir 5.2 skyrius). Kartą per parą per burną vartojama rekomenduojama 25 mg rilpivirino dozė nėra susijusi su kliniškai reikšmingu poveikiu QTc. Po rilpivirino injekcijos rilpivirino koncentracija plazmoje yra panaši kaip ir rilpiviriną vartojant per burną.

Kartu esančios HBV/HCV infekcijos

Pacientai, kuriems kartu yra ir hepatito B viruso infekcija, į tyrimą, kuriame buvo skiriamas rilpivirinas, įtraukti nebuvo. Nerekomenduojama pradėti gydymo rilpivirinu pacientams, kuriems kartu yra ir hepatito B viruso infekcija. Pacientams, kuriems kartu yra ir hepatito B viruso infekcija ir vartojantiems per burną vartojamo rilpivirino, kepenų fermentų aktyvumo padidėjimas buvo didesnis nei pacientams, neinfekuotiems hepatito B virusu ir vartojantiems per burną vartojamo rilpivirino. Gydamie pacientus, kuriems kartu yra ir hepatito B viruso infekcija, gydytojai turi vadovautis dabartinėmis ŽIV infekcijos gydymo gairėmis.

Duomenų apie pacientus, kuriems kartu yra ir hepatito C viruso infekcija, yra nedaug. Pacientams, kuriems kartu yra hepatito C viruso infekcija ir vartojantiems per burną vartojamo rilpivirino, kepenų fermentų aktyvumo padidėjimo dažnis buvo didesnis nei pacientams, vartojantiems per burną vartojamą rilpiviriną, bet neinfekuotiems hepatito C virusu. Farmakokinetinė per burną vartojamo ir leidžiamo rilpivirino ekspozicija pacientams, kartu infekuotiems hepatito C virusu, buvo panaši į šia infekcija neužsikrėtusių pacientų. Pacientams, sergantiems hepatito C viruso sukelta infekcija, rekomenduojama stebėti kepenų funkciją.

Sąveika su kitais vaistiniais preparatais

Rilpivirino negalima vartoti kartu su kitais antiretrovirusiniais vaistiniais preparatais, išskyrus leidžiamą kabotegravirą, skirtą ŽIV-1 infekcijai gydyti (žr. 4.5 skyrių).

Nėštumas

Duomenų apie rilpivirino vartojimą nėštumo metu yra nedaug. Rilpivirino vartoti nėštumo metu nerekomenduojama, nebent tikėtina nauda pateisina galimą riziką. Nėštumo metu per parą vartojant 25 mg rilpivirino dozę, buvo pastebėta mažesnė per burną vartojamo rilpivirino ekspozicija. III fazės tyrimuose, kurių metu buvo skiriamas per burną vartojamas rilpivirinas, mažesnė rilpivirino ekspozicija, kuri buvo panaši į stebėtą nėštumo metu, buvo susijusi su padidėjusia virusologinės nesėkmės rizika, dėl to reikia atidžiai stebėti virusų kiekį. Kaip alternatyvą galima apsvarstyti keitimą į gydymą pagal kitą ARG planą (žr. 4.6, 5.1 ir 5.2 skyrius).

Imuniteto reaktyvacijos sindromas

ŽIV infekuotiems pacientams, kuriems pradėjus skirti kombinuotą antiretrovirusinį gydymą (KARG) yra sunkus imuninės sistemos deficitas, gali atsirasti uždegiminė reakcija į simptomų nesukeliančius ar likusius sąlyginai patogeninius mikroorganizmus, ir ji gali sukelti sunkias kliniškes būkles ar simptomų pablogėjimą. Paprastai tokios reakcijos stebėtos pirmosiomis KARG savaitėmis ar mėnesiais. Atitinkami pavyzdžiai yra citomegalovirusinis retinitas, generalizuotos ir (arba) židininės mikobakterinės infekcijos bei *Pneumocystis jirovecii* pneumonija. Reikia įvertinti visus uždegimo simptomus ir, kai reikia, skirti gydymą. Taip pat gauta pranešimų, kad imuninės reaktyvacijos metu pasireiškia ir autoimuniniai sutrikimai (pvz., Greivso liga ir autoimuninis hepatitas), tačiau praneštas jų pradžios laikas yra labiau kintamas ir šie reiškiniai gali atsirasti per daug mėnesių nuo gydymo pradžios.

Sąlyginai patogeninių organizmų sukeltos infekcijos

Pacientus reikia informuoti, kad rilpivirinas ar bet kokie kiti antiretrovirusiniai vaistiniai preparatai negydo ŽIV infekcijos ir jiems vis dar gali išsivystyti sąlyginai patogeninių organizmų sukeltos infekcijos ir kitos ŽIV infekcijos komplikacijos. Todėl pacientų klinikinę būklę turi atidžiai stebėti gydytojas, turintis patirties gydant su ŽIV liga susijusias ligas.

Pagalbinės medžiagos

Šio vaistinio preparato injekcijoje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Rilpivirinas, vartojamas derinyje su kabotegraviro injekcija, yra skirtas vartoti kaip baigtinio gydymo nuo ŽIV-1 infekcijos plano dalis ir jo negalima skirti kartu su kitais antiretrovirusiniais vaistiniais preparatais ŽIV-1 infekcijai gydyti. Todėl informacija apie sąveiką su kitais antiretrovirusiniais vaistiniais preparatais nepateikta. Atsižvelgiant į vaistinių preparatų sąveiką, dėl kitų antiretrovirusinių vaistinių preparatų vartojimo, nutraukus rilpivirino injekcijas, apribojimų nėra.

Įvadinio gydymo per burną vartojamu rilpivirinu ir praleistų dozių pakeitimo per burną vartojamu rilpivirinu atveju, apie vaistinių preparatų sąveiką žr. per burną vartojamo rilpivirino tablečių PCS.

Vaistiniai preparatai, kurie veikia rilpivirino ekspoziciją

Rilpiviriną pirmiausiai metabolizuoja citochromo P450 (CYP)3A izofermentas. Vaistiniai preparatai, kurie sužadina arba slopina CYP3A veikimą, gali veikti rilpivirino klirensą (žr. 5.2 skyrių).

Buvo pastebėta, kad rilpivirino skyrimas kartu su CYP3A indukuojančiais vaistiniais preparatais sumažina rilpivirino koncentracijas kraujo plazmoje, dėl ko gali susilpnėti gydomasis rilpivirino poveikis.

Rilpiviriną skiriant kartu su CYP3A slopinančiais vaistiniais preparatais buvo stebėtas rilpivirino koncentracijų kraujo plazmoje padidėjimas.

Vartojant per burną vartojamą rilpiviriną draudžiama vartoti protonų siurblio inhibitorius (žr. rilpivirino tablečių PCS 4.3 skyrių).

Vaistiniai preparatai, kuriems rilpivirino vartojimas turi poveikį

Nėra tikėtina, kad 25 mg rilpivirino vieną kartą per parą dozė turi kliniškai reikšmingą poveikį vaistinių preparatų, kuriuos metabolizuoja CYP fermentai, ekspozicijai.

Rilpivirinas slopina P-glikoproteiną *in vitro* (IC_{50} yra 9,2 μ M). Klinikiniame tyrime per burną vartojamas rilpivirinas (25 mg dozė per parą) reikšmingai neveikė digoksino farmakokinetikos.

Rilpivirinas yra pernašos baltymo MATE-2K inhibitorius *in vitro* (IC_{50} yra < 2,7 nM). Klinikinė šio reiškinio reikšmė šiuo metu nežinoma.

Sąveikos lentelė

Pasirinkta nustatyta ir teorinė rilpivirino ir kartu skiriamų vaistinių preparatų sąveika nurodyta 6 lentelėje, o duomenys remiasi tyrimais, atliktais su per burną vartojamu rilpivirinu, arba yra galinčios pasireikšti sąveikos (padidėjimas žymimas „↑“, sumažėjimas – „↓“, be pakeitimų – „↔“, neaktualu – „NA“, pasikliautinasis intervalas – „PI“).

6 lentelė. Sąveikos ir dozavimo rekomendacijos vartojant su kitais vaistiniais preparatais

Vaistiniai preparatai pagal terapinę sritį	Sąveika Geometrinio vidurkio pokytis (%) ^Ω	Rekomendacijos dėl vaistinių preparatų skyrimo kartu
ANTIVIRUSINIAI VAISTINIAI PREPARATAI		
Kabotegraviras	kabotegraviro AUC ↔ kabotegraviro C _{min} ↔ kabotegraviro C _{max} ↔ rilpivirino AUC ↔ rilpivirino C _{min} ↓ 8 % rilpivirino C _{max} ↔	Dozės keisti nereikia.
Ribavirinas	Netirta. Kliniškai reikšmingos šių vaistinių preparatų sąveikos nesitikima.	Dozės keisti nereikia.
PRIEŠTRAUKULINIAI VAISTINIAI PREPARATAI		
Karbamazepinas Okskarbazepinas Fenobarbitalis Fenitoinas	Netirta. Tikėtinas reikšmingas rilpivirino koncentracijos kraujo plazmoje sumažėjimas. (CYP3A fermentų sužadinimas)	Rilpivirino negalima vartoti su šiais prieštraukuliniais vaistiniais preparatais, nes gali išnykti gydymasis rilpivirino poveikis (žr. 4.3 skyrių).
AZOLŲ GRUPĖS PRIEŠGRYBELINIAI VAISTINIAI PREPARATAI		
Ketokonazolas* [#] 400 mg vieną kartą per parą	ketokonazolo AUC ↓ 24 % ketokonazolo C _{min} ↓ 66 % ketokonazolo C _{max} ↔ (CYP3A sužadinimas dėl didelės rilpivirino dozės tyrimo metu) rilpivirino AUC ↑ 49 % rilpivirino C _{min} ↑ 76 % rilpivirino C _{max} ↑ 30 % (CYP3A fermentų slopinimas)	Dozės keisti nereikia.
Flukonazolas Itrakonazolas Pozakonazolas Vorikonazolas	Netirta. REKAMBYs vartojant kartu su azolų grupės priešgrybeliniais vaistiniais preparatais, gali padidėti rilpivirino koncentracija kraujo plazmoje. (CYP3A fermentų slopinimas)	Dozės keisti nereikia.
ANTIMIKOBAKTERINIAI VAISTINIAI PREPARATAI		
Rifabutinas* [#] 300 mg vieną kartą per parą 300 mg vieną kartą per parą (+ 25 mg rilpivirino vieną kartą per parą) 300 mg vieną kartą per parą (+ 50 mg rilpivirino vieną kartą per parą)	rifabutino AUC ↔ rifabutino C _{min} ↔ rifabutino C _{max} ↔ 25- <i>O</i> -desacetil-rifabutino AUC ↔ 25- <i>O</i> -desacetil-rifabutino C _{min} ↔ 25- <i>O</i> -desacetil-rifabutino C _{max} ↔ rilpivirino AUC ↓ 42 % rilpivirino C _{min} ↓ 48 % rilpivirino C _{max} ↓ 31 % rilpivirino AUC ↑ 16 %* rilpivirino C _{min} ↔* rilpivirino C _{max} ↑ 43 %* * palyginti vien tik su 25 mg rilpivirino vieną kartą per parą (CYP3A fermentų sužadinimas)	Rilpivirino negalima vartoti kartu su rifabutinu, nes nėra nustatytų konkrečių dozavimo rekomendacijų. Vartojant kartu tikėtina, kad gali išnykti gydymasis rilpivirino poveikis (žr. 4.3 skyrių).

Rifampicinas* [#] 600 vieną kartą per parą	rifampicino AUC ↔ rifampicino C _{min} NA rifampicino C _{max} ↔ 25-desacetil-rifampicino AUC ↓ 9 % 25-desacetil-rifampicino C _{min} NA 25-desacetil-rifampicino C _{max} ↔ rilpivirino AUC ↓ 80 % rilpivirino C _{min} ↓ 89 % rilpivirino C _{max} ↓ 69 % (CYP3A fermentų sužadinimas)	Rilpivirino negalima vartoti kartu su rifampicinu, nes tikėtina, kad vartojant kartu išnyks gydomasis rilpivirino poveikis (žr. 4.3 skyrių).
Rifapentinas	Netirta. Tikėtinas reikšmingas rilpivirino koncentracijos kraujo plazmoje sumažėjimas. (CYP3A fermentų sužadinimas)	Rilpivirino negalima vartoti kartu su rifapentinu, nes tikėtina, kad vartojant kartu išnyks gydomasis rilpivirino poveikis (žr. 4.3 skyrių).
MAKROLIDŲ GRUPĖS ANTIBIOTIKAI		
Klaritromicinas Eritromicinas	Netirta. Tikėtina padidėjusi rilpivirino ekspozicija. (CYP3A fermentų slopinimas)	Jei įmanoma, reikia apsvarstyti galimybę skirti gydymą kitu vaistiniu preparatu, pvz., azitromicinu.
GLIUKOKORTIKOIDAI AR KORTIKOSTEROIDAI		
Deksametazonas (sisteminio poveikio, išskyrus vartojimą vienkartinė doze)	Netirta. Tikėtinas nuo dozės priklausomas rilpivirino koncentracijos kraujo plazmoje sumažėjimas. (CYP3A fermentų sužadinimas)	Rilpivirino negalima vartoti su sisteminio poveikio deksametonu (išskyrus vienkartinę dozę), nes skiriant kartu gali išnykti gydomasis rilpivirino poveikis (žr. 4.3 skyrių). Reikia apsvarstyti alternatyvą, ypač vaistinį preparatą vartojant ilgą laiką.
NARKOTINIAI ANALGETIKAI		
Metadonas* 60-100 mg vieną kartą per parą, individualiai pritaikyta dozė	R(-) metadono AUC ↓ 16 % R(-) metadono C _{min} ↓ 22 % R(-) metadono C _{max} ↓ 14 % rilpivirino AUC ↔* rilpivirino C _{min} ↔* rilpivirino C _{max} ↔* * remiantis kontrole praityje	Pradedant skirti metadoną kartu su rilpivirinu, dozės keisti nereikia. Vis dėlto, yra rekomenduojamas klinikinis stebėjimas, nes kai kuriems pacientams gali tekti keisti metadono palaikomąjį gydymą.
ANTIARITMINIAI VAISTINIAI PREPARATAI		
Digoksinas*	digoksino AUC ↔ digoksino C _{min} NA digoksino C _{max} ↔	Dozės keisti nereikia.
VAISTINIAI PREPARATAI DIABETUI GYDYTI		
Metforminas*	metformino AUC ↔ metformino C _{min} NA metformino C _{max} ↔	Dozės keisti nereikia.
AUGALINIAI VAISTINIAI PREPARATAI		
Paprastoji jonažolė (lot. <i>Hypericum perforatum</i>)	Netirta. Tikėtinas reikšmingas rilpivirino koncentracijos kraujo plazmoje sumažėjimas. (CYP3A fermentų sužadinimas)	Rilpivirino negalima vartoti kartu su paprastosios jonažolės preparatais, nes vartojant kartu gali išnykti gydomasis rilpivirino poveikis (žr. 4.3 skyrių).
ANALGETIKAI		
Paracetamolis* [#] 500 mg vienkartinė dozė	paracetamolio AUC ↔ paracetamolio C _{min} NA paracetamolio C _{max} ↔ rilpivirino AUC ↔ rilpivirino C _{min} ↑ 26 % rilpivirino C _{max} ↔	Dozės keisti nereikia.

PER BURNĄ VARTOJAMI KONTRACEPTIKAI		
Etinilestradiolis* 0,035 mg vieną kartą per parą Noretindronas* 1 mg vieną kartą per parą	etinilestradiolio AUC ↔ etinilestradiolio C _{min} ↔ etinilestradiolio C _{max} ↑ 17 % noretindrono AUC ↔ noretindrono C _{min} ↔ noretindrono C _{max} ↔ rilpivirino AUC ↔* rilpivirino C _{min} ↔* rilpivirino C _{max} ↔* * remiantis kontrole praityje	Dozės keisti nereikia.
HMG KO-A REDUKTAZĖS INHIBITORIAI		
Atorvastatinas*# 40 mg vieną kartą per parą	atorvastatino AUC ↔ atorvastatino C _{min} ↓ 15 % atorvastatino C _{max} ↑ 35 % rilpivirino AUC ↔ rilpivirino C _{min} ↔ rilpivirino C _{max} ↓ 9 %	Dozės keisti nereikia.
5-OJO TIPO FOSFODIESTERAZĖS (FDE-5) INHIBITORIAI		
Sildenafilis*# 50 mg vienkartinė dozė	sildenafilio AUC ↔ sildenafilio C _{min} NA sildenafilio C _{max} ↔ rilpivirino AUC ↔ rilpivirino C _{min} ↔ rilpivirino C _{max} ↔	Dozės keisti nereikia.
Vardenafilis Tadalafilis	Netirta.	Dozės keisti nereikia.

Ω % padidėjimas / sumažėjimas, remiantis vaistinių preparatų tarpusavio sąveikos tyrimais su per burną vartojamu rilpivirinu

* Sąveika tarp rilpivirino ir vaistinio preparato buvo įvertinta klinikiniam tyrimu. Visos kitos nurodytos vaistinių preparatų tarpusavio sąveikos yra prognozuojamos.

Šis sąveikos tyrimas buvo atliktas skiriant didesnę nei rekomenduojama rilpivirino dozę, vertinant didžiausią poveikį kartu skiriamam vaistiniam preparatui. Dozavimo rekomendacija taikoma rekomenduojamai 25 mg vieną kartą per parą vartojamai rilpivirino dozei.

QT intervalą prailginantys vaistiniai preparatai

Per burną vartojamomis rekomenduojamomis 25 mg kartą per parą dozėmis rilpivirinas nebuvo susijęs su kliniškai reikšmingu poveikiu QTc intervalui. Rilpivirino koncentracijos, susidarančios plazmoje suleidus rilpivirino injekcijas rekomenduojamomis 600 mg kartą per mėnesį leidžiamomis dozėmis arba 900 mg kas 2 mėnesius leidžiamomis dozėmis, yra panašios į tas, kurios pasiekiamos per burną vartojant 25 mg rilpivirino dozę kartą per parą. Tyrimu su sveikais tiriamaisiais vartojant didesnes nei terapinės per burną vartojamo rilpivirino dozes (75 mg kartą per parą ir 300 mg kartą per parą), EKG buvo pastebėtas QTc intervalo pailgėjimas (žr. 5.1 skyrių). Rilpivirino reikia vartoti atsargiai kartu su vaistiniais preparatais, kurie žinoma, kad gali sukelti *Torsade de Pointes* riziką (žr. 4.4 skyrių).

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

Rilpivirino poveikis moters nėštumui nežinomas.

Nedidelis kiekis duomenų (apie 300–1 000 nėštumų baigčių) nerodo per burną vartojamo rilpivirino poveikio apsigimimams ar toksinio poveikio vaisiui ir (ar) naujagimiui.

Tyrimo metu 19 nėščių moterų antrojo ir trečiojo nėštumo trimestro metu bei po gimdymo gydant per burną vartojamu rilpivirinu derinyje su pagrindiniu gydymo planu nustatyta, kad per burną vartojamo rilpivirino ekspozicija nėštumo metu buvo mažesnė, todėl reikia atidžiai stebėti virusų kieki, jeigu rilpivirinas yra vartojamas nėštumo metu.

Tyrimai su gyvūnais toksinio poveikio reprodukcijai neparodė (žr. 5.3 skyrių).

Rilpivirino nerekomenduojama vartoti nėštumo metu, nebent tikėtina nauda pateisina galima riziką.

Remiantis patvirtintomis gydymo gairėmis reikia apsvarstyti gydymą kitais per burną vartojamais vaistinėmis preparatais. Nutraukus rilpivirino vartojimą, rilpivirinas sisteminėje kraujotakoje kai kuriems pacientams gali išlikti iki 4 metų (žr. 4.4 skyrių).

Žindymas

Remiantis su gyvūnais atliktų tyrimų duomenimis, tikėtina, kad rilpivirinas išsiskiria į motinos pieną, nors tai nėra patvirtinta žmonėms. Nutraukus rilpivirino vartojimą, kai kuriems pacientams rilpivirinas gali būti aptinkamas motinos piene iki 4 metų.

Siekiant išvengti ŽIV perdavimo kūdikiui, ŽIV infekuotoms moterims rekomenduojama nežindyti savo kūdikių.

Vaisingumas

Duomenų apie rilpivirino poveikį žmonių vaisingumui nėra. Tyrimuose su gyvūnais kliniškai reikšmingo poveikio vaisingumui nepastebėta (žr. 5.3 skyrių).

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Pacientus reikia informuoti, kad gydymo rilpivirinu metu gali pasireikšti nuovargis, galvos svaigimas ir mieguistumas (žr. 4.8 skyrių).

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Dažniausios nepageidaujamos reakcijos (NR) buvo injekcijos vietos reakcijos, galvos skausmas ir karščiavimas.

Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

NR, kurios yra nustatytos vartojant rilpiviriną ir (arba) kabotegravirą, yra išvardytos toliau pagal organų sistemų klases (OSK) ir dažnumą (žr. 7 lentelę). Dažnis apibūdinamas taip: labai dažnas ($\geq 1/10$), dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$) ir nedažnas (nuo $\geq 1/1\,000$ iki $< 1/100$).

7 lentelė. Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje¹

MedDRA organų sistemos klasė (OSK)	Dažnio kategorija	Rilpivirino + kabotegraviro gydymo plano metu pasireiškusių NR
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	Dažnas	sumažėjęs baltųjų kraujo ląstelių skaičius ² , sumažėjęs hemoglobino kiekis ² , sumažėjęs trombocitų skaičius ²
Imuninės sistemos reakcijos	Nedažnas	imuniteto reaktyvacijos sindromas ²
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	Labai dažnas	padidėjęs bendrojo cholesterolio kiekis (nevalgus) ² , padidėjęs MTL cholesterolio kiekis (nevalgus) ²
	Dažnas	sumažėjęs apetitas ² , padidėjęs trigliceridų kiekis (nevalgus) ²
Psichikos sutrikimai	Dažnas	depresija, nerimas, nenormalūs sapnai, nemiga, miego sutrikimas ² , prislėgta nuotaika ²
Nervų sistemos sutrikimai	Labai dažnas	galvos skausmas
	Dažnas	galvos svaigimas

	Nedažnas	mieguistumas, vazovagalinės reakcijos (atsakas į injekcijas)
Virškinimo trakto sutrikimai	Labai dažnas	padidėjęs kasos amilazės aktyvumas ²
	Dažnas	pykinimas, vėmimas, pilvo skausmas ³ , dujų susikaupimas, viduriavimas, diskomfortas pilve ² , burnos sausmė ² , padidėjęs lipazės aktyvumas ²
Kepenų, tulžies pūslės ir lataų sutrikimai	Nedažnas	hepatotoksiškumas
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Dažnas	išbėrimas ⁴
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai	Dažnas	mialgija
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Labai dažnas	injekcijos vietos reakcijos (skausmas ir diskomfortas, mazgelis, sukietėjimas), karščiavimas ⁵
	Dažnas	injekcijos vietos reakcijos (patinimas, eritema, niežulys, kraujosruva, šiluma, hematoma), nuovargis, astenija, bendrasis negalavimas
	Nedažnas	injekcijos vietos reakcijos (celiulitas, abscesas, anestezija, hemoragija, spalvos pokyčiai)
Tyrimai	Dažnas	padidėjęs svoris
	Nedažnas	padidėjęs transaminazių aktyvumas, padidėjęs bilirubino kiekis

¹ Nustatytų NR dažnis remiasi visais praneštais įvykių atvejais ir neapsiriboja tais atvejais, kuriuos tyrėjas laiko bent jau galimai susijusiais.

² Papildomos nepageidaujamos reakcijos į vaistinių preparatų pasireiškė per burną vartojamą rilpivirino vartojant kitų tyrimų metu.

³ Pilvo skausmas apima šiuos pagal MedDRA grupuojamus pirmaeilius terminus: pilvo skausmą, viršutinės pilvo dalies skausmą.

⁴ Išbėrimas apima šiuos pagal MedDRA grupuojamus pirmaeilius terminus: išbėrimą, eriteminį išbėrimą, generalizuotą išbėrimą, makulinį išbėrimą, makulopapulinį išbėrimą, morbiliforminį išbėrimą, papulinį išbėrimą, niežtingą išbėrimą.

⁵ Karščiavimas apima šiuos pagal MedDRA grupuojamus pirmaeilius terminus: karščiavimą, karščio pojūtį, padidėjusią kūno temperatūrą. Apie daugumą karščiavimo atvejų buvo pranešta per vieną savaitę po injekcijų suleidimo.

Tyrimo FLAIR metu bendrieji saugumo duomenys 96-ąją ir 124-ąją savaitę atitiko duomenis, stebėtus 48-ąją savaitę, naujų saugumo duomenų nustatyta nebuvo. Tyrimo FLAIR pratęsimo fazėje rilpivirino ir kabotegravio injekcijų vartojimo režimo skyrimo pradėjimas be įvadinio gydymo per burną vartojamais vaistiniais preparatais (iškart skiriant injekciją) nebuvo susijęs su jokiais naujais saugumo klausimais dėl praleistos įvadinio gydymo per burną vartojamais vaistiniais preparatais fazės.

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų aprašymas

Vietinės injekcijos vietos reakcijos (IVR)

Dėl IVR gydymą rilpivirino ir kabotegravio injekcijomis nutraukė iki 1 % tiriamųjų.

Injekcijos vietos reakcijos buvo nesunkios (1-ojo laipsnio, pasireiškė 70 % – 75 % tiriamųjų) arba vidutinio sunkumo (2-ojo laipsnio, pasireiškė 27 % – 36 % tiriamųjų). 3–4 % tiriamųjų pasireiškė sunkios (3-ojo laipsnio) IVR. IVR trukmės mediana buvo 3 dienos. Tiriamųjų, pranešusių apie IVR, procentas laikui bėgant mažėjo.

Svorio padidėjimas

48-osios savaitės duomenimis tiriamieji, kurie III fazės *FLAIR* ir *ATLAS* tyrimuose vartojo rilpiviriną kartu su kabotegraviru, vidutiniškai priaugo 1,5 kg svorio; tiriamieji, kurie tęsė jiems anksčiau skirtą antiretrovirusinio gydymo planą (ARGP), vidutiniškai priaugo 1,0 kg (apibendrinti duomenys).

Atskiruose *FLAIR* ir *ATLAS* tyrimuose vidutinis priaugtas svoris rilpivirino, vartojamo kartu su kabotegraviru, grupėse, atitinkamai, buvo 1,3 kg ir 1,8 kg, lyginant su 1,5 kg ir 0,3 kg ARGP grupėse.

48-ąją savaitę *ATLAS-2M* tyrime vidutinis priaugtas svoris tiek vaistinių preparatą vartojant kartą per mėnesį, tiek kas 2 mėnesius rilpivirino + kabotegraviro grupėse buvo 1,0 kg.

Laboratorinių biocheminių tyrimų pokyčiai

Klinikinių tyrimų metu buvo pastebėtas transaminazių (ALT / AST) aktyvumo padidėjimas tiriamiesiems, vartojantiems rilpiviriną kartu su kabotegraviru. Šie padidėjimai pirmiausia buvo susiję su ūminiu virusiniu hepatitu. Keliems tiriamiesiems vartojant per burną vartojamą rilpiviriną kartu su per burną vartojamu kabotegraviru pasireiškė transaminazių aktyvumo padidėjimas, tikėtina susijęs su vaistinių preparatų sukeltu toksiniu poveikiu kepenims; šie pokyčiai išnyko nutraukus gydymą.

Gydymo rilpivirinu, vartojamu kartu su kabotegraviru, metu buvo pastebėtas nedidelis neprogresuojantis bendrojo bilirubino (be kliniškai pasireiškusių geltos) kiekio padidėjimas. Šie pokyčiai nėra laikomi kliniškai reikšmingais, nes jie greičiausiai atspindi konkurenciją tarp kabotegraviro ir nekonjuguoto bilirubino dėl to paties klirenso kelio (UGT1A1).

Klinikinių rilpivirino, vartojamo kartu su kabotegraviru, tyrimų metu buvo pastebėtas padidėjęs lipazių aktyvumas. 3-ojo ir 4-ojo laipsnio lipazės aktyvumo padidėjimas dažniau pasireiškė vartojant rilpiviriną kartu su kabotegraviru, lyginant su ARGP. Šie padidėjimai paprastai buvo be simptomų ir dėl jų nereikėjo nutraukti gydymo rilpivirinu, vartojamu kartu su kabotegraviru. Tyrimo *ATLAS-2M* metu buvo gautas pranešimas apie vieną mirtiną pankreatito kartu su 4-ojo laipsnio lipazės aktyvumo padidėjimu atvejį, kurio priežastinis ryšys su gydymo planu negali būti atmestas, ir esant iškraipiančiųjų veiksnių (įskaitant anksčiau buvusį pankreatitą).

Vaikų populiacija

Remiantis tyrimo MOCHA (IMPAACT 2017) 16-osios savaitės (1 grupės, n=25) ir 24-osios savaitės (2 grupės, n=144) duomenų analizėmis, paaugliams (mažiausiai 12 metų amžiaus ir sveriantiems 35 kg ar daugiau) naujų saugumo problemų lyginant su suaugusiesiems nustatytais saugumo duomenimis nenustatyta.

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Rilpivirino perdozavimo patirties šiuo metu yra nedaug. Jeigu perdozuojama rilpivirino, pacientas turi būti gydomas, taikant palaikomąsias priemones ir, jei reikia kliniškai, stebimi paciento gyvybiniai požymiai ir EKG (QT intervalas). Kadangi rilpivirinas gerai jungiasi su plazmos baltymais, nepanašu, kad dializė reikšmingai pašalintų veikliąją medžiagą.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – sisteminio poveikio priešvirusiniai vaistiniai preparatai, nenukleozidiniai atvirkštinės transkriptazės inhibitoriai, ATC kodas – J05AG05

Veikimo mechanizmas

Rilpivirinas yra ŽIV-1 diarilpirimidino NNATI. Rilpivirino aktyvumas pasireiškia dėl nekonkurencinio ŽIV-1 atvirkštinės transkriptazės (AT) slopinimo. Rilpivirinas neslopina žmogaus ląstelių DNR α , β ir γ polimerazių.

Antivirusinis aktyvumas *in vitro*

Rilpivirino aktyvumas prieš laboratorines laukinio tipo ŽIV-1 padermes nustatytas ūmiai infekuotų T-ląstelių linijoje, kai ŽIV-1/IIIB EC_{50} reikšmės mediana buvo 0,73 nM (0,27 ng/ml). Nors rilpivirinas *in vitro* rodė ribotą aktyvumą prieš ŽIV-2 padermę, kai EC_{50} reikšmės svyravo nuo 2 510 iki 10 830 nM (nuo 920 iki 3 970 ng/ml), rilpiviriną skirti ŽIV-2 infekcijai gydyti nerekomenduojama dėl klinikinių duomenų nebuvimo.

Rilpivirinas taip pat parodė priešvirusinį aktyvumą prieš plataus ŽIV-1 M grupės spektro (potipiai A, B, C, D, F, G, H) pagrindinius izoliatus su EC_{50} reikšmėmis, kurios svyravo nuo 0,07 iki 1,01 nM (nuo 0,03 iki 0,37 ng/ml), ir O grupės pagrindinius izoliatus su EC_{50} reikšmėmis, kurios svyravo nuo 2,88 iki 8,45 nM (nuo 1,06 iki 3,10 ng/ml).

Atsparumas

Atsižvelgiant į visus turimus *in vitro* ir *in vivo* tyrimų duomenis, gautus anksčiau negydytiems pacientams skiriant per burną vartojamą rilpiviriną, toliau išvardytos su atsparumu susijusios mutacijos, kurios buvo nustatytos pradinio vertinimo metu, gali turėti įtakos rilpivirino aktyvumui: K101E, K101P, E138A, E138G, E138K, E138R, E138Q, V179L, Y181C, Y181I, Y181V, Y188L, H221Y, F227C, M230I, M230L ir L100I bei K103N derinys.

Ląstelių kultūroje

Rilpivirinui atsparios padermės buvo atrinktos ląstelių kultūroje pradedant skirtingos kilmės ir potipių laukinio tipo ŽIV-1, taip pat ir NNATI atspariu ŽIV-1. Dažniausiai stebėtos atsiradusios su atsparumu susijusios mutacijos apėmė L100I, K101E, V108I, E138K, V179F, Y181C, H221Y, F227C ir M230I.

Suaugę pacientai, kurių viremija nuslopinta

Remiantis apibendrintais III fazės *ATLAS* ir *FLAIR* tyrimų duomenimis, patvirtintus virusologinio nepakankamumo (PVN) kriterijus atitiko mažas skaičius tiriamųjų. 48-ąją savaitę buvo 7 PVN atvejai vartojant rilpiviriną kartu su kabotegraviru (7 iš 591, 1,2 %) ir 7 PVN, taikant antiretrovirusinio gydymo planą (7 iš 591, 1,2 %). Remiantis apibendrintų rilpivirino vartojimo kartu su kabotegraviru grupės duomenų analize, 5 iš 591 (0,8 %) tiriamųjų išsivystė atsparumas: su atsparumu rilpivirinui (K101E [n=1], E138A/E/K/T [n=1], E138A [n=1] ar E138K [n=2]) ir (arba) kabotegravirui (G140R [n=1], Q148R [n=2], ar N155H [n=1]) susijusios mutacijos buvo aptiktos atitinkamai 5 iš 591 (0,8 %) ir 4 iš 591 (0,7 %) tiriamųjų. Tyrimo *FLAIR* metu 4-iais PVN atvejais kabotegravirą ir rilpiviriną vartojantiems pacientams buvo nustatytas ŽIV-1 A1 potipis (n=3) arba AG potipis (n=1). Vienu PVN (*FLAIR* tyrime) atveju pacientui niekada nebuvo suleista injekcija. Tyrimo *ATLAS* metu 3-mis PVN atvejais kabotegravirą ir rilpiviriną vartojantiems pacientams buvo ŽIV-1 A, A1 arba AG potipis. 2-iem iš šių 3 PVN atvejų su atsparumu rilpivirinui susijusios mutacijos, stebėtos pasireiškus gydymo nesėkmei, taip pat buvo stebėtos tyrimo pradžioje iš periferinio kraujo mononuklearinių ląstelių išskirtoje ŽIV-1 DNR.

ATLAS-2M tyrime 10 tiriamųjų 48-ąją savaitę atitiko PVN kriterijų: 8 iš 522 (1,5 %) vartojimo kas 2 mėnesius (*Q8W*) grupėje ir 2 iš 523 (0,4 %) vartojimo kas mėnesį (*Q4W*) grupėje. 5-iems iš

522 (1,0 %) *Q8W* grupės tiriamųjų išsivystė atsparumas: su atsparumu rilpivirinui (E138A [n=1], E138K [n=1], K101E [n=2] ar Y188L [n=1]) ir (arba) kabotegravirui (Q148R [n=3] ar N155H [n=4]) susijusios mutacijos buvo aptiktos atitinkamai 4 iš 522 (0,8 %) ir 5 iš 522 (1,0 %) tiriamųjų. 2 iš 523 (0,4 %) *Q4W* grupės tiriamųjų išsivystė atsparumas: su atsparumu rilpivirinui (K101E [n=1], M230L [n=1]) ir (arba) kabotegravirui (E138K [n=1], Q148R [n=1], ar N155H [n=1]) susijusios mutacijos buvo aptiktos atitinkamai 1 iš 523 (0,2 %) ir 2 iš 523 (0,4 %) tiriamųjų. Pradžioje 5 *Q8W* grupės tiriamiesiems jau buvo su atsparumu rilpivirinui susijusios mutacijos ir 1 iš šių tiriamųjų su atsparumu kabotegravirui susijusios mutacijos. Nė vienam *Q4W* grupės tiriamajam pradžioje nebuvo nustatyta nei su atsparumu rilpivirinui, nei su atsparumu kabotegravirui susijusių mutacijų. Tyrimo *ATLAS-2M* metu 10-yje PVN atvejų pacientai, vartoję kabotegravirą ir rilpiviriną, buvo užsikrėtę ŽIV-1 A potipiu (n=1), A1 potipiu (n=2), B potipiu (n=4), C potipiu (n=2) ar potipių kompleksu (n=1).

Kryžminis atsparumas

Nurodytos vietos NNATI mutavęs virusas

67 ŽIV-1 rekombinantinių laboratorinių padermių grupėje su viena mutacija AT pozicijoje, susijusioje su atsparumu NNATI, įskaitant dažniausiai aptinkamas K103N ir Y181C mutacijas, rilpivirino antivirusinis aktyvumas buvo stebimas 64 padermėms (96 %). Pavienės su atsparumu susijusios mutacijos, susijusios su jautrumo rilpivirinui netekimu, buvo K101P, Y181I ir Y181V. K103N mutacija pati savaime nesąlygojo sumažėjusio jautrumo rilpivirinui, tačiau K103N ir L100I derinys sąlygojo 7 kartus sumažėjusį jautrumą rilpivirinui.

Rekombinantiniai klinikiniai izoliatai

Rilpivirinui išliko jautrūs (pokytis kartais $\leq$ biologinė riba) 62 % iš 4 786 ŽIV-1 rekombinantinių klinikinių izoliatų, kurie buvo atsparūs efavirenzui ir (arba) nevirapinui.

Suaugę pacientai, kurių viremija nuslopinta

Remiantis III fazės *ATLAS* ir *FLAIR* tyrimų 48-osios savaitės duomenų analize, pasireiškus atsako nepakankamumui, 5 iš 7 PVN atvejų buvo nustatytas atsparumo rilpivirinui fenotipas. Remiantis šių 5 pacientų duomenimis, buvo stebėtas kryžminio atsparumo efavirenzui (n = 4), etravirinui (n = 3) ir nevirapinui (n = 4) fenotipas.

Poveikis elektrokardiogramai

Atsitiktinių imčių, placebo ir veikliuoju vaistiniu preparatu (400 mg moksifloksacino vieną kartą per parą) kontroliuojamo kryžminio tyrimo metu 60 sveikų suaugusiųjų skiriant per burną vartojamas rekomenduojamas 25 mg rilpivirino dozės vieną kartą per parą, atlikus 13 matavimų per 24 valandas pusiausvyros apykaitos sąlygomis, poveikio QTcF intervalui nepastebėta. Rilpivirino koncentracijos plazmoje po REKAMBYS injekcijų buvo panašios į tas, kurios buvo pasiektos, skiriant per burną vartojamas 25 mg rilpivirino dozės vieną kartą per parą. Rekomenduojamos REKAMBYS 600 mg dozės vartojimas vieną kartą per mėnesį arba 900 mg dozės vartojimas kartą per 2 mėnesius nesusijęs su kliniškai reikšmingu poveikiu QTc.

Tyrimų metu sveikiems suaugusiems skiriant didesnes už gydomasias 75 mg ir 300 mg per burną vartojamas rilpivirino dozės vieną kartą per parą, atitinkamos vidutinės QTcF intervalo trukmės (95 % viršutinio pasikliautinumo riba) didžiausias skirtumas, palyginti su placebo, koregavus pagal pradinį rodmenį, buvo atitinkamai 10,7 (15,3) ir 23,3 (28,4) milisekundžių. Pusiausvyros apykaitos sąlygomis skiriant 75 mg ir 300 mg per burną vartojamo rilpivirino dozės vieną kartą per parą, vidutinė C_{max} buvo atitinkamai maždaug 4,4 ir 11,6 karto didesnė už C_{max} , išmatuotą pusiausvyros apykaitos sąlygomis vartojant rekomenduojamą 600 mg REKAMBYS dozę vieną kartą per mėnesį. Pusiausvyros apykaitos sąlygomis skiriant 75 mg ir 300 mg per burną vartojamo rilpivirino dozės vieną kartą per parą, vidutinė C_{max} buvo atitinkamai maždaug 4,1 ir 10,7 karto didesnė už C_{max} , išmatuotą pusiausvyros apykaitos sąlygomis vartojant rekomenduojamą 900 mg REKAMBYS dozę kas 2 mėnesius.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Suaugusieji

Dozavimas kas 1 mėnesį

Gydymo REKAMBYs kartu su kabotegraviru injekcijomis veiksmingumas buvo tirtas keliuose centruose atliktuose dviejuose III fazės, atsitiktinių imčių, veikliuotu preparatu kontroliuojamuosiuose, lygiagrečiai tiriamų grupių, ne blogesnio vaistinio preparato poveikio įrodymo gydant atviru būdu tyrimuose *FLAIR* (201584) ir *ATLAS* (201585). Pradinė duomenų analizė buvo atlikta po to, kai visi tiriamieji baigė savo 48-os savaitės apsilankymą arba nutraukė dalyvavimą tyrime pirma laiko.

Pacientai, kurių viremija buvo nuslopinta (remiantis anksčiau taikytu gydymo planu, pagal kurį 20 savaičių buvo skiriamas dolutegraviras)

Remiantis *FLAIR* tyrimo duomenimis, 629 ŽIV-1 užsikrėtę tiriamieji, kuriems anksčiau nebuvo skirtas antiretrovirusinis gydymas (ARG), 20 savaičių buvo gydyti pagal planą, susidedantį iš dolutegraviro INI (skirtas arba dolutegraviras / abakaviras / lamivudinas, arba dolutegraviras + kiti 2 nukleozidų atvirkštinės transkriptazės inhibitoriai, jeigu tiriamajam buvo aptiktas HLA-B*5701). Tiriamieji, kurių viremija buvo nuslopinta (ŽIV-1 RNR koncentracija mažesnė kaip 50 kopijų/ml, $n = 566$), atsitiktiniu būdu buvo suskirstyti į grupes (1:1) ir jiems buvo arba paskirtas gydymas pagal planą rilpivirinu kartu su kabotegraviru, arba toliau tęstas gydymas pagal anksčiau skirtą antiretrovirusinio gydymo planą (ARGP). Tiriamieji, kuriems atsitiktiniu būdu buvo paskirtas gydymas pagal planą rilpivirinu kartu su kabotegraviru, gydymo pradžioje ne trumpiau kaip 4 savaites vartojo pradines per burną vartojamo kabotegraviro (30 mg) tablečių dozes kartu su rilpivirino (25 mg) tabletėmis vieną kartą per parą, vėliau jiems buvo skirtos kabotegraviro injekcijos (1-asis mėnuo – 600 mg, pradedant nuo 2-ojo mėnesio ir vėliau – 400 mg injekcijos) kartu su rilpivirino injekcijomis (1-asis mėnuo – 900 mg injekcijos, pradedant nuo 2-ojo mėnesio ir vėliau – 600 mg injekcijos) vieną kartą per mėnesį iki 96 savaičių.

Pacientai, kurių viremija buvo nuslopinta (stabili būklė mažiausiai 6 mėnesius taikant ankstesnįjį ARG)

Remiantis *ATLAS* tyrimo duomenimis, 616 ŽIV-1 užsikrėtę, ARG vaistiniais preparatais anksčiau gydyti tiriamieji, kurių viremija nuslopinta (ne trumpiau kaip 6 mėnesius; ŽIV-1 RNR koncentracija mažesnė kaip 50 kopijų/ml), atsitiktiniu būdu buvo suskirstyti (1:1) į grupes ir jiems buvo paskirtas gydymas arba rilpivirinu kartu su kabotegraviru, arba toliau tęstas gydymas ARGP. Tiriamiesiems, kuriems atsitiktiniu būdu buvo paskirtas gydymas rilpivirinu kartu su kabotegraviru, gydymo pradžioje ne trumpiau kaip 4 savaites vartojo pradines per burną vartojamas kabotegraviro (30 mg) tablečių dozes kartu su rilpivirino (25 mg) tabletėmis vieną kartą per parą, vėliau jie buvo gydomi kabotegraviro injekcijomis (1-asis mėnuo – 600 mg, pradedant nuo 2-ojo mėnesio ir vėliau – 400 mg injekcijos) kartu su rilpivirino injekcijomis (1-asis mėnuo – 900 mg injekcijos, pradedant nuo 2-ojo mėnesio ir vėliau – 600 mg injekcijos) vieną kartą per mėnesį papildomas 44 savaites. Remiantis *ATLAS* tyrimo duomenimis, prieš pradedant tyrimą, atitinkamai 50 %, 17 % ir 33 % tiriamųjų iki atsitiktinės atrankos buvo gydyti trečiuoju NNATI, PI arba INI klasės vaistiniu preparatu ir toks gydymas tarp gydymo grupių buvo pasiskirstęs panašiai.

Apibendrinti III fazės tyrimų duomenys

Prieš pradedant tyrimą, remiantis apibendrintų duomenų analize, amžiaus mediana rilpivirino vartojimo kartu su kabotegraviru grupėje buvo 38 metai, 27 % tiriamųjų buvo moteriškos lyties, 27 % tiriamųjų buvo ne baltaodžiai, 1 % buvo 65 metų ar vyresni ir 7 % CD4⁺ ląstelių kiekis buvo mažesnis kaip 350 ląstelių/mm³. Šios savybės gydymo grupėse buvo pasiskirsčiusios panašiai.

Abiejuose tyrimuose pagrindinė vertinamoji baigtis buvo tiriamųjų, kurių plazmoje 48-ąją savaitę ŽIV-1 RNR koncentracija buvo 50 kopijų/ml ar didesnė, proporcija (momentinio duomenų surinkimo algoritmas ITT-E populiacijoje).

Remiantis dviejų III fazės tyrimų apibendrintų duomenų analize, gydymas rilpivirinu kartu su kabotegraviru buvo ne blogesnis už ARGP, atsižvelgiant į dalį tiriamųjų, kurių plazmoje ŽIV-1 RNR koncentracija buvo 50 kopijų/ml ar didesnė, 48-ąją savaitę (atitinkamai 1,9 % ir 1,7 %). Koreguotasis skirtumas tarp gydymo rilpivirinu kartu su kabotegraviru ir ARGP grupių (0,2; 95 % PI: -1,4, 1,7) atitiko ne blogesnio gydymo kriterijų (viršutinė 95 % PI riba mažesnė kaip 4 %) [žr. 8 lentelę].

Pagrindinė vertinamoji baigtis ir kitos 48-osios savaitės vertinamosios baigtys, įskaitant baigtis atsižvelgiant į pagrindinius pradinis veiksniai, remiantis *FLAIR*, *ATLAS* ir apibendrintais duomenimis, nurodytos 8 ir 9 lentelėse.

8 lentelė. Atsitiktiniu būdu paskirto gydymo virusologinės baigtys 48-ąją tyrimų *FLAIR* ir *ATLAS* savaitę (momentinių duomenų analizė)

	<i>FLAIR</i>		<i>ATLAS</i>		Apibendrinti duomenys	
	RPV+ KAB N = 283	ARGP N = 283	RPV+ KAB N = 308	ARGP N = 308	RPV+ KAB N = 591	ARGP N = 591
ŽIV-1 RNR $\geq$ 50 kopijų/ml[†]	6 (2,1)	7 (2,5)	5 (1,6)	3 (1,0)	11 (1,9)	10 (1,7)
Gydymo skirtumas % (95 % PI)*	-0,4 (-2,8, 2,1)		0,7 (-1,2, 2,5)		0,2 (-1,4, 1,7)	
ŽIV-1 RNR < 50 kopijų/ml	265 (93,6)	264 (93,3)	285 (92,5)	294 (95,5)	550 (93,1)	558 (94,4)
Gydymo skirtumas % (95 % PI)*	0,4 (-3,7, 4,5)		-3,0 (-6,7, 0,7)		-1,4 (-4,1, 1,4)	
Nėra 48-osios savaitės virusologinių duomenų	12 (4,2)	12 (4,2)	18 (5,8)	11 (3,6)	30 (5,1)	23 (3,9)
Priežastys						
Tyrimo / tiriamojo vaistinio preparato vartojimo nutraukimas dėl nepageidaujamo reiškinio arba mirties	8 (2,8)	2 (0,7)	11 (3,6)	5 (1,6)	19 (3,2)	7 (1,2)
Tyrimo / tiriamojo vaistinio preparato vartojimo nutraukimas dėl kitų priežasčių	4 (1,4)	10 (3,5)	7 (2,3)	6 (1,9)	11 (1,9)	16 (2,7)
Trūksta duomenų per laikotarpį, bet vis dar dalyvauja tyrime	0	0	0	0	0	0

* Koreguota, atsižvelgiant į pradinis sluoksniavimo veiksniai.

[†] Apima tiriamųjų, kurie pasitraukė iš tyrimo dėl per mažo veiksmingumo arba dėl neužslopintos viremijos, duomenis.

N = tiriamųjų skaičius kiekvienoje gydymo grupėje, PI = pasikliautinis intervalas, ARGP= anksčiau skirtas antiretrovirusinio gydymo planas, RPV = rilpivirinas, KAB = kabotegraviras.

9 lentelė. Tiriamųjų, kurių plazmoje ŽIV-1 RNR koncentracija 48-ąją savaitę yra 50 kopijų/ml ar didesnė, proporcija, atsižvelgiant į pagrindinius pradinis veiksniai (momentinės vertinamosios baigtys)

Pradiniai veiksniai		Apibendrinti duomenys <i>FLAIR</i> ir <i>ATLAS</i> tyrimų metu	
		RPV+KAB N = 591 n/N (%)	ARGP N = 591 n/N (%)
CD4+ tyrimo pradžioje (ląstelių/mm³)	< 350	0/42	2/54 (3,7)
	Nuo $\geq$ 350 iki < 500	5/120 (4,2)	0/117
	$\geq$ 500	6/429 (1,4)	8/420 (1,9)

Lytis	Vyras	6/429 (1,4)	9/423 (2,1)
	Moteris	5/162 (3,1)	1/168 (0,6)
Rasė	Baltaodžiai	9/430 (2,1)	7/408 (1,7)
	Juodaodžiai	2/109 (1,8)	3/133 (2,3)
	afroamerikiečiai		
	Azijiečiai / Kiti	0/52	0/48
KMI	< 30 kg/m ²	6/491 (1,2)	8/488 (1,6)
	≥ 30 kg/m ²	5/100 (5,0)	2/103 (1,9)
Amžius (metais)	< 50	9/492 (1,8)	8/466 (1,7)
	≥ 50	2/99 (2,0)	2/125 (1,6)
Antivirusinis gydymas, taikytas atsitiktinės atrankos metu tyrimo pradžioje	PI	1/51 (2,0)	0/54
	INI	6/385 (1,6)	9/382 (2,4)
	NNATI	4/155 (2,6)	1/155 (0,6)

KMI = kūno masės indeksas, PI = proteazių inhibitorius, INI = integrazės inhibitorius, NNATI = nenukleozidinis atvirkštinės transkriptazės inhibitorius, RPV = rilpivirinas, KAB = kabotegraviras, ARGP = anksčiau skirtas antiretrovirusinio gydymo planas

Tyrimų *FLAIR* ir *ATLAS* metu skirtumai tarp gydymo būdų, atsižvelgiant į pradines charakteristikas (CD4+ kiekį, lytį, amžių, rasę, pradinį KMI, gydymo pradžioje vartotą trečiojo vaistinio preparato klasę), buvo panašūs.

96-oji tyrimo *FLAIR* savaitė

FLAIR tyrimo 96-osios savaitės duomenys atitiko 48-osios savaitės duomenis. Tiriamųjų, kurių plazmoje ŽIV-1 RNR koncentracija buvo 50 kopijų/ml ar didesnė, proporciškai rilpivirino vartojimo kartu su kabotegraviru (n = 283) ir ARGP (n = 283) grupėse buvo atitinkamai 3,2 % ir 3,2 % (koreguotasis skirtumas tarp gydymo rilpivirinu kartu su kabotegraviru ir ARGP grupių [0,0; 95 % PI: -2,9, 2,9]). Tiriamųjų, kurių plazmoje ŽIV-1 RNR koncentracija buvo mažesnė kaip 50 kopijų/ml, proporciškai rilpivirino kartu su kabotegraviru ir ARGP grupėse buvo atitinkamai 87 % ir 89 % (koreguotasis skirtumas tarp gydymo rilpivirinu kartu su kabotegraviru ir ARGP grupių [-2,8; 95 % PI: -8,2, 2,5]).

124-oji tyrimo *FLAIR* savaitė, lyginant iškart skiriamą injekciją su įvadinio gydymo per burną vartojamais vaistiniais preparatais

Tyrimo *FLAIR* metu saugumas ir veiksmingumas buvo vertinamas 124-ąją savaitę tiems pacientams, kurie pratęsimo fazėje 100-ąją savaitę pasirinko keisti gydymą iš abakaviro / dolutegraviro / lamivudino į gydymą rilpivirinu su kabotegraviru. Tiriamiesiems buvo suteikta galimybė pakeisti gydymą skiriant arba neskiriant įvadinio gydymo per burną vartojamais vaistiniais preparatais, sudarant įvadinio gydymo per burną vartojamais vaistiniais preparatais ir iškart injekciją gaunančią grupę.

124-ąją savaitę 1 iš 121 (0,8 %) ir 1 iš 111 (0,9 %) tiriamųjų atitinkamai iš įvadinio gydymo per burną vartojamais vaistiniais preparatais ir tų, kuriems iškart buvo skiriama injekcija, kraujo plazmoje ŽIV-1 RNR buvo ≥ 50 c/ml. Virusologinio slopinimo dažnis (ŽIV-1 RNR < 50 c/ml) buvo panašus tiek įvadinio gydymo per burną vartojamais vaistiniais preparatais grupėje (113 iš 121 [93,4 %]), tiek grupėje tų, kuriems iškart buvo skiriama injekcija (110 iš 111 [99,1 %]).

Dozavimas kas 2 mėnesius

Pacientai, kurių viremija buvo nuslopinta (stabili būklė mažiausiai 6 mėnesius taikant ankstesnįjį ARG)

Rilpivirino injekcijų kas 2 mėnesius veiksmingumas ir saugumas buvo įvertintas keliuose centruose atlikto IIIb fazės, atsitiktinių imčių, lygiagrečiai tiriamų grupių, ne blogesnio vaistinio preparato poveikio įrodymo skiriant gydymą atviru būdu tyrimo *ATLAS-2M* (207966) metu. Pirminė duomenų

analizė buvo atlikta visiems tiriamiesiems užbaigus savo 48-osios savaitės apsilankymą arba pirma laiko pasitraukus iš tyrimo.

Tyrimo *ATLAS-2M* metu 1 045 ŽIV-1 užsikrėtę, anksčiau ARG vaistiniais preparatais jau gydyti tiriamieji, kurių viremija nuslopinta, atsitiktiniu būdu buvo suskirstyti (1:1) į grupes ir paskirtas gydymas pagal planą rilpivirino injekcijomis kartu su kabotegraviro injekcijomis, jas leidžiant kas 2 mėnesius arba vieną kartą per mėnesį. Tiriamiesiems, kurie iš pradžių nebuvo gydomi kabotegraviru / rilpivirinu, buvo skirtas įvadinis gydymas vartojant vieną rilpivirino tabletę (25 mg) kartu su viena kabotegraviro tablete (30 mg) vieną kartą per parą ne trumpiau kaip 4 savaites. Kitas 44-ias savaites tiriamiesiems atsitiktiniu būdu buvo paskirta vieną kartą per mėnesį suleisti rilpivirino (1-asis mėnuo – 900 mg injekcija, pradedant nuo 2-ojo mėnesio ir vėliau – 600 mg injekcijos) ir kabotegraviro (1-asis mėnuo – 600 mg injekcija, pradedant nuo 2-ojo mėnesio ir vėliau – 400 mg injekcijos) injekcijas. Kitai grupei papildomas 44-ias savaites tiriamiesiems atsitiktiniu būdu buvo paskirta kas 2 mėnesius suleisti rilpivirino injekcijas (900 mg injekcijos 1-ąjį, 2-ąjį, 4-ąjį mėnesį ir vėliau kas 2 mėnesius) ir kabotegraviro injekcijas (600 mg injekcijos 1-ąjį, 2-ąjį, 4-ąjį mėnesį ir vėliau kas 2 mėnesius). Prieš atsitiktinę atranką 63 %, 13 % ir 24 % tiriamųjų buvo gydyti rilpivirinu kartu su kabotegraviru atitinkamai 0 savaitių, 1-24 savaites ir ilgiau kaip 24 savaites.

Pradedant tyrimą tiriamųjų amžiaus mediana buvo 42 metai, 27 % tiriamųjų buvo moteriškos lyties, 27 % tiriamųjų buvo ne baltaodžiai, 4 % buvo 65 metų ar vyresni ir 6 % CD4+ ląstelių kiekis buvo mažesnis kaip 350 ląstelių/mm³. Šios charakteristikos gydymo grupėse buvo panašios.

ATLAS-2M tyrimo pagrindinė vertinamoji baigtis buvo tiriamųjų, kurių plazmoje ŽIV-1 RNR koncentracija 48-ąją savaitę buvo 50 kopijų/ml ar didesnė, proporcija (momentinio duomenų surinkimo algoritmas *ITT-E* populiacijoje).

Tyrimo *ATLAS-2M* metu kas 2 mėnesius leidžiamo rilpivirino kartu su kabotegraviru poveikis buvo ne blogesnis už gydymą kabotegraviru ir rilpivirinu, leidžiamais kas mėnesį, atsižvelgiant į proporciją tiriamųjų, kurių ŽIV-1 RNR koncentracija plazmoje 48-ąją savaitę buvo 50 kopijų/ml ar didesnė (atitinkamai 1,7 % ir 1,0 %). Koreguotasis skirtumas tarp gydymo kabotegraviru su rilpivirinu, leidžiamais kas 2 mėnesius ar kas mėnesį, grupių (0,8; 95 % PI: -0,6, 2,2) atitiko ne blogesnio gydymo būdo kriterijų (viršutinė 95 % PI riba mažesnė kaip 4 %).

10 lentelė. Atsitiktiniu būdu paskirto gydymo virusologinės baigtys 48-ąją tyrimo *ATLAS-2M* savaitę (momentinių duomenų analizė)

	Dozavimas kas 2 mėnesius (Q8W)	Dozavimas kas mėnesį (Q4W)
	N = 522 (%)	N = 523 (%)
ŽIV-1 RNR $\geq$ 50 kopijų/ml†	9 (1,7)	5 (1,0)
Gydymo skirtumas % (95 % PI)*	0,8 (-0,6, 2,2)	
ŽIV-1 RNR < 50 kopijų/ml	492 (94,3)	489 (93,5)
Gydymo skirtumas % (95 % PI)*	0,8 (-2,1, 3,7)	
Nėra 48-osios savaitės virusologinių duomenų	21 (4,0)	29 (5,5)
Priežastys:		
Tyrimą nutraukė dėl NR arba mirties	9 (1,7)	13 (2,5)
Tyrimą nutraukė dėl kitų priežasčių	12 (2,3)	16 (3,1)
Trūksta duomenų per laikotarpį, bet vis dar dalyvauja tyrime	0	0

* Koreguota, atsižvelgiant į pradinius sluoksniavimo veiksnius.

† Apima tiriamųjų, kurie pasitraukė iš tyrimo dėl per mažo veiksmingumo arba dėl neužslopintos viremijos, duomenis. N = tiriamųjų skaičius kiekvienoje gydymo grupėje, PI = pasikliautinis intervalas, DAP = dabar taikomas antiretrovirusinio gydymo planas.

11 lentelė. Tiriamųjų, kurių ŽIV-1 RNR koncentracija plazmoje yra 50 kopijų/ml ar didesnė, proporcija ATLAS-2M tyrimo 48-ąją savaitę, atsižvelgiant į pagrindinius pradinis veiksniai (momentinės vertinamosios baigtys).

Pradiniai veiksniai		ŽIV-1 RNR ≥ 50 kopijų/ml skaičius / iš viso įvertinta (%)	
		Dozavimas kas 2 mėnesius (Q8W)	Dozavimas kas mėnesį (Q4W)
CD4+ ląstelių skaičius tyrimo pradžioje (ląstelių/mm ³)	< 350	1/35 (2,9)	1/27 (3,7)
	Nuo 350 iki < 500	1/96 (1,0)	0/89
	≥ 500	7/391 (1,8)	4/407 (1,0)
Lytis	Vyras	4/385 (1,0)	5/380 (1,3)
	Moteris	5/137 (3,5)	0/143
Rasė	Baltaodžiai	5/370 (1,4)	5/393 (1,3)
	Nebaltaodžiai	4/152 (2,6)	0/130
	Juodaodžiai / afroamerikiečiai	4/101 (4,0)	0/90
	Nejuodaodžiai / ne afroamerikiečiai	5/421 (1,2)	5/421 (1,2)
KMI	< 30 kg/m ²	3/409 (0,7)	3/425 (0,7)
	≥ 30 kg/m ²	6/113 (5,3)	2/98 (2,0)
Amžius (metai)	< 35	4/137 (2,9)	1/145 (0,7)
	Nuo 35 iki < 50	3/242 (1,2)	2/239 (0,8)
	> 50	2/143 (1,4)	2/139 (1,4)
Ankstesnis KAB / RPV vartojimas	Nėra	5/327 (1,5)	5/327 (1,5)
	1-24 savaitės	3/69 (4,3)	0/68
	> 24 savaitės	1/126 (0,8)	0/128

KMI = kūno masės indeksas, KAB = kabotegraviras, RPV = rilpivirinas

ATLAS-2M tyrimo metu, atsižvelgiant į pradines charakteristikas (CD4+ limfocitų kiekį, lytį, rasę, KMI, amžių ir pirmiau buvusią kabotegravirą / rilpivirino ekspoziciją), pagrindinės vertinamosios baigties skirtumai nebuvo kliniškai reikšmingi.

Veiksmingumo rezultatai 96-ąją savaitę atitiko pagrindinės vertinamosios baigties rezultatus 48-ąją savaitę. Kas 2 mėnesius leidžiamų rilpivirino kartu su kabotegraviru poveikis buvo ne blogesnis už gydymą kabotegraviru ir rilpivirinu, leidžiamais kas mėnesį. Tiriamųjų, kurių ŽIV-1 RNR koncentracija plazmoje 96-ąją savaitę buvo ≥ 50 kopijų/ml kas 2 mėnesius leidžiant rilpivirino kartu su kabotegraviru ($n = 522$) ir kas mėnesį leidžiant rilpivirino kartu su kabotegraviru ($n = 523$), dalis atitinkamai buvo 2,1 % ir 1,1 % (koreguotasis skirtumas tarp gydymo kabotegraviru su rilpivirinu, leidžiamais kas 2 mėnesius ir kas mėnesį, grupių [1,0; 95 % PI: -0,6, 2,5]). Tiriamųjų, kurių ŽIV-1 RNR koncentracija plazmoje 96-ąją savaitę buvo < 50 kopijų/ml kas 2 mėnesius leidžiant rilpivirino kartu su kabotegraviru ir kas mėnesį leidžiant rilpivirino kartu su kabotegraviru, dalis atitinkamai buvo 91 % ir 90,2 % (koreguotasis skirtumas tarp gydymo kabotegraviru su rilpivirinu, leidžiamais kas 2 mėnesius ir kas mėnesį, grupių [0,8; 95 % PI: -2,6, 4,3]).

Veiksmingumo rezultatai 152-ąją savaitę atitiko pagrindinės vertinamosios baigties rezultatus 48-ąją ir 96-ąją savaitę. Kas 2 mėnesius leidžiamų rilpivirino kartu su kabotegraviru poveikis buvo ne blogesnis už gydymą kabotegraviru ir rilpivirinu, leidžiamais kas mėnesį. ITT analizėje, tiriamųjų, kurių ŽIV-1 RNR koncentracija plazmoje 152-ąją savaitę buvo ≥ 50 kopijų/ml kas 2 mėnesius leidžiant rilpivirino kartu su kabotegraviru ($n = 522$) ir kas mėnesį leidžiant rilpivirino kartu su kabotegraviru ($n = 523$), dalis atitinkamai buvo 2,7 % ir 1,0 % (koreguotasis skirtumas tarp gydymo kabotegraviru su rilpivirinu, leidžiamais kas 2 mėnesius ir kas mėnesį, grupių [1,7; 95 % PI: -0,1, 3,3]). ITT analizėje, tiriamųjų, kurių ŽIV-1 RNR koncentracija plazmoje 152-ąją savaitę buvo < 50 kopijų/ml kas 2 mėnesius leidžiant rilpivirino kartu su kabotegraviru ir kas mėnesį leidžiant rilpivirino kartu su kabotegraviru, dalis atitinkamai buvo 87 % ir 86 % (koreguotasis skirtumas tarp gydymo

kabotegraviru su rilpivirinu, leidžiamais kas 2 mėnesius ir kas mėnesį, grupių [1,5; 95 % PI: -2,6, 5,6]).

Post-hoc duomenų analizė

Apibendrintų III fazės tyrimų (96 *ATLAS* tyrimo savaitių, 124 *FLAIR* tyrimo savaitių, 152 *ATLAS-2M* tyrimo savaitių) duomenų daugialypės analizės nagrinėjo įvairių veiksmų įtaką PVN rizikai. Pradinių veiksmų analizė (PVA) nagrinėjo pradinės virusinės ir tyrimo dalyvių charakteristikas bei dozavimo planą; daugialypė analizė (DA) apėmė pradinis veiksmus bei, panaudojant regresijos modelį su kintamųjų atrankos procedūra, buvo įtrauktos po pradinio vertinimo prognozuotos vaistinio preparato koncentracijos kraujo plazmoje esant patvirtintam virusologiniam neveiksmingumui (PVN). Bendram stebėjimo laikui sudarant 4 291 asmens metus, nepakoreguotas PVN dažnis buvo 0,54 atvejo 100-ai asmens metų; į ataskaitą buvo įtraukti 23 PVN atvejai (1,4 % iš 1 651 šiuose tyrimuose dalyvavusių asmenų).

DA parodė, kad atsparumo rilpivirinui mutacijos (santykinis pasireiškimo dažnis [angl. *incidence rate ratio*] IRR = 21,65, $p < 0,0001$), ŽIV-1 potipis A6/A1 (IRR = 12,87, $p < 0,0001$), kūno masės indeksas (IRR = 1,09 atvejo padidėjus 1 vienetui, $p = 0,04$; IRR = 3,97, esant $\geq 30 \text{ kg/m}^2$, $p = 0,01$) yra susiję su PVN. Kiti kintamieji, įskaitant dozavimą *Q4W* arba *Q8W*, moterišką lytį ar atsparumo CAB/INI mutacijas, reikšmingo sąryšio su PVN neturėjo. Bent 2-jų iš toliau pateiktų pradinių veiksmų derinys buvo susijęs su padidėjusia PVN rizika: su atsparumu rilpivirinui susijusios mutacijos, ŽIV-1 potipiai A6/A1 ar KMI $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ (12 lentelė).

12 lentelė Virusologinės vertinamosios baigtys remiantis pagrindiniais pradiniais veiksniais – atsparumo rilpivirinui mutacijomis, ŽIV-1 potipiais A6/A1¹ ir KMI $\geq 30 \text{ kg/m}^2$

Pradiniai veiksniai (skaičius)	Virusologinės sėkmės ²	Patvirtinta virusologinė nesėkmė (%) 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
IŠ VISO (95 % pasikliautinis intervalas)	1 231/1 431 (86/0) (84,1 %, 87,8 %)	23/1 431 (1,6) ⁶ (1,0 %, 2,4 %)

¹ ŽIV-1 potipių A1 ar A6 klasifikacija paremta nacionalinės *Los Alamos* laboratorijos ŽIV sekų nustatymo rinkinio duomenų bazės duomenimis (2020 m. birželio mėn.).

² Paremta JAV vaistų ir maisto administracijos (FDA) momentiniu algoritmu, kai RNR < 50 kopijų/ml 48-ąją *ATLAS* tyrimo savaitę, 124-ąją *FLAIR* tyrimo savaitę, 152-ąją *ATLAS-2M* tyrimo savaitę.

³ Apibrėžiama kaip du vienas po kito matavimai, kai nustatyta ŽIV RNR ≥ 200 kopijų/ml.

⁴ Teigiama prognostinė vertė (TPV) < 1 %; neigiama prognostinė vertė (NPV) 98,5 %; jautrumas 34,8 %; specifiškumas 71,9 %

⁵ TPV 19,3 %; NPV 99,1 %; jautrumas 47,8 %; specifiškumas 96,7 %.

⁶ Analizės duomenų rinkinys su visomis netrūkstamomis kovariantėmis pradiniais veiksniais (iš viso 1 651 asmens duomenys).

Tarp pacientų, kuriems buvo mažiausiai du šios rizikos veiksniai, tiriamųjų dalis, kuriems pasireiškė PVN, buvo didesnė nei stebėta pacientams, kurie neturėjo nė vieno rizikos veiksnio arba kuriems buvo vienas rizikos veiksnys: PVN buvo nustatytas 6 iš 24 pacientų [25,0 %, 95 % PI (9,8 %, 46,7 %)], gydytiems pagal dozavimo kas 2 mėnesius planą, ir 5 iš 33 pacientų [15,2 %, 95 % PI (5,1 %, 31,9 %)], gydytiems pagal dozavimo kiekvieną mėnesį planą.

Gydymo pakeitimas kitu per burną vartojamu ARG

Į 3 klinikinių tyrimų (*FLAIR*, *ATLAS-2M* ir *LATTE-2* / tyrimas 200056) apibendrintų duomenų retrospektyvinę analizę buvo įtraukti 29 tiriamieji, kuriems gydymas rilpivirino ir kabotegraviro ilgo poveikio injekcijomis į raumenis buvo pakeistas per burną vartojamu kitu nei rilpivirinas ir kabotegraviras (alternatyvus per burną vartojamas gydymas) ARG. Pereinamojo gydymo trukmės mediana buvo 59 paros (25-asis ir 75-asis procentilis, 53-135). Tiriamųjų amžiaus mediana buvo 32 metai, 14 % tiriamųjų buvo moteriškos lyties, 31 % buvo ne baltaodžiai, 97 % buvo skirtas alternatyvus pereinamasis per burną vartojamas gydymas INI pagrindu, 41 % kaip dalį alternatyvaus

pereinamojo per burną vartojamo gydymo vartotojo NNATI (įskaitant rilpiviriną 11 iš 12 atvejų) ir 62 % vartojo NATI. Trys tiriamieji dėl su saugumu nesusijusių priežasčių pasitraukė iš tyrimo pereinamojo per burną vartojamo gydymo laikotarpiu arba netrukus po to, kai per burną vartojamas gydymas buvo baigtas. Daugumai (≥ 96 %) tiriamųjų išliko virusologinis slopinimas (ŽIV-1 RNR plazmoje < 50 kopijų/ml). Gydymo pakeitimo kitu per burną vartojamu vaistiniu preparatu metu ir laikotarpiu po šio gydymo (iki 2 rilpivirino ir kabotegraviro injekcijų po per burną vartoto pereinamojo gydymo), nebuvo stebėta nė vieno PVN atvejo (patvirtintas ŽIV-1 RNR kiekis kraujo plazmoje ≥ 200 kopijų/ml).

Vaikų populiacija

Rilpivirino ir kabotegraviro saugumas, priimtumas, toleravimas ir farmakokinetika buvo vertinami tebevykstančio I/II fazės daugiacentrio atvirojo nepalyginamojo tyrimo MOCHA (IMPAACT 2017) metu.

2-oje šio tyrimo grupėje 144 paaugliai, kurių viremija buvo nuslopinta, nutraukė prieš tyrimą vartotą KARG ir jiems buvo skirta vartoti po vieną 25 mg rilpivirino tabletę ir po vieną 30 mg kabotegraviro tabletę per parą mažiausiai 4 savaites, vėliau kas 2 mėnesius skiriant rilpivirino i.m. injekcijas (1 ir 2 mėnesį: 900 mg injekcija ir toliau 900 mg injekcija kas 2 mėnesius) ir kabotegraviro i.m. injekcijas (1 ir 2 mėnesį: 600 mg injekcija ir toliau 600 mg injekcija kas 2 mėnesius).

Tyrimo pradžioje tiriamųjų amžiaus mediana buvo 15 metų, svorio mediana buvo 48,5 kg (intervalas: 35,2–100,9), KMI mediana buvo 19,5 kg/m² (intervalas: 16,0–34,3), 51,4 % buvo moterys, 98,6 % buvo ne baltųjų rasės ir 4 dalyviams CD4⁺ ląstelių skaičius buvo mažesnis kaip 350 ląstelių/mm³.

Priešvirusinis poveikis buvo vertinamas kaip antrinis tikslas, o 24-ąją savaitę 139 iš 144 dalyvių (96,5 % [momentinio duomenų surinkimo algoritmas]) viremija išliko nuslopinta (ŽIV-1 RNR plazmoje reikšmė < 50 kopijų/ml).

Europos vaistų agentūra atidėjo įpareigojimą pateikti rilpivirino injekcijos tyrimų su vienu ar daugiau vaikų populiacijos pogrupių duomenis ŽIV-1 infekcijos gydymo indikacijai (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

5.2 Farmakokinetinės savybės

Rilpivirino populiacijos farmakokinetinės savybės buvo įvertintos tyrimuose su sveikais suaugusiaisiais ir ŽIV-1 infekuotais suaugusiaisiais.

13 lentelė. Rilpivirino farmakokinetikos parametrai po dozavimo per burną kartą per parą ir po įvadinės, kartą per mėnesį arba kartą per du mėnesius atliekamos rilpivirino injekcijos į raumenis suaugusiesiems

Dozavimo fazė	Dozavimo planas	Geometrinis vidurkis (5-asis; 95-asis procentiliai)		
		AUC _(0-tau) ^b (ng•h/ml)	C _{max} (ng/ml)	C _{tau} ^b (ng/ml)
Įvadinis per burną vartojamas gydymas ^c	25 mg per burną vieną kartą per parą	2 083 (1 125; 3 748)	116 (49; 244)	79 (32; 177)
Pradinė injekcija ^{a,d}	Pradinė 900 mg i.m. dozė	44,842 (21,712; 87,575)	144 (94; 221)	42 (22; 79)
Kartą per mėnesį leidžiama injekcija ^{a,e}	600 mg i.m. kartą per mėnesį dozė	68,324 (39,042; 118,111)	121 (68; 210)	86 (50; 147)
Kas 2 mėnesius leidžiama injekcija ^{a,e}	900 mg i.m. kas 2 mėnesius dozė	132,450 (76,638; 221,783)	138 (81; 228)	69 (38; 119)

-
- ^a Remiantis individualiais *post-hoc* įverčiais pagal rilpivirino vartojimo į raumenis farmakokinetikos populiacijoje modelį (*FLAIR*, *ATLAS* ir *ATLAS-2M* apibendrinti duomenys).
- ^b t_{au} yra dozavimo intervalas: 24 valandos vartojant per burną; 1 arba 2 mėnesiai leidžiant injekcijas į raumenis vieną kartą per mėnesį arba kas 2 mėnesius.
- ^c Vartojant rilpiviriną per burną, C_{tau} atitinka apibendrintus *FLAIR*, *ATLAS* ir *ATLAS-2M* stebėtus duomenis, $AUC_{(0-tau)}$ ir C_{max} atitinka farmakokinetikos duomenis, gautus geriamojo rilpivirino III fazės tyrimų metu.
- ^d Kai skiriamas įvadinis gydymas per burną vartojamais vaistiniais preparatais, pradinės injekcijos C_{max} pirmiausia atspindi dozavimą per burną, nes pradinė injekcija buvo suleista tuo pačiu laiku, kai buvo išgerta paskutinioji dozė per burną. Kai skiriamas gydymas be įvadinio gydymo per burną vartojamais vaistiniais preparatais (iškart skiriant injekciją, $n = 110$), stebėtas rilpivirino geometrinis C_{max} vidurkis (5-a, 95-a procentilė) (praėjus 1-ai savaitei po pradinės injekcijos) buvo 68 ng/ml (28, 220) ir C_{tau} buvo 49 ng/ml (18, 138).
- ^e 48-osios savaitės duomenys.

Absorbcija

Rilpivirino pailginto atpalaidavimo injekcijai būdinga absorbcijos greičio ribojimo kinetika (t.y. *flip-flop* farmakokinetika), dėl kurios vaistinis preparatas lėtai absorbuojamas iš sėdmens raumenų į sisteminę kraujotaką ir tokiu būdu palaikoma ilgalaikė rilpivirino koncentracija kraujyje plazmoje.

Suleidus vienkartinę dozę į raumenis, rilpivirino koncentracija yra aptinkama pirmąją parą ir palaipsniui didėja iki didžiausių koncentracijų kraujyje plazmoje po laikotarpio, kurio mediana 3–4 paros. Suleidus vieną rilpivirino dozę, rilpivirino kraujyje plazmoje aptinkama iki 52 savaičių ar ilgiau. Vienerius metus leidžiant injekcijas kas mėnesį ar kas 2 mėnesius, pasiekama ekspozicija, atitinkanti maždaug 80 % rilpivirino pusiausvyros farmakokinetikos.

Suleidus vieną 300-1 200 mg dozę ar pakartotinai leidžiant tokias dozes į raumenis, rilpivirino ekspozicija kraujyje plazmoje didėja proporcingai ar šiek tiek mažiau nei proporcingai dozei.

Pasiskirstymas

In vitro maždaug 99,7 % rilpivirino jungiasi prie plazmos baltymų, visų pirma prie albumino. Remiantis farmakokinetikos populiacijoje analize, nustatytas pasiskirstymui centriniėje terpėje būdingas į raumenis suleisto rilpivirino tariamasis pasiskirstymo tūris (V_c/F), kuris yra 132 l – tai rodo vidutinį pasiskirstymą periferiniuose audiniuose.

Rilpivirinas patenka į smegenų skystį. Remiantis ŽIV-1 užsikrėtusių tiriamųjų, gydomų pagal planą rilpivirino injekcijomis kartu su kabetegraviro injekcijomis, duomenimis, rilpivirino koncentracijos smegenų skystyje santykio su koncentracija plazmoje mediana ($n = 16$) buvo 1,07-1,32 % (kitimo sritis – nuo neišmatuojamos iki 1,69 %). Esant gydomajai rilpivirino koncentracijai smegenų skystyje, 100 % tiriamųjų ($n = 16$) smegenų skystyje ŽIV-1 RNR koncentracijos buvo mažesnės kaip 50 kopijų/ml ir 15 iš 16 (94 %) tiriamųjų – mažesnės kaip 2 kopijos/ml. Tuo pačiu laiku 100 % tiriamųjų ($n = 18$) ŽIV-1 RNR koncentracijos plazmoje buvo mažesnės kaip 50 kopijų/ml ir 12 iš 18 tiriamųjų (66,7 %) – mažesnės kaip 2 kopijos/ml.

Biotransformacija

Eksperimentai *in vitro* rodo, kad rilpivirinas pirmiausiai yra metabolizuojamas oksidacijos būdu veikiant citochromo P450 (CYP) 3A sistemai.

Eliminacija

Vidutinis rilpivirino tariamasis pusinės eliminacijos periodas po rilpivirino pavartojimo priklauso nuo absorbcijos greičio ir trunka 13-28 savaičių.

Rilpivirino tariamasis klirensas iš plazmos (CL/F) yra 5,08 l/val.

Išgėrus vienkartinę ^{14}C -rilpivirino dozę, vidutiniškai 85 % ir 6,1 % radioaktyvios medžiagos gali būti aptikta atitinkamai išmatose ir šlapime. Su išmatomis nepakitusio rilpivirino pavidalu yra pašalinama

vidutiniškai 25 % išgertos dozės. Šlapime nepakitusio rilpivirino buvo aptikti tik pėdsakai (< 1 % dozės).

Ypatingos pacientų populiacijos

Lytis

Kliniškai reikšmingo skirtumo rilpivirino ekspozicijai suleidus į raumenis (i.m.) vyrams ir moterims nepastebėta.

Rasė

Kliniškai reikšmingos rasės įtakos rilpivirino ekspozicijai suleidus į raumenis nepastebėta.

KMI

Kliniškai reikšmingos KMI įtakos rilpivirino ekspozicijai suleidus į raumenis nepastebėta.

Senyviems pacientams

Kliniškai reikšmingos amžiaus įtakos rilpivirino ekspozicijai suleidus į raumenis nepastebėta. Rilpivirino farmakokinetikos duomenų > 65 amžiaus tiriamiesiems yra nedaug.

Pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi

Rilpivirino farmakokinetika pacientams, sergantiems inkstų nepakankamumu, netirta. Rilpivirino išsiskyrimas per inkstus yra nereikšmingas. Pacientams, kuriems yra nesunkus arba vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas, dozės keisti nereikia. Pacientams, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas arba galutinės stadijos inkstų liga, rilpiviriną reikia vartoti atsargiai, nes koncentracijos kraujo plazmoje gali padidėti dėl inkstų funkcijos sutrikimo sąlygoto vaistinio preparato absorbcijos, pasiskirstymo ir (arba) metabolizmo sutrikimo. Pacientams, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas arba galutinės stadijos inkstų liga, rilpiviriną kartu su stipriai veikiančiu CYP3A inhibitoriumi reikia vartoti tik tuo atveju, kai nauda viršija riziką. Kadangi rilpivirinas gerai jungiasi prie plazmos baltymų, nepanašu, kad jį reikšmingai pašalins hemodializė arba peritoninė dializė (žr. 4.2 skyrių).

Pacientams, kurių kepenų funkcija sutrikusi

Rilpivirinas yra pirmiausiai metabolizuojamas ir šalinamas per kepenis. Tyrime lyginant 8 pacientus, kuriems yra nesunkus kepenų funkcijos sutrikimas (A klasė pagal *Child-Pugh*) su 8 kontroliniais pacientais, ir 8 pacientus, kuriems yra vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas (B klasė pagal *Child-Pugh*) su 8 kontroliniais pacientais, kartotinių dozių per burną vartojamo rilpivirino ekspozicija pacientams, kuriems yra nesunkus kepenų funkcijos sutrikimas, buvo didesnė 47 %, o pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas – didesnė 5 %. Tačiau negalima atmesti, kad farmakologiškai aktyvaus neprisijungusio rilpivirino ekspozicija žymiai padidėja esant vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimui. Pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas, dozės keisti nesiūloma, bet preparatą patariama vartoti atsargiai. Rilpivirinas netirtas su pacientais, kuriems yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas (C klasė pagal *Child-Pugh*), todėl rilpivirino nerekomenduojama skirti pacientams, kuriems yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas (žr. 4.2 skyrių).

Pacientai, kartu užsikrėtę ir HBV / HCV infekcija

Populiacijos farmakokinetikos analizė parodė, kad gretutinė hepatito B ir (arba) hepatito C virusų infekcija kliniškai reikšmingo poveikio rilpivirino ekspozicijai, pavartojus jo per burną, neturi.

Vaikų populiacija

Rilpivirino farmakokinetika jaunesniems kaip 12 metų vaikams ir paaugliams, sveriantiems mažiau kaip 35 kg, vartojant rilpivirino, nustatyta nebuvo.

Paaugliai

Populiacijos farmakokinetikos analizės parodė, kad nėra kliniškai reikšmingų ekspozicijos skirtumų tarp dalyvavusių paauglių (mažiausiai 12 metų amžiaus ir sveriančių 35 kg ar daugiau) ir ŽIV-1

užsikrėtusių ir neužsikrėtusių suaugusių dalyvių. Dėl to ≥ 35 kg sveriantiems paaugliams dozės koreguoti nereikia,

14 lentelė Rilpivirino farmakokinetikos parametrai po dozavimo per burną kartą per parą ir po įvadinės, kartą per mėnesį arba kartą per du mėnesius atliekamos rilpivirino injekcijos į raumenis paaugliams (12 metų ir jaunesniems kaip 18 metų bei sveriantiems ≥ 35 kg)

Populiacija	Dozavimo fazė	Dozavimo planas	Geometrinis vidurkis (5-asis; 95-asis procentiliai)		
			AUC _(0-tau) ^b (ng•h/ml)	C _{max} (ng/ml)	C _{tau} ^b (ng/ml)
Paaugliai	Įvadinis per burną vartojamas gydymas ^c	25 mg per burną kartą per parą	2,389 (1,259; 4,414)	144 (81; 234)	76 (28; 184)
	Pradinė injekcija ^{a,d}	900 mg į raumenis pradinė dozė	35,259 (20,301; 63,047)	135 (86; 211)	37 (22; 59)
	Kartą per mėnesį leidžiama injekcija ^{a,e}	600 mg į raumenis kas mėnesį	84,280 (49,444; 156,987)	146 (85; 269)	109 (65; 202)
	Kas 2 mėnesius leidžiama injekcija ^{a,f}	900 mg į raumenis kas 2 mėnesius	110,686 (78,480; 151,744)	108 (68; 164)	62 (45; 88)

^a Remiantis individualiais *post-hoc* įverčiais pagal rilpivirino vartojimo į raumenis farmakokinetikos populiacijoje modelį (MOCHA, IMPAACT 2017).

^b *tau* yra dozavimo intervalas: 24 valandos vartojant per burną; 1 arba 2 mėnesiai leidžiant injekcijas į raumenis vieną kartą per mėnesį arba kas 2 mėnesius.

^c Įvadinio per burną vartojamo gydymo FK parametrų vertės pusiausvyros apykaitos sąlygomis.

^d Kai skiriamas įvadinis gydymas per burną vartojamais vaistiniais preparatais, pradinės injekcijos C_{max} pirmiausia atspindi dozavimą per burną, nes pradinė injekcija buvo suleista tą pačią dieną, kai buvo išgerta paskutinioji dozė per burną; tačiau 4-ąją savaitę AUC_{tau} ir C_{tau} reikšmės atspindi pradinę injekciją.

^e Injekcija kartą per mėnesį: 11-ta ilgai veikiančio RPV injekcija į raumenis (40–44 savaitė po pradinės injekcijos).

^f Injekcija kas 2 mėnesius: 6-ta ilgai veikiančio RPV injekcija į raumenis (36–44 savaitė po pradinės injekcijos).

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Visi tyrimai buvo atlikti su per burną vartojamu rilpivirinu, išskyrus vietinio toleravimo tyrimus po rilpivirino injekcijos suleidimo.

Kartotinių dozių toksinis poveikis

Graužikams buvo stebėtas su kepenų fermentų indukcija susijęs toksinis poveikis kepenims. Šunims buvo pastebėtas į cholestazę panašus poveikis.

Toksinio poveikio reprodukcijai tyrimai

Tyrimai su gyvūnais neparodė susijusio toksinio poveikio embrionui ar vaisiui, ar poveikio reprodukcinei funkcijai. Žiurkėms ir triušiams per burną vartojamas rilpivirinas nebuvo teratogeniškas. Ekspozicijos, kurioms esant žiurkių ir triušių embrionui ir vaisiui nebuvo stebėta nepageidaujamo poveikio (angl., *No Observed Adverse Effects Levels [NOAEL]*), buvo atitinkamai ≥ 12 kartų ir ≥ 57 kartus didesnės nei ekspozicija žmogui, vartojant didžiausią rekomenduojamą 25 mg vieną kartą per parą dozę ŽIV-1 sergantiems pacientams arba į raumenis leidžiant ilgai veikiančią 600 mg arba 900 mg rilpivirino injekcinės suspensijos dozę.

Kancerogenezė ir mutogenezė

Galimas per burną vartojamo rilpivirino kancerogeninis poveikis buvo įvertintas pelėms ir žiurkėms iki 104 savaičių skiriant vaistinį preparatą per zondą. Kancerogeninio poveikio tyrimuose skiriant mažiausias tiriamas dozes, sisteminės rilpivirino ekspozicijos (remiantis AUC) buvo ≥ 17 kartų (pelėms) ir ≥ 2 kartus (žiurkėms) didesnės už stebėtas žmonėms vartojant didžiausią rekomenduojamą 25 mg vaistinio preparato dozę vieną kartą per parą ŽIV-1 sergantiems pacientams arba į raumenis leidžiant ilgai veikiančią 600 mg arba 900 mg rilpivirino injekcinės suspensijos dozę. Žiurkėms su vaistiniu preparatu susijusių navikų nenustatyta. Pelėms rilpivirinas buvo susijęs su kepenų ląstelių neoplazmų atsiradimu patinėliams ir patelėms. Pastebėti kepenų ląstelių radiniai pelėms gali būti specifiški graužikams.

Nustatyta, kad rilpivirinas nesukėlė poveikio *Ames* atvirkštinės mutacijos tyrimo *in vitro* ir klastogeninio poveikio pelės limfomos tyrimo *in vitro* metu esant arba nesant metabolinio aktyvinimo sistemai. Pelių mikrobranduolių mėginio *in vivo* metu rilpivirinas nesukėlė chromosomų pažeidimų.

Vietinis toleravimas, suleidus rilpivirino

Po ilgalaikio kartotinio rilpivirino leidimo į raumenis šunims ir miniatiūrinėms kiaulėms, buvo stebėta nestipri trumpalaikė (t. y. 1-4 dienos miniatiūrinėms kiaulėms) eritema, skrodimo metu injekcijos vietose buvo pastebėta baltų sancaupų kartu su drenuojančių limfmazgių patinimu ir spalvos pokyčiais. Tyrimo mikroskopu metu injekcijos vietose buvo pastebėta makrofagų infiltracija ir eozinofilų sancaupos. Makrofagų infiltracijos atsakas buvo pastebėtas ir drenuojančiuose ar regioniniuose limfmazgiuose. Buvo nuspręsta, kad šie radiniai yra labiau reakcija į medžiagos sancaupą nei vietinio sudirginimo pasireiškimas.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Poloksameras 338
Citrinų rūgštis monohidratas (E330)
Gliukozė monohidratas
Natrio-divandenilio fosfatas dihidratas
Natrio hidroksidas (E524) (pH reguliuoti ir izotoniškumui užtikrinti)
Injekcinis vanduo

6.2 Nesuderinamumas

Šio vaistinio preparato negalima maišyti su kitais vaistiniais preparatais ar skiedikliais.

6.3 Tinkamumo laikas

3 metai

Cheminis ir fizinis stabilumas išlieka 6 valandas 25 °C.

Suspensiją įtraukus į švirkštą, injekciją reikia suleisti kuo greičiau, tačiau ji gali likti švirkšte iki 2 val. Po 2 val. vaistinį preparatą, švirkštą ir adatą reikia išmesti.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C).
Negalima užšaldyti.

Prieš vartojimą flakoną reikia palaikyti kambario temperatūroje (ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje). Flakoną galima laikyti dėžutėje kambario temperatūroje iki 6 val.; flakono negalima dėti atgal į šaldytuvą. Jeigu flakono turinys nesuvartojamas per 6 val., flakoną reikia išmesti (žr. 6.3 skyrių).

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

I tipo stiklo flakonas.

600 mg pakuotė

Kiekvienoje pakuotėje yra vienas skaidrus 4 ml stiklinis flakonas, su butilo elastomero kamščiu ir nuplėšiamu aliuminio dangteliu su plastikiniu kamšteliu, 1 švirkštas (sugraduotas kas 0,2 ml), 1 flakono adapteris ir 1 adata injekcijai (23 dydžio, 1½ colio).

900 mg pakuotė

Kiekvienoje pakuotėje yra vienas skaidrus 4 ml stiklinis flakonas, su butilo elastomero kamščiu ir nuplėšiamu aliuminio dangteliu su plastikiniu kamšteliu, 1 švirkštas (sugraduotas kas 0,2 ml), 1 flakono adapteris ir 1 adata injekcijai (23 dydžio, 1½ colio).

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

Išsami informacija apie REKAMBYS vartojimą ir atliekų tvarkymą pateikiama pakuotės lapelyje (žr. vartojimo instrukciją).

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

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

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

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Pirmojo registravimo data: 2020 m. gruodžio 17 d.

Paskutinio perregistravimo data:

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <https://www.ema.europa.eu/>

II PRIEDAS

- A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Gamintojo (-ų), atsakingo (-ų) už serijų išleidimą, pavadinimas (-ai) ir adresas (-ai)

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgija

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo [preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

- **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)**

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatyta Sąjungos referencinių datų sąrašė (EURD sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, ŠKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

- **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.
- **Įpareigojimas vykdyti poregistracines užduotis**

Registruotojas per nustatytus terminus turi įvykdyti šias užduotis.

Aprašymas	Terminas
Registruotojas vykdys prospektyvinį kohortų tyrimą (COMBINE-2) siekiant surinkti duomenis iš pacientų, kad pradėjus gydymą būtų įvertintas ilgo poveikio kabotegraviro ir rilpivirino plano klinikinis veiksmingumas, gydymo plano laikymasis, atsako stabilumas ir gydymo nutraukimas. Tyrimo metu taip pat bus stebimas atsparumas ir atsakas į gydymą pagal vėlesnius antiretrovirusinio gydymo planus pacientams, kurie pakeitė gydymo ilgo poveikio kabotegraviru ir rilpivirinu planą kitu gydymo planu. Registruotojas kasmet pateiks tarpinius tyrimo rezultatus ir galutinius tyrimo rezultatus pateiks 2026 m. rugsėjo mėn.	2026 rugsėjo mėn.
Registruotojas vykdys realios klinikinės praktikos penkerių metų trukmės Vaisto vartojimo tyrimą (VVT). Šiuo stebėjimo kohortų tyrimu bus siekiama geriau suprasti pacientų, vartojančių iš ilgo poveikio kabotegraviro ir (arba) ilgo poveikio rilpivirino injekcijų sudarytus gydymo planus, populiaciją įprastoje klinikinėje praktikoje. Tyrime bus vertinami šių gydymo planų vartojimo modeliai, gydymo plano laikymasis ir poregistracinis klinikinis veiksmingumas bei virusologinio atsako nepakankamumo atvejais bus stebimas atsparumas tiems tiriamiesiems, kurių turimi atsparumo tyrimų duomenys. Registruotojas kasmet pateiks tarpinius tyrimo rezultatus ir galutinius VVT rezultatus pateiks 2027 m. rugsėjo mėn.	2027 rugsėjo mėn.

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

KARTONINĖ DĖŽUTĖ – 600 mg

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

REKAMBYS 600 mg pailginto atpalaidavimo injekcinė suspensija
rilpivirinum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekviename flakone yra 600 mg rilpivirino.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos: poloksameras 338, citrinų rūgštis monohidratas, gliukozė monohidratas, natrio-divandenilio fosfatas monohidratas, natrio hidroksidas (pH reguliuoti ir izotoniškumui užtikrinti), injekcinis vanduo.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Pailginto atpalaidavimo injekcinė suspensija

Turinys:

1 flakonas

1 flakono adapteris

1 švirkštas

1 injekcinė adata

2 ml

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Leisti į raumenis.

Atidaryti čia

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti 2 °C – 8 °C temperatūroje. Negalima užšaldyti.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/20/1482/001

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU****17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

**INFORMACIJA ANT TARPINĖS PAKUOTĖS
DĖŽUTĖS ATVARTO (DĖŽUTĖJE) – 600 mg**

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

REKAMBYS 600 mg pailginto atpalaidavimo injekcinė suspensija
rilpivirinum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

2 ml

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Leisti į raumenis.

Prieš ruošdami REKAMBYS perskaitykite „Vartojimo instrukciją“.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO
PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/20/1482/001

13. SERIJOS NUMERIS

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ

FLAKONAS – 600 mg

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)

REKAMBYS 600 mg pailginto atpalaidavimo injekcinė suspensija
rilpivirinum
i.m.

2. VARTOJIMO METODAS

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

2 ml

6. KITA

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

KARTONINĖ DĖŽUTĖ – 900 mg

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

REKAMBYS 900 mg pailginto atpalaidavimo injekcinė suspensija
rilpivirinum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekviename flakone yra 900 mg rilpivirino.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos: poloksameras 338, citrinų rūgštis monohidratas, gliukozė monohidratas, natrio-divandenilio fosfatas monohidratas, natrio hidroksidas (pH reguliuoti ir izotoniškumui užtikrinti), injekcinis vanduo.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Pailginto atpalaidavimo injekcinė suspensija

Turinys:

1 flakonas

1 flakono adapteris

1 švirkštas

1 injekcinė adata

3 ml

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Leisti į raumenis.

Atidaryti čia

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti 2 °C – 8 °C temperatūroje. Negalima užšaldyti.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/20/1482/002

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU****17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

**INFORMACIJA ANT TARPINĖS PAKUOTĖS
DĖŽUTĖS ATVARTO (DĖŽUTĖJE) – 900 mg**

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

REKAMBYŠ 900 mg pailginto atpalaidavimo injekcinė suspensija
rilpivirinum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

3 ml

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Leisti į raumenis.

Prieš ruošdami REKAMBYŠ perskaitykite „Vartojimo instrukciją“.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO
PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/20/1482/002

13. SERIJOS NUMERIS

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ

FLAKONAS – 900 mg

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)

REKAMBYS 900 mg pailginto atpalaidavimo injekcinė suspensija
rilpivirinum
i.m.

2. VARTOJIMO METODAS

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

3 ml

6. KITA

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

REKAMBYŠ 600 mg pailginto atpalaidavimo injekcinė suspensija rilpivirinas (*rilpivirinum*)

▼ Vykdoma papildoma šio vaisto stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Mums galite padėti pranešdami apie bet kokią Jums pasireiškiantį šalutinį poveikį. Apie tai, kaip pranešti apie šalutinį poveikį, žr. 4 skyriaus pabaigoje.

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra REKAMBYŠ ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant REKAMBYŠ
3. Kaip vartoti REKAMBYŠ
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti REKAMBYŠ
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra REKAMBYŠ ir kam jis vartojamas

REKAMBYŠ sudėtyje yra veikliosios medžiagos rilpivirino. Tai yra viena iš vaistų, vadinamų nenukleozidiniais atvirkštinės transkriptazės inhibitoriais (NNATI), grupių, kurie vartojami žmogaus imunodeficito 1 tipo (ŽIV-1) viruso infekcijai gydyti.

REKAMBYŠ veikia kartu su kitais vaistais nuo ŽIV, trukdydamas virusui daugintis. REKAMBYŠ injekcijos neišgydo ŽIV infekcijos, bet padeda sumažinti ŽIV kiekį Jūsų organizme ir palaikyti mažą jo kiekį. Tai apsaugo imuninę sistemą nuo pažeidimų ir nuo su AIDS susijusių infekcijų bei ligų atsiradimo.

REKAMBYŠ visada skiriamas kartu su kito vaisto nuo ŽIV, vadinamo kabotegraviru, injekcija. Šie vaistai skiriami kartu suaugusiems ir paaugliams (mažiausiai 12 metų amžiaus ir sveriantiems mažiausiai 35 kg), kuriems ŽIV-1 infekcija jau yra kontroliuojama.

2. Kas žinotina prieš vartojant REKAMBYŠ

REKAMBYŠ vartoti draudžiama, jeigu yra alergija rilpivirinui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje).

Nevartokite REKAMBYŠ, jeigu vartojate bet kuriuos iš šių vaistų, kadangi tai gali paveikti REKAMBYŠ arba kito vaisto veikimo būdą:

- karbamazepinu, okskarbazepinu, fenobarbitaliu, fenitoinu (vaistais epilepsijai gydyti ir apsaugoti nuo traukulių);
- rifabutinu, rifampicinu, rifapentinu (vaistais kai kurioms bakterinėms infekcijoms, tokioms, kaip tuberkuliozė, gydyti);
- deksametazonu (kortikosteroidu, skiriamu esant įvairioms būklėms, pvz., uždegimui ar alerginėms reakcijoms), kai jis yra vartojamas gydymo kursui per burną ar leidžiamas;
- preparatais, kurių sudėtyje yra paprastosios jonažolės (*Hypericum perforatum*, nuo depresijos vartojamo augalinio vaisto).

Jei vartojate bet kurį iš išvardytų vaistų, pasiteiraukite savo gydytojo apie galimybes gydytis kitais vaistais.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju arba vaistininku, prieš pradėdami vartoti REKAMBYs.

Pasakykite savo gydytojui apie Jūsų situaciją

Peržiūrėkite toliau pateiktą informaciją ir pasakykite savo gydytojui, jei Jums tinka kuri nors iš išvardytų sąlygų.

- Pasakykite savo gydytojui, jei kada nors **sirgote kepenų ligomis**, įskaitant hepatitą B arba hepatitą C, ar **inkstų ligomis**. Norėdamas nuspręsti, ar galite vartoti REKAMBYs, gydytojas gali įvertinti Jūsų kepenų ar inkstų veiklą. Kepenų pažeidimų požymiai aprašyti šio lapelio 4 skyriuje prie „Nedažno šalutinio poveikio“.
- Nedelsdami pasakykite gydytojui, jei pastebėjote bet kokius **infekcijos simptomus** (pvz., karščiavimą, šaltkrėtį, prakaitavimą). Kai kuriems ŽIV užsikrėtusiems pacientams netrukus po gydymo nuo ŽIV pradžios gali pasireikšti uždegimas dėl anksčiau buvusių infekcijų. Manoma, kad šie simptomai atsiranda dėl pagerėjusio organizmo imuninio atsako, padedančio kovoti su infekcijomis, kurios buvo anksčiau, bet nepasireiškė jokiais akivaizdžiais simptomais.
- Jeigu pastebite bet kokius simptomus, pvz., raumenų silpnumą, silpnumą, prasidedantį nuo plaštakų ir pėdų ir plintantį į liemenį, širdies plakimą, drebulį arba padidėjusį aktyvumą, taip pat nedelsdami kreipkitės į gydytoją. Pradėjus vartoti vaistų ŽIV sukeltai infekcinei ligai gydyti, Jums gali atsirasti ir autoimuninių sutrikimų (tai būklės, kurios pasireiškia imuninei sistemai klaidingai atakuojant sveikus kūno audinius). Autoimuniniai sutrikimai gali pasireikšti praėjus daug mėnesių nuo gydymo pradžios.
- Pasakykite gydytojui, jeigu vartojate bet kokius vaistus ir Jums sakė, kad šie vaistai gali sukelti gyvybei pavojingą nereguliarų širdies plakimą (*torsades de pointes*).

Reakcijos į injekcijas

Kai kuriems žmonėms simptomų po rilmivirino injekcijos suleidimo pasireiškė per kelias minutes. Dauguma simptomų išnyko per kelias minutes po injekcijos. Po injekcijos gali pasireikšti šie simptomai: sunkumas kvėpuoti, pilvo spazmai, išbėrimas, prakaitavimas, burnos tirpimas, nerimo jausmas, šilumos jausmas, svaigimo pojūtis ar jausmas, kad nualpsite (alpimas), kraujo spaudimo pokyčiai ir skausmas (pvz., nugaros ir krūtinės). Jeigu suleidus injekciją Jums pasireiškia šie simptomai, pasakykite sveikatos priežiūros specialistui.

Reguliarių vizitų svarba

Siekiant kontroliuoti ŽIV infekciją ir sustabdyti ligos progresavimą, svarbu **atvykti į suplanuotus vizitus**, kurių metu Jums būtų suleista REKAMBYs injekcija. Nepraleiskite nei vieno vizito, nes tai labai svarbu, siekiant, kad gydymas būtų sėkmingas. Jeigu negalite atvykti suplanuoto vizito, kuo greičiau apie tai praneškite gydytojui. Jeigu planuojate nutraukti gydymą, pasitarkite su gydytoju. Jeigu pavėlavote susileisti REKAMBYs injekciją arba nutraukėte vaisto vartojimą, Jums reikės vartoti kitą vaistą ŽIV infekcijai gydyti ir taip sumažinti viruso atsparumo gydymui atsiradimo riziką, nes vaisto kiekis, kurio reikia gydant ŽIV infekciją, organizme bus per mažas.

Vaikams

REKAMBYs nėra skirtas vartoti jaunesniems kaip 12 metų vaikams ar mažiau kaip 35 kg sveriantiems paaugliams, nes tyrimų su šiais pacientais atlikta nebuvo.

Kiti vaistai ir REKAMBYs

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite sveikatos priežiūros specialistui. Kai kurie vaistai, vartojami tuo pačiu metu kaip REKAMBYs, gali turėti poveikį REKAMBYs kiekiui kraujyje arba REKAMBYs gali turėti poveikį kitų vaistų veikimui.

REKAMBYs negalima vartoti su kai kuriais kitais vaistais (žr. 2 skyriuje „Nevartokite REKAMBYs“).

REKAMBYŠ arba kitų vaistų poveikis gali pasikeisti, jei REKAMBYŠ vartojate kartu su bet kuriuo iš toliau išvardytų vaistų:

- klaritromicinu, eritromicinu (antibiotikais);
- metadonu (narkotinei abstinencijai ir priklausomybei gydyti).

Jeigu vartojate bet kurį iš aukščiau išvardytų vaistų, kreipkitės į gydytoją dėl alternatyvaus gydymo.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Nedelsiant pasakykite gydytojui, jeigu esate nėščia arba planuojate pastoti. Gydytojas apsvaistys REKAMBYŠ vartojimo nėštumo metu naudą ir riziką Jums ir Jūsų kūdikiui. Jeigu planuojate susilaukti kūdikio, iš anksto pasitarkite su gydytoju, nes rilmivirinas po paskutiniosios REKAMBYŠ injekcijos gali likti organizme iki 4 metų.

Žindyti nerekomenduojama ŽIV užsikrėtusioms moterims, nes per motinos pieną kūdikis gali užsikrėsti ŽIV.

Jeigu žindote arba svarstote galimybę žindyti, turite kuo greičiau pasitarti su savo gydytoju.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Gydymo REKAMBYŠ metu kai kurie pacientai gali jausti nuovargį, svaigulį ar mieguistumą. Nevairuokite ar nevaldykite mechanizmų, jei Jums pasireiškė bet kuris iš šių šalutinių poveikių.

REKAMBYŠ sudėtyje yra natrio

Šio vaisto 2 ml injekcijoje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

3. Kaip vartoti REKAMBYŠ

Slaugytojas arba gydytojas suleis REKAMBYŠ į sėdmenų raumenis (*injekcija į raumenis arba i.m. injekcija*).

Injekcija Jums bus suleista **arba kartą per mėnesį, arba kartą per 2 mėnesius**, kartu su kitu leidžiamu vaistu, vadinamu kabotegraviru. Gydytojas Jums paaiškins, kaip dažnai leisti šį vaistą.

Pradedant vartoti REKAMBYŠ, kartu su gydytoju galite nuspręsti prieš pirmąją REKAMBYŠ injekciją pradėti gydymą vieną mėnesį vartojant po vieną 25 mg rilmivirino tabletę valgio metu ir po vieną 30 mg kabotegraviro tabletę per dieną. Tai vadinama *įvadininiu gydymu*. Tablečių vartojimas prieš leidžiant REKAMBYŠ ir kabotegraviro injekcijas leis Jūsų gydytojui patikrinti, ar Jums tinka šie vaistai.

Kitu atveju kartu su gydytoju galite nuspręsti iš karto pradėti gydymą vartojant REKAMBYŠ injekcijas.

Jeigu Jums REKAMBYŠ skiriamas kartą per mėnesį, Jūsų gydymas bus toks:

Vaistas	Kada	
	Pirmoji injekcija	Antroji injekcija ir toliau kas mėnesį
Rilmivirinas	viena 900 mg injekcija	600 mg injekcija kas mėnesį
Kabotegraviras	viena 600 mg injekcija	400 mg injekcija kas mėnesį

Jeigu Jums REKAMBYŠ skiriamas kas 2 mėnesius, Jūsų gydymas bus toks:

Vaistas	Kada	
	Pirmoji ir antroji injekcija su mėnesio pertrauka	Trečioji injekcija ir toliau kas du mėnesius
Rilmivirinas	viena 900 mg injekcija	900 mg injekcija kas 2 mėnesius

Kabotegraviras	viena 600 mg injekcija	600 mg injekcija kas 2 mėnesius
----------------	------------------------	---------------------------------

Jeigu praleidote REKAMBYs injekciją

Svarbu, kad reguliariai atvyktumėte į suplanuotus vizitus, kurių metu Jums būtų suleista injekcija. Jeigu praleidote vizitą, nedelsiant kreipkitės į gydytoją ir susitarkite dėl kito vizito.

Pasitarkite su gydytoju, jeigu manote, kad negalėsite atvykti įprastu metu susileisti REKAMBYs injekcijos. Gydytojas gali rekomenduoti vietoj REKAMBYs injekcijos vartoti tabletes iki tol, kol vėl galėsite susileisti REKAMBYs injekciją.

Ką daryti pavartojus per didelę REKAMBYs dozę?

Injekciją Jums suleis gydytojas arba slaugytojas, todėl mažai tikėtina, kad Jums bus suleista per didelė vaisto dozė. Jeigu nerimaujate, pasakykite gydytojui arba slaugytojui.

Nenutraukite REKAMBYs vartojimo nepasitarę su gydytoju.

Vartokite REKAMBYs tiek laiko, kiek rekomendavo gydytojas. Nenutraukite vartojimo, nebent taip patarė gydytojas.

Nutraukus gydymą mažas rilmivirino (veikliosios REKAMBYs medžiagos) kiekis gali išlikti organizme iki 4 metų. Tačiau po paskutiniosios REKAMBYs injekcijos organizme likęs mažas rilmivirino kiekis nebus pakankamas kovoti su virusu ir šis gali tapti atsparus gydymui. Siekiant kontroliuoti ŽIV-1 infekciją ir išvengti viruso atsparumo gydymui atsiradimo, kitą gydymą nuo ŽIV turite pradėti tuo metu, kai buvo suplanuota kita REKAMBYs injekcija.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Toliau yra pateikiamas šalutinių poveikių, apie kuriuos buvo pranešta vartojant REKAMBYs kartu su kabotegraviru injekcija, sąrašas.

Labai dažni šalutinio poveikio reiškiniai (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):

- galvos skausmas;
- injekcijos vietos reakcijos – dažniausiai jos buvo nesunkios ar vidutinio sunkumo ir laikui bėgant pasireiškėdavo rečiau. Simptomai gali būti šie: skausmas ir diskomfortas, sukietėjimas ar gumbas;
- karščio pojūtis / karščiavimas (*pireksija*), kuris gali pasireikšti per vieną savaitę po injekcijų suleidimo.

Dažni šalutinio poveikio reiškiniai (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):

- depresija;
- nerimas;
- nenormalūs sapnai;
- sunkumas užmigti (*nemiga*);
- galvos svaigimas;
- negerumas (*pykinimas*);
- vėmimas;
- skrandžio skausmas (*pilvo skausmas*);
- dujų kaupimasis;
- viduriavimas;
- išbėrimas;
- raumenų skausmas (*mialgija*);
- nuovargis;
- silpnumo jausmas (*astenija*);
- bendras negerumas (*negalavimas*);

- svorio augimas;
- injekcijos vietos reakcijos – dažniausiai jos buvo nesunkios ar vidutinio sunkumo ir laikui bėgant pasireikšdavo rečiau. Simptomai gali būti šie: paraudimas, niežėjimas, patinimas, šiluma arba kraujosruvos (įskaitant spalvos pokyčius ar kraujo susikaupimą po oda).

Nedažni šalutinio poveikio reiškiniai (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų):

- mieguistumas;
- injekcijos metu ar po injekcijos pasireiškiantis galvos svaigimas, galintis sukelti alpimą;
- kepenų pažeidimas (požymiai gali apimti odos ir akių baltymų pageltimą, apetito praradimą, niežėjimą, pilvo skausmingumą, šviesios spalvos išmatas arba neįprastai tamsų šlapimą);
- kepenų veiklą rodančių kraujo tyrimų pokyčiai (padidėjęs *transaminazių* aktyvumas);
- padidėjęs *bilirubino* (medžiagos, kurią gamina kepenys) kiekis kraujyje;
- injekcijos vietos reakcijos – dažniausiai jos buvo nesunkios ar vidutinio sunkumo ir laikui bėgant pasireikšdavo rečiau. Simptomai gali būti šie: tirpimas, nedidelis kraujavimas, abscesas (pūlių sanakaupa) arba celiulitas (karštis, patinimas ar paraudimas).

Kiti šalutiniai poveikiai:

- stiprus pilvo skausmas, sukeltas kasos uždegimo (*pankreatitas*).

Toliau išvardyti šalutiniai poveikiai, kurie gali pasireikšti vartojant rilpivirino tabletes, taip pat gali pasireikšti ir po REKAMBYS injekcijos.

Labai dažni šalutinio poveikio reiškiniai (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):

- padidėjęs cholesterolio kiekis ir (arba) kasos amilazės aktyvumas kraujyje.

Dažni šalutinio poveikio reiškiniai (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):

- sumažėjęs apetitas;
- miego sutrikimai;
- prislėgta nuotaika;
- diskomforto pojūtis pilve;
- burnos sausmė;
- mažas baltųjų kraujo ląstelių ir (arba) trombocitų skaičius, sumažėjęs hemoglobino kiekis kraujyje, padidėjęs trigliceridų kiekis ir (arba) lipazės aktyvumas kraujyje.

Nedažni šalutinio poveikio reiškiniai (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų):

- uždegimo ar infekcijos požymiai ar simptomai, pvz., karščiavimas, šaltkrėtis, prakaitavimas (*imuniteto reaktyvacijos sindromas, daugiau informacijos žr. 2 skyriuje*).

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi **V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema**. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti REKAMBYS

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant dėžutės po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C). Negalima užšaldyti.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

REKAMBYS sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra rilpivirinas. Kiekviename 2 ml flakone yra 600 mg rilpivirino.
- Pagalbinės medžiagos yra poloksameras 338, citrinų rūgštis monohidratas (E330), gliukozė monohidratas, natrio-divandenilio fosfatas monohidratas, natrio hidroksidas (E524) (pH reguliuoti ir izotoniškumui užtikrinti) ir injekcinis vanduo.

REKAMBYS išvaizda ir kiekis pakuotėje

Pailginto atpalaidavimo injekcinė suspensija. REKAMBYS yra tiekiamas stikliniame flakone. Pakuotėje taip pat yra 1 švirkštas, 1 flakono adapteris ir 1 injekcinė adata.

Registruotojas

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

Gamintojas

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgija

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

AM MANGION LTD
Tel: +356 2397 6000

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ
Τηλ: +357 22 207 700

Latvija

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<https://www.ema.europa.eu/>.

Toliau pateikta informacija skirta tik sveikatos priežiūros specialistams.

REKAMBYS 2 ml injekcijos vartojimo instrukcija:

Santrauka

Visą dozę sudaro dvi injekcijos:

2 ml kabotegraviro ir 2 ml rilpivirino.

Kabotegraviras ir rilpivirinas yra suspensijos, kurių nereikia skiesti ar ruošti. Abiejų vaistinių preparatų paruošimo etapai yra tokie patys. Siekiant išvengti nuotėkio ruošiant injekcinę suspensiją reikia atidžiai laikytis šių instrukcijų.

Kabotegraviras ir rilpivirinas yra leidžiami tik į raumenis. Abi injekcijas reikia suleisti į skirtingas sėdmens sritis.

Pastaba: rekomenduojama leisti į viršutinį išorinį sėdmens raumens kvadratą. **Injekcijų suleidimo seka nėra svarbi.**



Laikymo informacija

- Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C).

Negalima užšaldyti.

Pakuotės turinys

- 1 flakonas rilpivirino
- 1 flakono adapteris
- 1 švirkštas
- 1 injekcinė adata (23 dydžio, 1½ colio)

Įvertinkite paciento kūno sudėjimą ir remdamiesi medicinos žiniomis, nuspręskite, kokio ilgio injekcinę adatą pasirinkti.

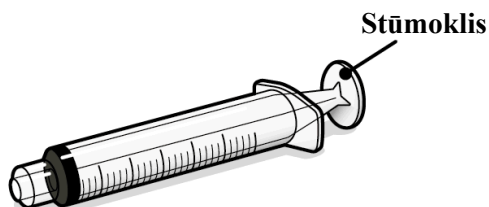
Rilpivirino flakonas



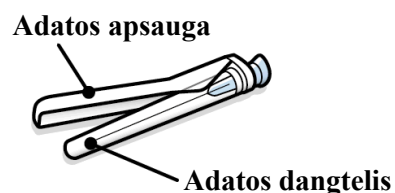
Flakono adapteris



Švirkštas



Injekcinė adata



Jums taip pat reikės

- Nesterilių pirštinių
- 2 alkoholiu suvilgytų tamponų
- 2 medvilninių tvarsčių
- Aštrioms atliekoms laikyti tinkamo konteinerio

+ 1 kabotegraviro 2 ml pakuotės

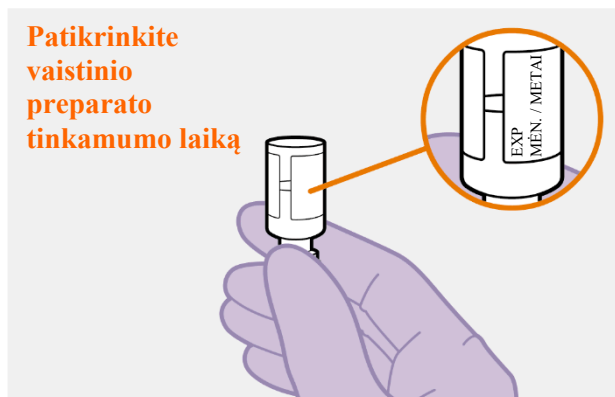


Prieš pradėdami injekciją, įsitikinkite, kad kabotegraviro pakuotė yra šalia.

Pasiruošimas

1. Apžiūrėkite flakoną

**Patikrinkite
vaistinio
preparato
tinkamumo laiką**



- Patikrinkite, ar nepraėjęs tinkamumo laikas.
- Nedelsiant apžiūrėkite flakoną. Jeigu matote pašalinių dalelių, vaistinio preparato nevartokite.

I Jeigu tinkamumo laikas pasibaigęs, vartoti **negalima**.

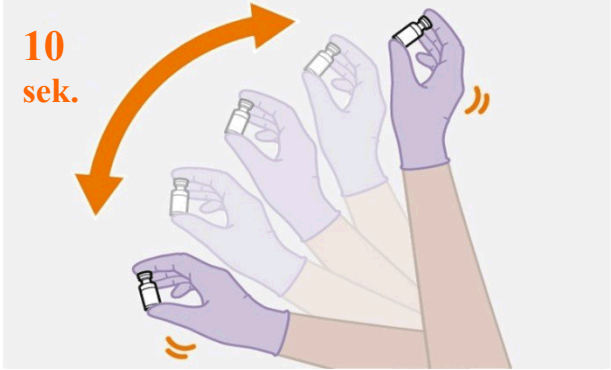
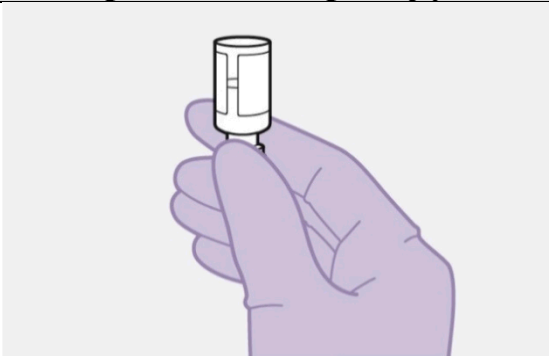
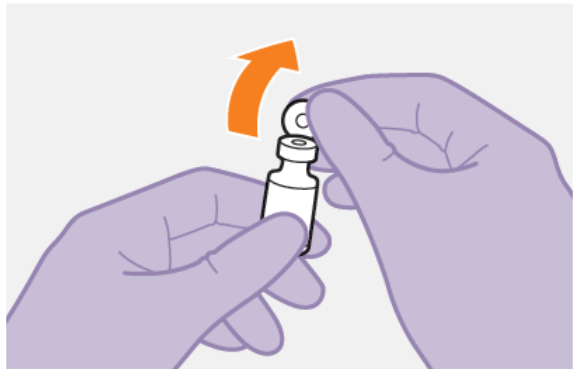
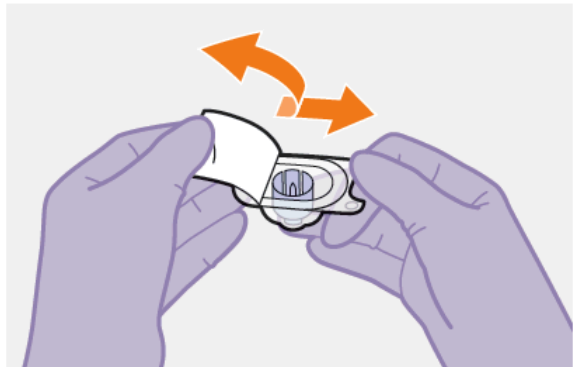
2. Palaukite 15 minučių



**Palaukite
15 minučių**



- Prieš leisdami injekciją, palaukite bent 15 minučių, kad vaistinis preparatas sušiltų iki kambario temperatūros.

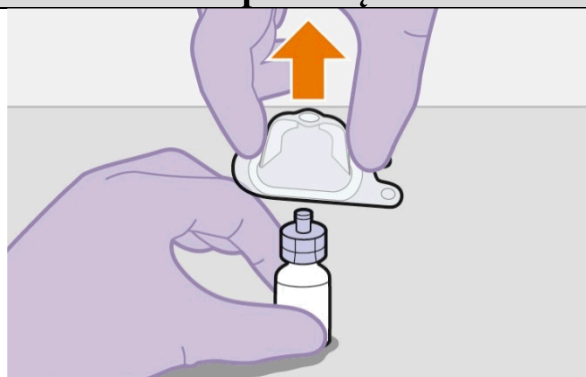
3. Stipriai supurtykite	
	• Tvirtai laikykite flakoną ir stipriai purtykite 10 sekundžių, kaip parodyta.
4. Apžiūrėkite suspensiją	
	• Apverskite flakoną ir apžiūrėkite suspensiją. Ji turi būti vienalytė. Jeigu suspensija nėra vienalytė, vėl papurtykite flakoną. • Normalu matyti mažus oro burbuliukus. Pastaba: flakonų paruošimo eilė nesvarbi.
5. Nuimkite flakono dangtelį	
	• Nuimkite dangtelį nuo flakono. • Nuvalykite guminį kamštį alkoholiu suvilgytu tamponu. Niekuo neprilieskite nuvalyto guminio kamščio.
6. Nuplėškite popierinį dangtelį nuo flakono adapterio	
	• Nuplėškite popierinį dangtelį nuo flakono adapterio pakuotės. Pastaba: neišimkite adapterio iš pakuotės iki kito žingsnio. Apvertus pakuotę adapteris neiškris.

7. Prijunkite flakono adapterį



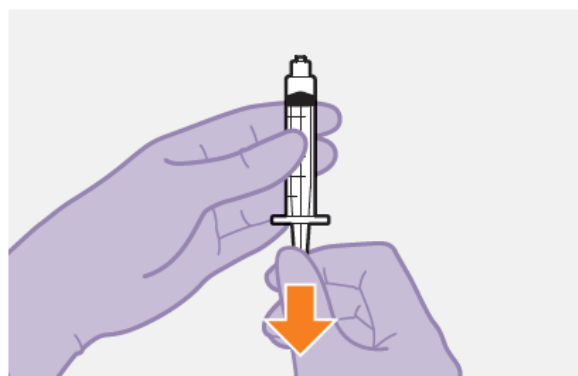
- Padėkite flakoną ant lygaus paviršiaus.
- Spausdami uždėkite flakono adapterį tiesiai ant flakono, kaip parodyta. Flakono adapteris turi tvirtai užsifikuoti.

8. Nuimkite pakuotę



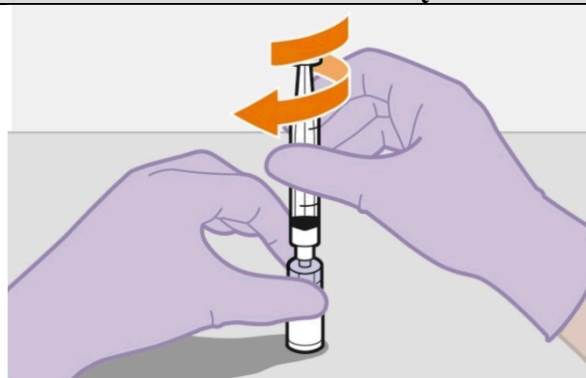
- Nuo flakono nuimkite adapterio pakuotę, kaip parodyta.

9. Švirkšto paruošimas

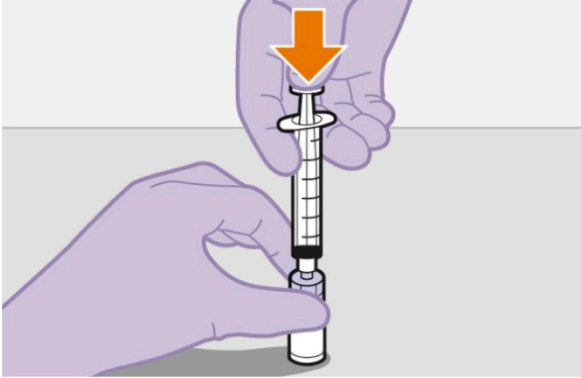
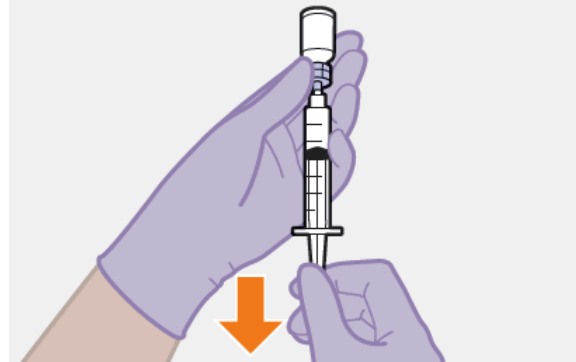
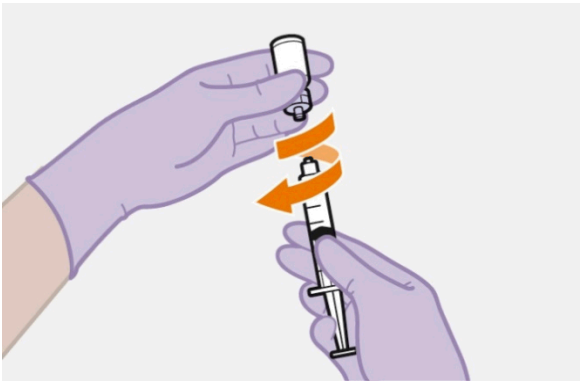
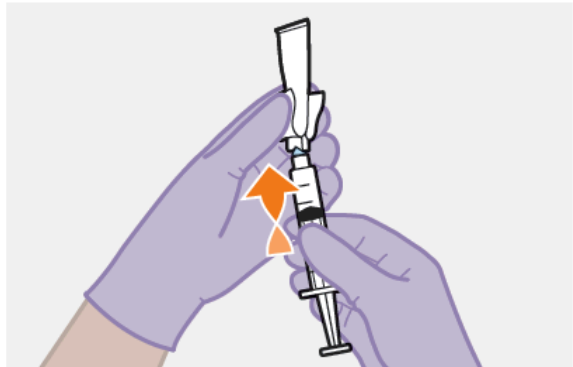


- Iš pakuotės išimkite švirkštą.
- Į švirkštą įtraukite 1 ml oro. Tai vėliau palengvins skysčio pritraukimą.

10. Pritvirtinkite švirkštą

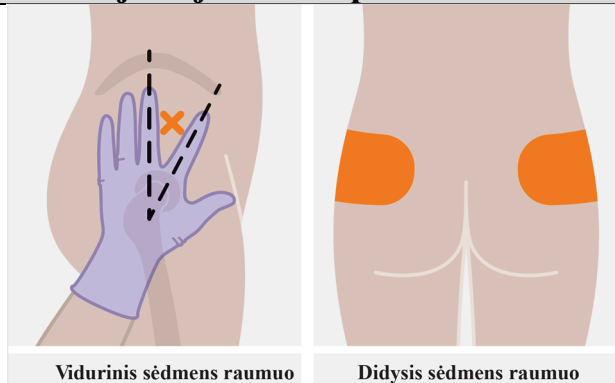


- Tvirtai laikykite flakono adapterį ir flakoną, kaip parodyta.
- Tvirtai užsukite švirkštą ant flakono adapterio.

11. Sustumkite stūmoklį	
	Sustumkite stūmoklį iki galo, kad į flakoną patektų oras.
12. Lėtai ištraukite vaistinio preparato dozę	
	Apverskite švirkštą ir flakoną ir lėtai ištraukite kiek galima daugiau skysčio į švirkštą. Skysčio gali būti daugiau nei reikalinga vaistinio preparato dozė. Pastaba: siekiant išvengti nuotėkio, laikykite švirkštą tiesiai.
13. Atsukite švirkštą	
	- Siekiant išvengti nuotėkio, laikykite švirkštą tiesiai, kaip parodyta. Jausti nedidelį pasipriešinimą yra normalu. - Atsukite švirkštą nuo flakono adapterio, laikydami flakono adapterį taip, kaip parodyta. Pastaba: apžiūrėkite, ar suspensija atrodo vienalytė ir balta.
14. Pritvirtinkite adatą	
	- Atplėškite adatos pakuotę taip, kad pasimatytų adatos pagrindas. - Laikydami švirkštą tiesiai, tvirtai prisukite švirkštą ant adatos. - Išimkite iš pakuotės adatą.

Injekcija

15. Injekcijos vietos paruošimas

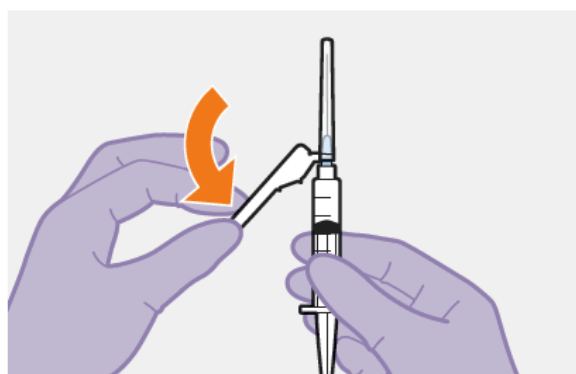


Injekcijos turi būti leidžiamos į sėdmens sritis. Injekcijai suleisti pasirinkite iš toliau nurodytų vietų:

- Vidurinis sėdmens raumuo (rekomenduojama)
- Didysis sėdmens raumuo (viršutinis išorinis kvadratas)

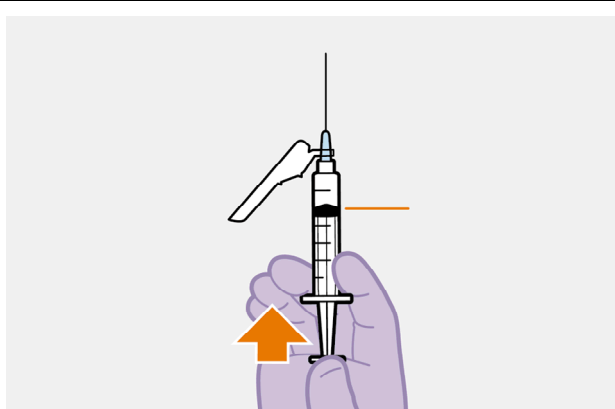
Pastaba: leisti tik į sėdmens raumenis.
Negalima leisti į veną.

16. Nuimkite dangtelį



- Nuo adatos atlenkite adatos apsaugą.
- Nuo injekcinės adatos nuimkite adatos dangtelį.

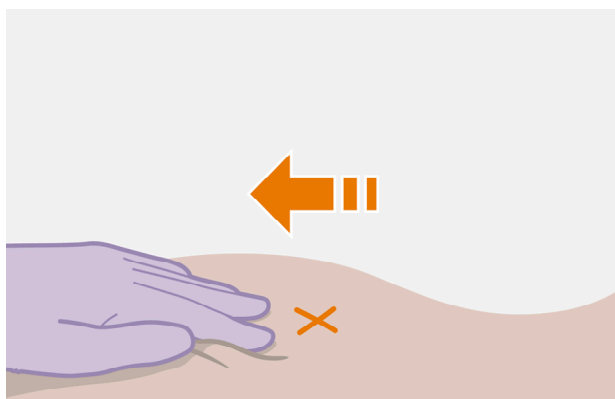
17. Pašalinkite skysčio perteklių



- Laikykite švirkštą adatą nukreipę į viršų. Spauskite stūmokliu iki 2 ml dozės, kad pašalintumėte skysčio perteklių ir oro burbuliukus.

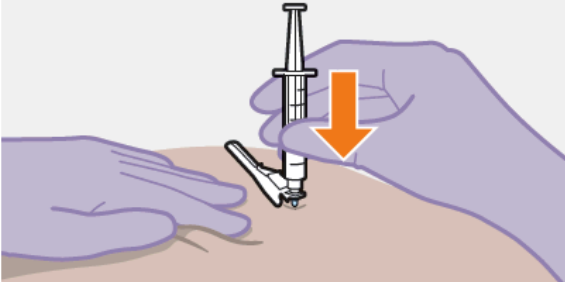
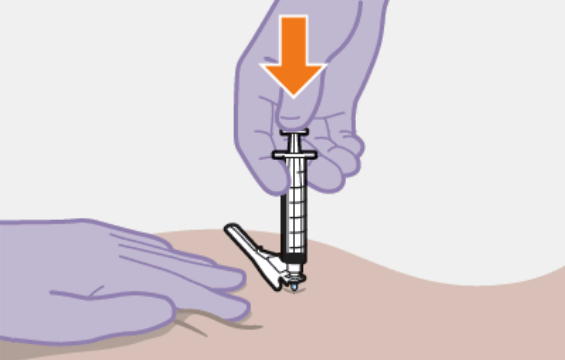
Pastaba: injekcijos vietą nuvalykite alkoholiu suvilgytu tamponu. Prieš tęsdami, leiskite odai nudžiūti.

18. Ištempkite odą

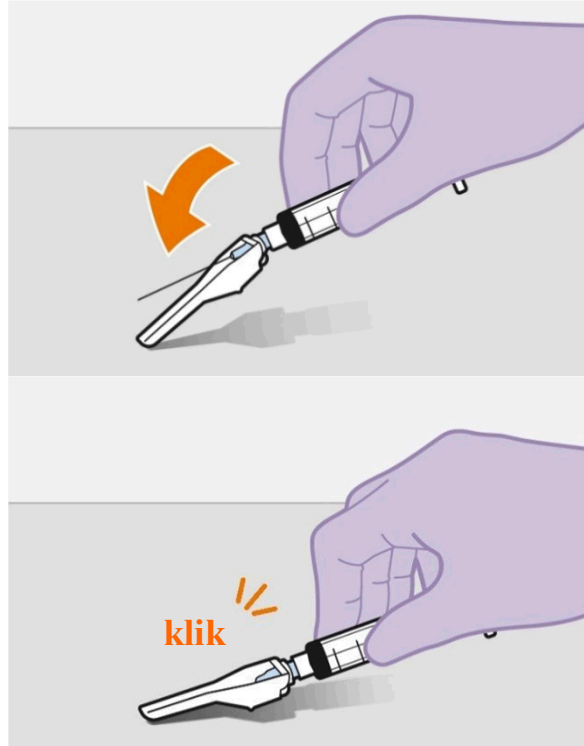


Siekdami sumažinti vaistinio preparato nutekėjimą iš injekcijos vietos, taikykite injekcijos z metodu techniką.

- Tvirtai patraukite injekcijos vietą dengiančią odą, kad pasislinktų maždaug 2,5 cm (1 colį).
- Laikykite tokioje padėtyje ir atlikite injekciją.

19. Įdurkite adatą	
	• Įdurkite adatą iki galo arba pakankamai giliai, kad pasiektumėte raumenį.
20. Suleiskite dozę	
	• Vis dar laikydami ištemptą odą lėtai stumkite stūmoklį iki galo. • Įsitikinkite, kad švirkštas yra tuščias. • Ištraukite adatą ir iškart paleiskite ištemptą odą.
21. Apžiūrėkite injekcijos vietą	
	• Marlės gabalėliu prispauskite injekcijos vietą. • Jeigu pradeda kraujuoti, galite panaudoti nedidelį tvarstį.  Masažuoti negalima.

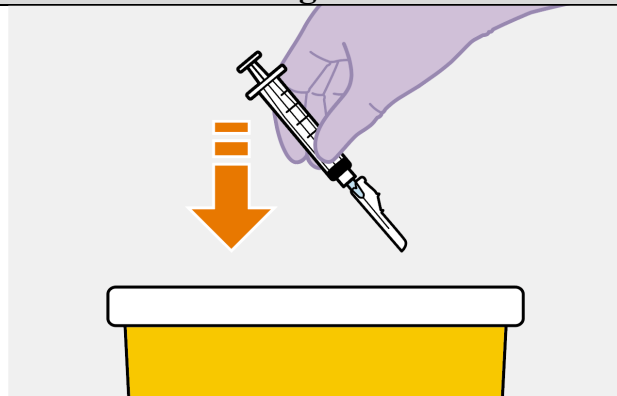
22. Uždėkite adatos apsaugą



- Uždėkite adatos apsaugą ant adatos.
- Švelniai spauskite, naudodami kietą paviršių, kad adatos apsauga užsifikuotų.
- Kai adatos apsauga užsifikuos, pasigirs kliktelėjimas.

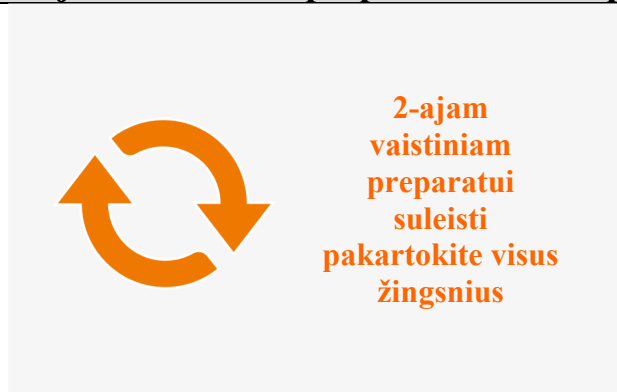
Po injekcijos

23. Išmeskite saugiai



- Panaudotas adatas, švirkštus, flakonus ir flakonų adapterius išmeskite vadovaujantis vietiniais sveikatos ir saugumo reikalavimais.

2-ajam vaistiniam preparatui suleisti pakartokite visus žingsnius



Jeigu dar nesuleidote kabotegraviro, vadovaukitės specialiomis šio vaistinio preparato vartojimo ir injekcijos leidimo instrukcijomis.

Klausimai ir atsakymai

1. Kaip ilgai vaistinį preparatą galima laikyti ne šaldytuve?

Geriausia vaistinį preparatą suleisti, kai tik jis sušyla iki kambario temperatūros. Tačiau flakonas gali būti paliktas dėžutėje kambario temperatūroje (aukščiausia laikymo temperatūra 25 °C) iki 6 valandų; flakono negalima dėti atgal į šaldytuvą. Jeigu vaistinis preparatas per 6 valandas nesuvaldomas, flakoną reikia išmesti.

2. Kaip ilgai vaistinis preparatas gali būti laikomas švirkšte?

Geriausia vaistinį preparatą (kambario temperatūros) leisti kuo greičiau, kai tik vaistinis preparatas įtraukiamas į švirkštą. Tačiau vaistinis preparatas prieš injekciją gali būti paliktas švirkšte iki 2 val. Praėjus 2 val. vaistinį preparatą, švirkštą ir adatą reikia išmesti.

3. Kodėl į flakoną reikia įleisti oro?

Į flakoną įleidus 1 ml oro bus lengviau į švirkštą įtraukti vaistinio preparato dozę. Be oro šiek tiek skysčio gali netyčia nutekėti atgal į flakoną ir švirkšte gali likti mažesnė nei reikalinga vaistinio preparato dozė.

4. Ar yra svarbi vaistinių preparatų suleidimo seka?

Ne, seka nėra svarbi.

5. Ar yra saugu greičiau sušildyti flakoną iki kambario temperatūros?

Geriausia flakonui leisti natūraliai sušilti iki kambario temperatūros. Tačiau, norėdami sutrumpinti sušilimo laiką, galite pašildyti rankose, bet įsitikinkite, kad flakonas nesusiltų daugiau kaip iki 25 °C temperatūros.

Nenaudokite jokių kitų šildymo būdų.

6. Kodėl rekomenduojama leisti į vidurinį sėdmens raumenį?

Rekomenduojama leisti į vidurinį sėdmens raumenį, nes jis yra atokiau nuo pagrindinių nervų ir kraujagyslių. Sveikatos priežiūros specialistas gali rinktis atlikti injekciją ir į didįjį sėdmens raumenį. Injekcijos negalima leisti į jokią kitą vietą.

Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

REKAMBYŠ 900 mg pailginto atpalaidavimo injekcinė suspensija rilpivirinas (*rilpivirinum*)

▼ Vykdoma papildoma šio vaisto stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Mums galite padėti pranešdami apie bet kokią Jums pasireiškiantį šalutinį poveikį. Apie tai, kaip pranešti apie šalutinį poveikį, žr. 4 skyriaus pabaigoje.

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra REKAMBYŠ ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant REKAMBYŠ
3. Kaip vartoti REKAMBYŠ
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti REKAMBYŠ
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra REKAMBYŠ ir kam jis vartojamas

REKAMBYŠ sudėtyje yra veikliosios medžiagos rilpivirino. Tai yra viena iš vaistų, vadinamų nenukleozidiniais atvirkštinės transkriptazės inhibitoriais (NNATI), grupių, kurie vartojami žmogaus imunodeficito 1 tipo (ŽIV-1) viruso infekcijai gydyti.

REKAMBYŠ veikia kartu su kitais vaistais nuo ŽIV, trukdydamas virusui daugintis. REKAMBYŠ injekcijos neišgydo ŽIV infekcijos, bet padeda sumažinti ŽIV kiekį Jūsų organizme ir palaikyti mažą jo kiekį. Tai apsaugo imuninę sistemą nuo pažeidimų ir nuo su AIDS susijusių infekcijų bei ligų atsiradimo.

REKAMBYŠ visada skiriamas kartu su kito vaisto nuo ŽIV, vadinamo kabotegraviru, injekcija. Šie vaistai skiriami kartu suaugusiems ir paaugliams (mažiausiai 12 metų amžiaus ir sveriantiems mažiausiai 35 kg), kuriems ŽIV-1 infekcija jau yra kontroliuojama.

2. Kas žinotina prieš vartojant REKAMBYŠ

REKAMBYŠ vartoti draudžiama, jeigu yra alergija rilpivirinui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje).

Nevartokite REKAMBYŠ, jeigu vartojate bet kuriuos iš šių vaistų, kadangi tai gali paveikti REKAMBYŠ arba kito vaisto veikimo būdą:

- karbamazepinu, okskarbazepinu, fenobarbitaliu, fenitoinu (vaistais epilepsijai gydyti ir apsaugoti nuo traukulių);
- rifabutinu, rifampicinu, rifapentinu (vaistais kai kurioms bakterinėms infekcijoms, tokioms, kaip tuberkuliozė, gydyti);
- deksametazonu (kortikosteroidu, skiriamu esant įvairioms būklėms, pvz., uždegimui ar alerginėms reakcijoms), kai jis yra vartojamas gydymo kursui per burną ar leidžiamas;
- preparatais, kurių sudėtyje yra paprastosios jonažolės (*Hypericum perforatum*, nuo depresijos vartojamo augalinio vaisto).

Jei vartojate bet kurį iš išvardytų vaistų, pasiteiraukite savo gydytojo apie galimybes gydytis kitais vaistais.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju arba vaistininku, prieš pradėdami vartoti REKAMBYŠ.

Pasakykite savo gydytojui apie Jūsų situaciją

Peržiūrėkite toliau pateiktą informaciją ir pasakykite savo gydytojui, jei Jums tinka kuris nors iš išvardytų sąlygų.

- Pasakykite savo gydytojui, jei kada nors **sirgote kepenų ligomis**, įskaitant hepatitą B arba hepatitą C, ar **inkstų ligomis**. Norėdamas nuspręsti, ar galite vartoti REKAMBYŠ, gydytojas gali įvertinti Jūsų kepenų ar inkstų veiklą. Kepenų pažeidimų požymiai aprašyti šio lapelio 4 skyriuje prie „Nedažno šalutinio poveikio“.
- Nedelsdami pasakykite gydytojui, jei pastebėjote bet kokius **infekcijos simptomus** (pvz., karščiavimą, šaltkrėtį, prakaitavimą). Kai kuriems ŽIV užsikrėtusiems pacientams netrukus po gydymo nuo ŽIV pradžios gali pasireikšti uždegimas dėl anksčiau buvusių infekcijų. Manoma, kad šie simptomai atsiranda dėl pagerėjusio organizmo imuninio atsako, padedančio kovoti su infekcijomis, kurios buvo anksčiau, bet nepasireiškė jokiais akivaizdžiais simptomais.
- Jeigu pastebite bet kokius simptomus, pvz., raumenų silpnumą, silpnumą, prasidedantį nuo plaštakų ir pėdų ir plintantį į liemenį, širdies plakimą, drebulį arba padidėjusį aktyvumą, taip pat nedelsdami kreipkitės į gydytoją. Pradėjus vartoti vaistų ŽIV sukeltai infekcinei ligai gydyti, Jums gali atsirasti ir autoimuninių sutrikimų (tai būklės, kurios pasireiškia imuninei sistemai klaidingai atakuojant sveikus kūno audinius). Autoimuniniai sutrikimai gali pasireikšti praėjus daug mėnesių nuo gydymo pradžios.
- Pasakykite gydytojui, jeigu vartojate bet kokius vaistus ir Jums sakė, kad šie vaistai gali sukelti gyvybei pavojingą nereguliarų širdies plakimą (*torsades de pointes*).

Reakcijos į injekcijas

Kai kuriems žmonėms simptomų po rilmivirino injekcijos suleidimo pasireiškė per kelias minutes. Dauguma simptomų išnyko per kelias minutes po injekcijos. Po injekcijos gali pasireikšti šie simptomai: sunkumas kvėpuoti, pilvo spazmai, išbėrimas, prakaitavimas, burnos tirpimas, nerimo jausmas, šilumos jausmas, svaigimo pojūtis ar jausmas, kad nualpsite (alpimas), kraujo spaudimo pokyčiai ir skausmas (pvz., nugaros ir krūtinės). Jeigu suleidus injekciją Jums pasireiškia šie simptomai, pasakykite sveikatos priežiūros specialistui.

Reguliarių vizitų svarba

Siekiant kontroliuoti ŽIV infekciją ir sustabdyti ligos progresavimą, svarbu **atvykti į suplanuotus vizitus**, kurių metu Jums būtų suleista REKAMBYŠ injekcija. Nepraleiskite nei vieno vizito, nes tai labai svarbu, siekiant, kad gydymas būtų sėkmingas. Jeigu negalite atvykti suplanuoto vizito, kuo greičiau apie tai praneškite gydytojui. Jeigu planuojate nutraukti gydymą, pasitarkite su gydytoju. Jeigu pavėlavote susileisti REKAMBYŠ injekciją arba nutraukėte vaisto vartojimą, Jums reikės vartoti kitą vaistą ŽIV infekcijai gydyti ir taip sumažinti viruso atsparumo gydymui atsiradimo riziką, nes vaisto kiekis, kurio reikia gydant ŽIV infekciją, organizme bus per mažas.

Vaikams

REKAMBYŠ nėra skirtas vartoti jaunesniems kaip 12 metų vaikams ar mažiau kaip 35 kg sveriantiems paaugliams, nes tyrimų su šiais pacientais atlikta nebuvo.

Kiti vaistai ir REKAMBYŠ

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite sveikatos priežiūros specialistui. Kai kurie vaistai, vartojami tuo pačiu metu kaip REKAMBYŠ, gali turėti poveikį REKAMBYŠ kiekiui kraujyje arba REKAMBYŠ gali turėti poveikį kitų vaistų veikimui.

REKAMBYŠ negalima vartoti su kai kuriais kitais vaistais (žr. 2 skyriuje „Nevartokite REKAMBYŠ“).

REKAMBYŠ arba kitų vaistų poveikis gali pasikeisti, jei REKAMBYŠ vartojate kartu su bet kuriuo iš toliau išvardytų vaistų:

- klaritromicinu, eritromicinu (antibiotikais)
- metadonu (narkotinei abstinencijai ir priklausomybei gydyti)

Jeigu vartojate bet kurį iš aukščiau išvardytų vaistų, kreipkitės į gydytoją dėl alternatyvaus gydymo.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Nedelsiant pasakykite gydytojui, jeigu esate nėščia arba planuojate pastoti. Gydytojas apsvarys REKAMBYŠ vartojimo nėštumo metu naudą ir riziką Jums ir Jūsų kūdikiui. Jeigu planuojate susilaukti kūdikio, iš anksto pasitarkite su gydytoju, nes rilmivirinas po paskutiniosios REKAMBYŠ injekcijos gali likti organizme iki 4 metų.

Žindyti nerekomenduojama ŽIV užsikrėtusioms moterims, nes per motinos pieną kūdikis gali užsikrėsti ŽIV.

Jeigu žindote arba svarstote galimybę žindyti, turite kuo greičiau pasitarti su savo gydytoju.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Gydymo REKAMBYŠ metu kai kurie pacientai gali jausti nuovargį, svaigulį ar mieguistumą. Nevairuokite ar nevaldykite mechanizmų, jei Jums pasireiškė bet kuris iš šių šalutinių poveikių.

REKAMBYŠ sudėtyje yra natrio

Šio vaisto 3 ml injekcijoje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

3. Kaip vartoti REKAMBYŠ

Slaugytojas arba gydytojas suleis REKAMBYŠ į sėdmenų raumenis (*injekcija į raumenis arba i.m. injekcija*).

Injekcija Jums bus suleista **arba kartą per mėnesį, arba kartą per 2 mėnesius**, kartu su kitu leidžiamu vaistu, vadinamu kabotegraviru. Gydytojas Jums paaiškins, kaip dažnai leisti šį vaistą.

Pradedant vartoti REKAMBYŠ, kartu su gydytoju galite nuspręsti prieš pirmąją REKAMBYŠ injekciją pradėti gydymą vieną mėnesį vartojant po vieną 25 mg rilmivirino tabletę valgio metu ir po vieną 30 mg kabotegraviro tabletę per dieną. Tai vadinama *įvadininiu gydymu*. Tablečių vartojimas prieš leidžiant REKAMBYŠ ir kabotegraviro injekcijas leis Jūsų gydytojui patikrinti, ar Jums tinka šie vaistai.

Kitu atveju kartu su gydytoju galite nuspręsti iš karto pradėti gydymą vartojant REKAMBYŠ injekcijas.

Jeigu Jums REKAMBYŠ skiriamas kartą per mėnesį, Jūsų gydymas bus toks:

Vaistas	Kada	
	Pirmoji injekcija	Antroji injekcija ir toliau kas mėnesį
Rilmivirinas	viena 900 mg injekcija	600 mg injekcija kas mėnesį
Kabotegraviras	viena 600 mg injekcija	400 mg injekcija kas mėnesį

Jeigu Jums REKAMBYŠ skiriamas kas 2 mėnesius, Jūsų gydymas bus toks:

Vaistas	Kada	
	Pirmoji ir antroji injekcija su mėnesio pertrauka	Trečioji injekcija ir toliau kas du mėnesius
Rilmivirinas	viena 900 mg injekcija	900 mg injekcija kas 2 mėnesius

Kabotegraviras	viena 600 mg injekcija	600 mg injekcija kas 2 mėnesius
----------------	------------------------	---------------------------------

Jeigu praleidote REKAMBYs injekciją

Svarbu, kad reguliariai atvyktumėte į suplanuotus vizitus, kurių metu Jums būtų suleista injekcija. Jeigu praleidote vizitą, nedelsiant kreipkitės į gydytoją ir susitarkite dėl kito vizito.

Pasitarkite su gydytoju, jeigu manote, kad negalėsite atvykti įprastu metu susileisti REKAMBYs injekcijos. Gydytojas gali rekomenduoti vietoj REKAMBYs injekcijos vartoti tabletes iki tol, kol vėl galėsite susileisti REKAMBYs injekciją.

Ką daryti pavartojus per didelę REKAMBYs dozę?

Injekciją Jums suleis gydytojas arba slaugytojas, todėl mažai tikėtina, kad Jums bus suleista per didelė vaisto dozė. Jeigu nerimaujate, pasakykite gydytojui arba slaugytojui.

Nenutraukite REKAMBYs vartojimo nepasitarę su gydytoju.

Vartokite REKAMBYs tiek laiko, kiek rekomendavo gydytojas. Nenutraukite vartojimo, nebent taip patarė gydytojas.

Nutraukus gydymą mažas rīlpivirino (veiklosios REKAMBYs medžiagos) kiekis gali išlikti organizme iki 4 metų. Tačiau po paskutiniosios REKAMBYs injekcijos organizme likęs mažas rīlpivirino kiekis nebus pakankamas kovoti su virusu ir šis gali tapti atsparus gydymui. Siekiant kontroliuoti ŽIV-1 infekciją ir išvengti viruso atsparumo gydymui atsiradimo, kitą gydymą nuo ŽIV turite pradėti tuo metu, kai buvo suplanuota kita REKAMBYs injekcija.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Toliau yra pateikiamas šalutinių poveikių, apie kuriuos buvo pranešta vartojant REKAMBYs kartu su kabotegraviro injekcija, sąrašas.

Labai dažni šalutinio poveikio reiškiniai (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):

- galvos skausmas;
- injekcijos vietos reakcijos – dažniausiai jos buvo nesunkios ar vidutinio sunkumo ir laikui bėgant pasireiškėdavo rečiau. Simptomai gali būti šie: skausmas ir diskomfortas, sukietėjimas ar gumbas;
- karščio pojūtis / karščiavimas (*pireksija*), kuris gali pasireikšti per vieną savaitę po injekcijų suleidimo.

Dažni šalutinio poveikio reiškiniai (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):

- depresija;
- nerimas;
- nenormalūs sapnai;
- sunkumas užmigti (*nemiga*);
- galvos svaigimas;
- negerumas (*pykinimas*);
- vėmimas;
- skrandžio skausmas (*pilvo skausmas*);
- dujų kaupimasis;
- viduriavimas;
- išbėrimas;
- raumenų skausmas (*mialgija*);
- nuovargis;
- silpnumo jausmas (*astenija*);

- bendras negerumas (*negalavimas*);
- svorio augimas;
- injekcijos vietos reakcijos – dažniausiai jos buvo nesunkios ar vidutinio sunkumo ir laikui bėgant pasireikšdavo rečiau. Simptomai gali būti šie: paraudimas, niežėjimas, patinimas, šiluma arba kraujosruvos (įskaitant spalvos pokyčius ar kraujo susikaupimą po oda).

Nedažni šalutinio poveikio reiškiniai (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų):

- mieguistumas;
- injekcijos metu ar po injekcijos pasireiškiantis galvos svaigimas, galintis sukelti alpimą;
- kepenų pažeida (požymiai gali apimti odos ir akių baltymų pageltimą, apetito praradimą, niežėjimą, pilvo skausmingumą, šviesios spalvos išmatas arba neįprastai tamsų šlapimą);
- kepenų veiklą rodančių kraujo tyrimų pokyčiai (padidėjęs *transaminazių* aktyvumas);
- padidėjęs *bilirubino* (medžiagos, kurią gamina kepenys) kiekis kraujyje;
- injekcijos vietos reakcijos – dažniausiai jos buvo nesunkios ar vidutinio sunkumo ir laikui bėgant pasireikšdavo rečiau. Simptomai gali būti šie: tirpimas, nedidelis kraujavimas, abscesas (pūlių sanakaupa) arba celiulitas (karštis, patinimas ar paraudimas).

Kiti šalutiniai poveikiai:

- stiprus pilvo skausmas, sukeltas kasos uždegimo (*pankreatitas*).

Toliau išvardyti šalutiniai poveikiai, kurie gali pasireikšti vartojant rilpivirino tabletes, taip pat gali pasireikšti ir po REKAMBYS injekcijos:

Labai dažni šalutinio poveikio reiškiniai (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):

- padidėjęs cholesterolio kiekis ir (arba) kasos amilazės aktyvumas kraujyje.

Dažni šalutinio poveikio reiškiniai (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):

- sumažėjęs apetitas;
- miego sutrikimai;
- prislėgta nuotaika;
- diskomforto pojūtis pilve;
- burnos sausmė;
- mažas baltųjų kraujo ląstelių ir (arba) trombocitų skaičius, sumažėjęs hemoglobino kiekis kraujyje, padidėjęs trigliceridų kiekis ir (arba) lipazės aktyvumas kraujyje.

Nedažni šalutinio poveikio reiškiniai (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų):

- uždegimo ar infekcijos požymiai ar simptomai, pvz., karščiavimas, šaltkrėtis, prakaitavimas (*imuniteto reaktyvacijos sindromas, daugiau informacijos žr. 2 skyriuje*).

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi **V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema**. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti REKAMBYS

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant dėžutės po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C). Negalima užšaldyti.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

REKAMBYS sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra rilpivirinas. Kiekviename 3 ml flakone yra 900 mg rilpivirino.
- Pagalbinės medžiagos yra poloksameras 338, citrinų rūgštis monohidratas (E330), gliukozė monohidratas, natrio-divandenilio fosfatas monohidratas, natrio hidroksidas (E524) (pH reguliuoti ir izotoniškumui užtikrinti) ir injekcinis vanduo.

REKAMBYS išvaizda ir kiekis pakuotėje

Pailginto atpalaidavimo injekcinė suspensija. REKAMBYS yra tiekiamas stikliniame flakone. Pakuotėje taip pat yra 1 švirkštas, 1 flakono adapteris ir 1 injekcinė adata.

Registruotojas

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

Gamintojas

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgija

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

AM MANGION LTD
Tel: +356 2397 6000

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ
Τηλ: +357 22 207 700

Latvija

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<https://www.ema.europa.eu/>.

Toliau pateikta informacija skirta tik sveikatos priežiūros specialistams.

REKAMBYS 3 ml injekcijos vartojimo instrukcija:

Santrauka

Visą dozę sudaro dvi injekcijos:

3 ml kabotegraviro ir 3 ml rilpivirino.

Kabotegraviras ir rilpivirinas yra suspensijos, kurių nereikia skiesti ar ruošti. Abiejų vaistinių preparatų paruošimo etapai yra tokie patys. Siekiant išvengti nuotėkio ruošiant injekcinę suspensiją reikia atidžiai laikytis šių instrukcijų.

Kabotegraviras ir rilpivirinas yra leidžiami tik į raumenis. Abi injekcijas reikia suleisti į skirtingas sėdmens sritis.

Pastaba: rekomenduojama leisti į viršutinį išorinį sėdmens raumens kvadratą. **Injekcijų suleidimo seka nėra svarbi.**



Laikymo informacija

- Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C).

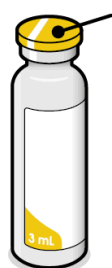
Negalima užšaldyti.

Pakuotės turinys

- 1 flakonas rilpivirino
- 1 flakono adapteris
- 1 švirkštas
- 1 injekcinė adata (23 dydžio, 1½ colio)

Įvertinkite paciento kūno sudėjimą ir remdamiesi medicinos žiniomis, nuspręskite, kokio ilgio injekcinę adatą pasirinkti.

Rilpivirino flakonas



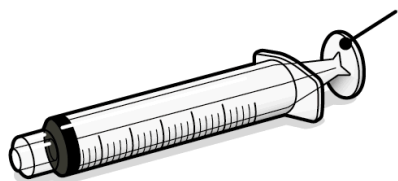
Flakono dangtelis (po dangteliu yra guminis kamštis)

Flakono adapteris



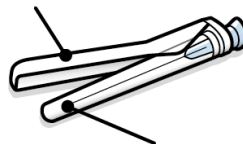
Švirkštas

Stūmoklis



Injekcinė adata

Adatos apsauga



Adatos dangtelis

Jums taip pat reikės

- Nesterilių pirštinių
- 2 alkoholiu suvilgytų tamponų
- 2 medvilninių tvarsčių
- Aštrioms atliekoms laikyti tinkamo konteinerio

+ 1 kabotegravio 3 ml pakuotės

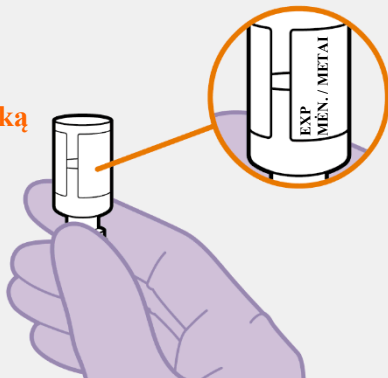


Prieš pradėdami injekciją, įsitikinkite, kad kabotegravio pakuotė yra šalia.

Pasiruošimas

1. Apžiūrėkite flakoną

Patikrinkite
vaistinio
preparato
tinkamumo laiką



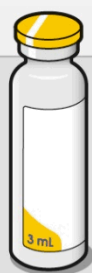
- Patikrinkite, ar nepraėjęs tinkamumo laikas.
- Nedelsiant apžiūrėkite flakoną. Jeigu matote pašalinių dalelių, vaistinio preparato nevartokite.

- Jeigu tinkamumo laikas pasibaigęs, vartoti **negalima**.

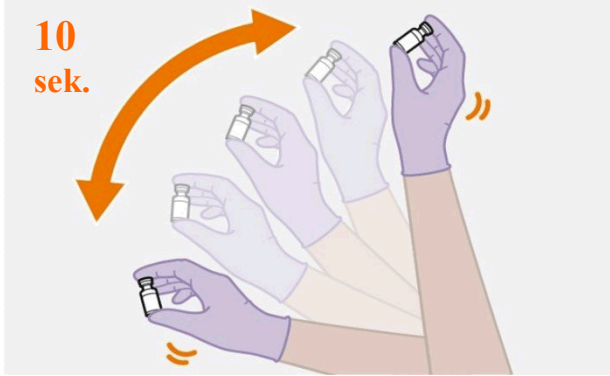
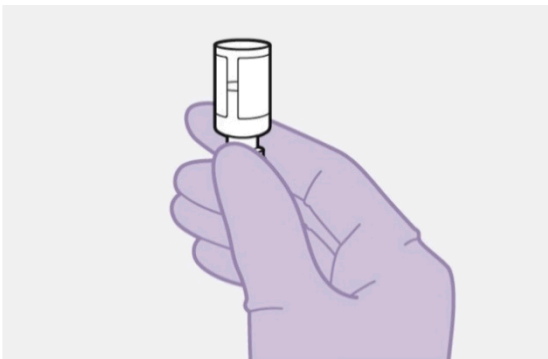
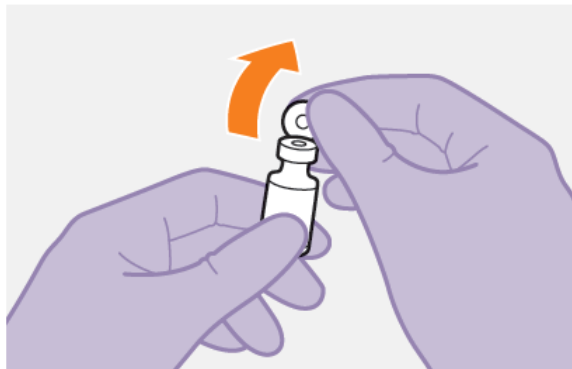
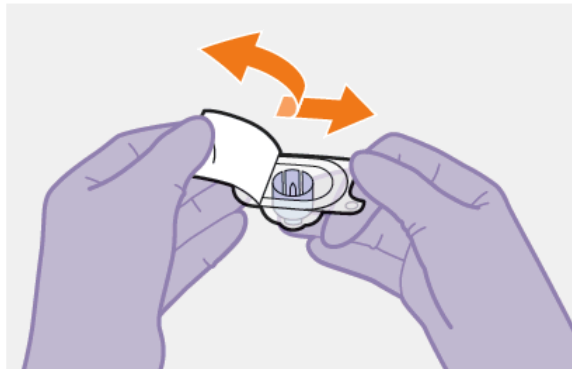
2. Palaukite 15 minučių

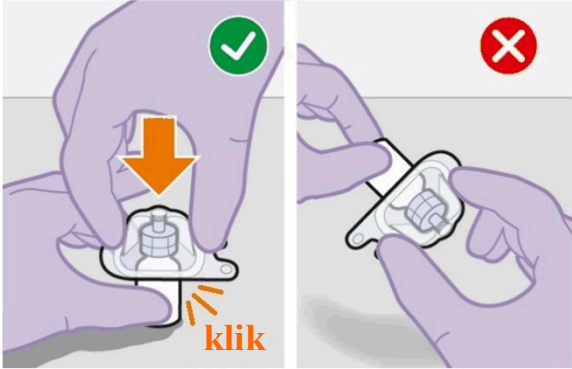
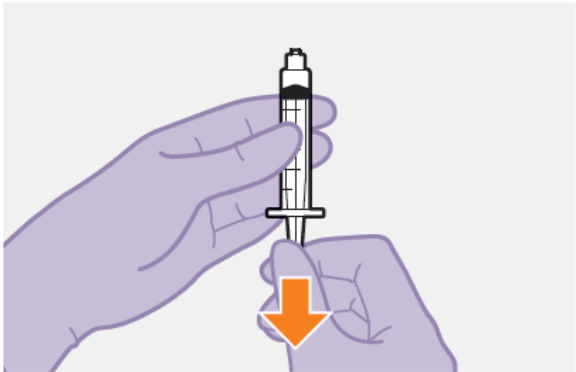
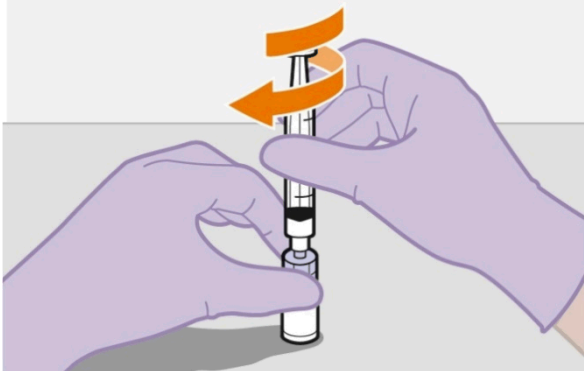


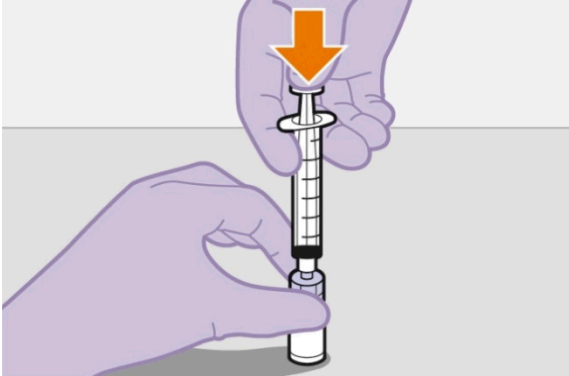
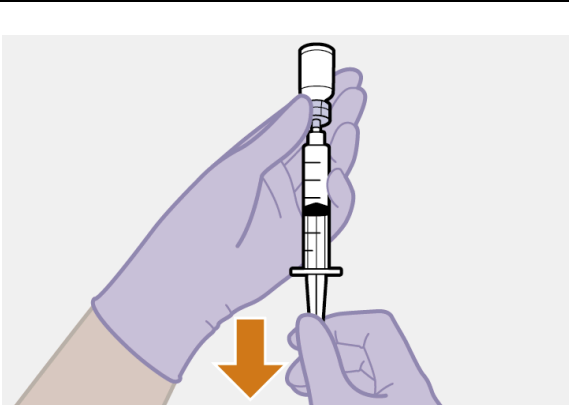
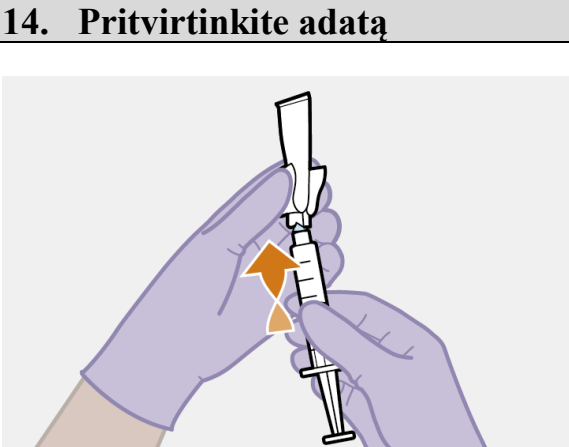
Palaukite 15 minučių



- Prieš leisdami injekciją, palaukite bent 15 minučių, kad vaistinis preparatas sušiltų iki kambario temperatūros.

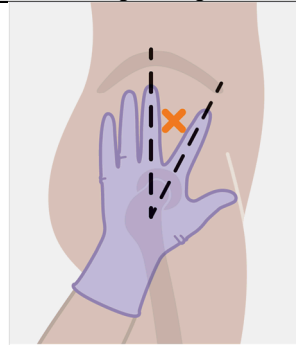
3. Stipriai supurtykite	
	Tvirtai laikykite flakoną ir stipriai purtykite 10 sekundžių, kaip parodyta.
4. Apžiūrėkite suspensiją	
	- Apverskite flakoną ir apžiūrėkite suspensiją. Ji turi būti vienalytė. Jeigu suspensija nėra vienalytė, vėl papurtykite flakoną. - Normalu matyti mažus oro burbuliukus. Pastaba: flakonų paruošimo eilė nesvarbi.
5. Nuimkite flakono dangtelį	
	- Nuimkite dangtelį nuo flakono. - Nuvalykite guminį kamštį alkoholiu suvilgytu tamponu. Pastaba: Niekuo neprilieskite nuvalyto guminio kamščio.
6. Nuplėškite popierinį dangtelį nuo flakono adapterio	
	Nuplėškite popierinį dangtelį nuo flakono adapterio pakuotės. Pastaba: neišimkite adapterio iš pakuotės iki kito žingsnio. Apvertus pakuotę adapteris neiškris.

7. Prijunkite flakono adapterį	
	• Padėkite flakoną ant lygaus paviršiaus. • Spausdami uždėkite flakono adapterį tiesiai ant flakono, kaip parodyta. • Flakono adapteris turi tvirtai užsifikuoti.
8. Nuimkite pakuotę	
	• Nuo flakono nuimkite adapterio pakuotę, kaip parodyta.
9. Švirkšto paruošimas	
	• Iš pakuotės išimkite švirkštą. • Į švirkštą įtraukite 1 ml oro. Tai vėliau palengvins skysčio pritraukimą.
10. Pritvirtinkite švirkštą	
	• Tvirtai laikykite flakono adapterį ir flakoną, kaip parodyta. • Tvirtai užsukite švirkštą ant flakono adapterio.

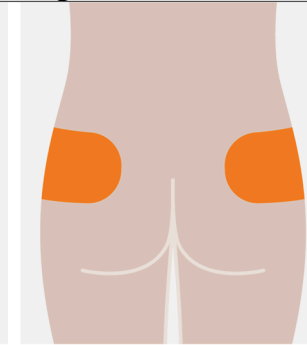
11. Sustumkite stūmoklį	
	Sustumkite stūmoklį iki galo, kad į flakoną patektų oras.
12. Lėtai ištraukite vaistinio preparato dozę	
	Apverskite švirkštą ir flakoną ir lėtai ištraukite kiek galima daugiau skysčio į švirkštą. Skysčio gali būti daugiau nei reikalinga vaistinio preparato dozė. Pastaba: siekiant išvengti nuotėkio, laikykite švirkštą tiesiai.
13. Atsukite švirkštą	
	- Siekiant išvengti nuotėkio, laikykite švirkštą tiesiai, kaip parodyta. Jausti nedidelį pasipriešinimą yra normalu. - Atsukite švirkštą nuo flakono adapterio, laikydami flakono adapterį taip, kaip parodyta. Pastaba: apžiūrėkite, ar suspensija atrodo vienalytė ir balta.
14. Pritvirtinkite adatą	
	- Atplėškite adatos pakuotę taip, kad pasimatytų adatos pagrindas. - Laikydami švirkštą tiesiai, tvirtai prisukite švirkštą ant adatos. - Išimkite iš pakuotės adatą.

Injekcija

15. Injekcijos vietos paruošimas



Vidurinis sėdmens raumuo



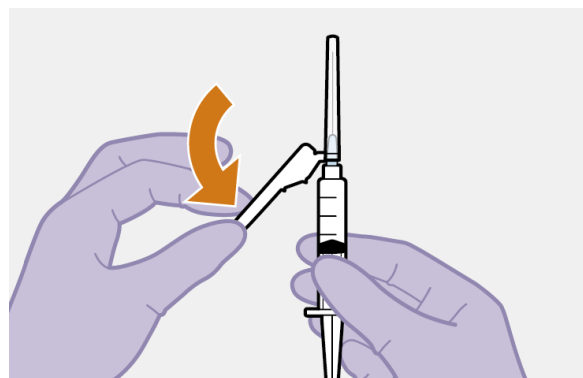
Didysis sėdmens raumuo

Injekcijos turi būti leidžiamos į sėdmens sritis. Injekcijai suleisti pasirinkite iš toliau nurodytų vietų:

- Vidurinis sėdmens raumuo (rekomenduojama)
- Didysis sėdmens raumuo (viršutinis išorinis kvadratas)

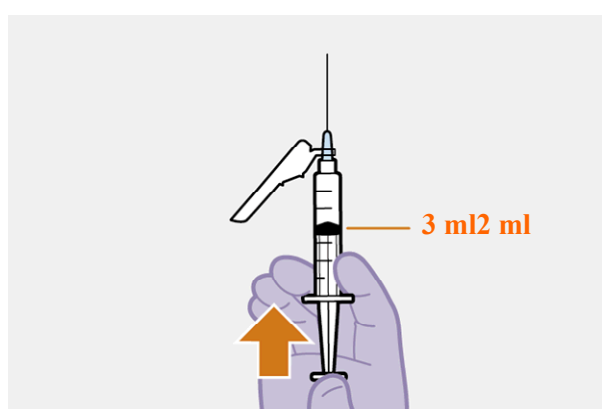
Pastaba: leisti tik į sėdmens raumenis. **Negalima** leisti į veną.

16. Nuimkite dangtelį



- Nuo adatos atlenkite adatos apsaugą.
- Nuo injekcinės adatos nuimkite adatos dangtelį.

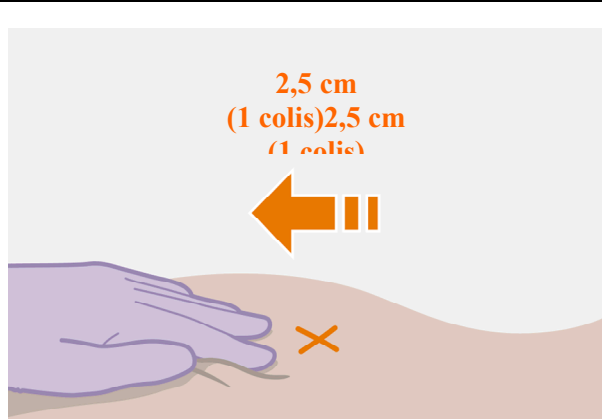
17. Pašalinkite skysčio perteklių



- Laikykite švirkštą adatą nukreipę į viršų. Spauskite stūmokliu iki 3 ml dozės, kad pašalintumėte skysčio perteklių ir oro burbuliukus.

Pastaba: injekcijos vietą nuvalykite alkoholiu suvilgytu tamponu. Prieš tęsdami, leiskite odai nudžiūti.

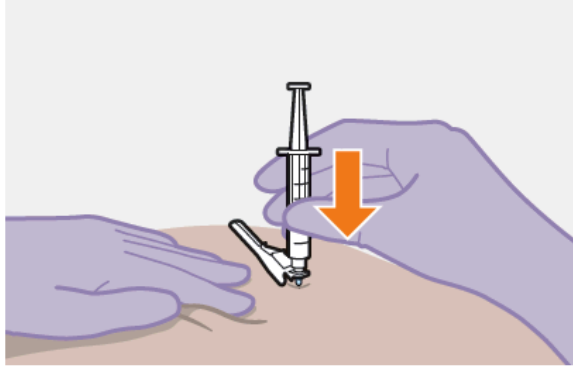
18. Ištempkite odą



Siekdami sumažinti vaistinio preparato nutekėjimą iš injekcijos vietos, taikykite injekcijos z metodu techniką.

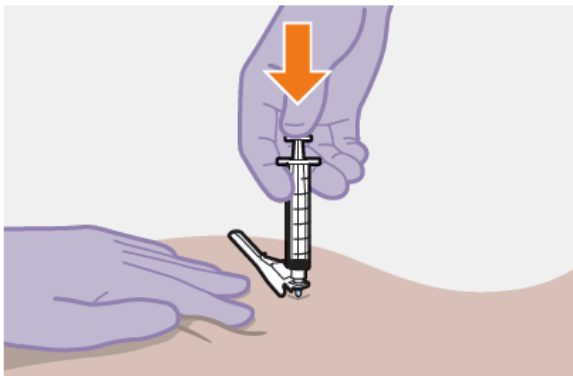
- Tvirtai patraukite injekcijos vietą dengiančią odą, kad pasislinktų maždaug 2,5 cm (1 colį).
- Laikykite tokioje padėtyje ir atlikite injekciją.

19. Įdurkite adatą



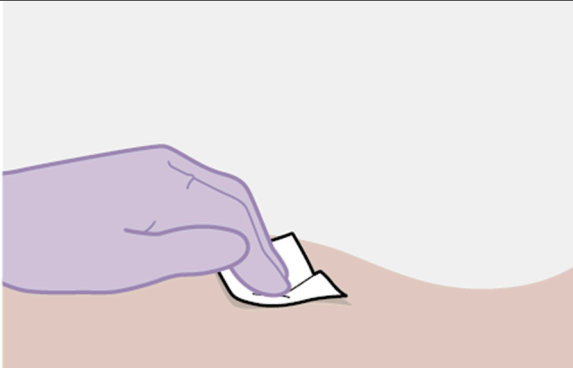
- Įdurkite adatą iki galo arba pakankamai giliai, kad pasiektumėte raumenį.

20. Suleiskite dozę



- Vis dar laikydami ištemptą odą lėtai stumkite stūmoklį iki galo.
- Įsitikinkite, kad švirkštas yra tuščias.
- Ištraukite adatą ir iškart paleiskite ištemptą odą.

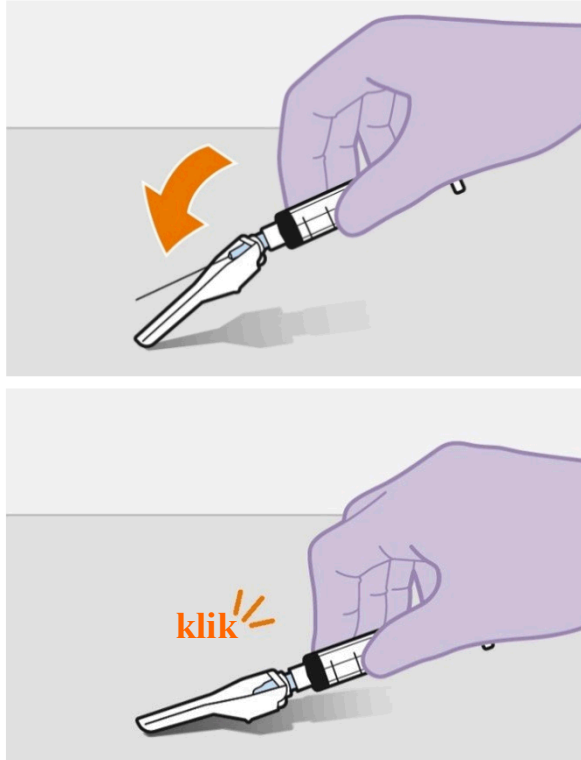
21. Apžiūrėkite injekcijos vietą



- Marlės gabalėliu prispauskite injekcijos vietą.
- Jeigu pradeda kraujuoti, galite panaudoti nedidelį tvarstį.

■ Nemasažuokite.

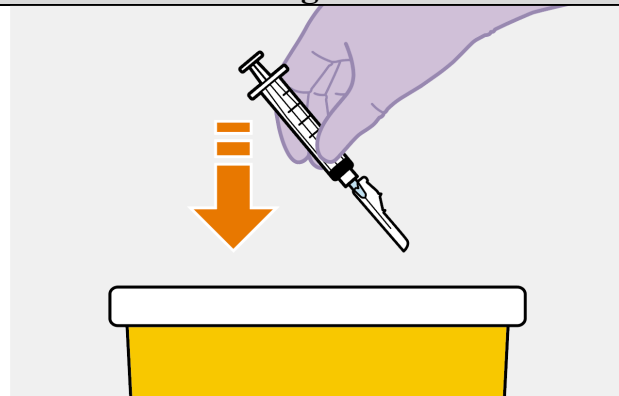
22. Uždėkite adatos apsaugą



- Uždėkite adatos apsaugą ant adatos.
- Švelniai spauskite, naudodami kietą paviršių, kad adatos apsauga užsifikuotų.
- Kai adatos apsauga užsifikuos, pasigirs kliktelėjimas.

Po injekcijos

23. Išmeskite saugiai



- Panaudotas adatas, švirkštus, flakonus ir flakonų adapterius išmeskite vadovaujantis vietiniais sveikatos ir saugumo reikalavimais.

2-ajam vaistiniam preparatui suleisti pakartokite visus žingsnius



**2-ajam
vaistiniam
preparatui
suleisti
pakartokite visus
žingsnius**

Jeigu dar nesuleidote kabotegraviro, vadovaukitės specialiomis šio vaistinio preparato vartojimo ir injekcijos leidimo instrukcijomis.

Klausimai ir atsakymai

1. Kaip ilgai vaistinį preparatą galima laikyti ne šaldytuve?

Geriausia vaistinį preparatą suleisti, kai tik jis sušyla iki kambario temperatūros. Tačiau flakonas gali būti paliktas dėžutėje kambario temperatūroje (aukščiausia laikymo temperatūra 25 °C) iki 6 valandų; flakono negalima dėti atgal į šaldytuvą. Jeigu vaistinis preparatas per 6 valandas nesuvaldomas, flakoną reikia išmesti.

2. Kaip ilgai vaistinis preparatas gali būti laikomas švirkšte?

Geriausia vaistinį preparatą (kambario temperatūros) leisti kuo greičiau, kai tik vaistinis preparatas įtraukiamas į švirkštą. Tačiau vaistinis preparatas prieš injekciją gali būti paliktas švirkšte iki 2 val. Praėjus 2 val. vaistinį preparatą, švirkštą ir adatą reikia išmesti.

3. Kodėl į flakoną reikia įleisti oro?

Į flakoną įleidus 1 ml oro bus lengviau į švirkštą įtraukti vaistinio preparato dozę. Be oro šiek tiek skysčio gali netyčia nutekėti atgal į flakoną ir švirkšte gali likti mažesnė nei reikalinga vaistinio preparato dozė.

4. Ar yra svarbi vaistinių preparatų suleidimo seka?

Ne, seka nėra svarbi.

5. Ar yra saugu greičiau sušildti flakoną iki kambario temperatūros?

Geriausia flakonui leisti natūraliai sušilti iki kambario temperatūros. Tačiau, norėdami sutrumpinti sušilimo laiką, galite pašildyti rankose, bet įsitikinkite, kad flakonas nesusiltų daugiau kaip iki 25 °C temperatūros.

Nenaudokite jokių kitų šildymo būdų.

6. Kodėl rekomenduojama leisti į vidurinį sėdmens raumenį?

Rekomenduojama leisti į vidurinį sėdmens raumenį, nes jis yra atokiau nuo pagrindinių nervų ir kraujagyslių. Sveikatos priežiūros specialistas gali rinktis atlikti injekciją ir į didįjį sėdmens raumenį. Injekcijos negalima leisti į jokią kitą vietą.