

## **ANEXO I**

### **RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO**

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8.

## 1. NOME DO MEDICAMENTO

REKAMBYS 600 mg suspensão injetável de libertação prolongada  
REKAMBYS 900 mg suspensão injetável de libertação prolongada

## 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

### Frasco para injetáveis de 2 ml

Cada frasco para injetáveis contém 600 mg de rilpivirina

### Frasco para injetáveis de 3 ml

Cada frasco para injetáveis contém 900 mg de rilpivirina

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

## 3. FORMA FARMACÊUTICA

Suspensão injetável de libertação prolongada  
Suspensão branca a esbranquiçada.

## 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

### 4.1 Indicações terapêuticas

REKAMBYS é indicado, em combinação com cabotegravir injetável, para o tratamento da infeção pelo vírus da imunodeficiência humana tipo 1 (VIH-1) em adultos e adolescentes (com idade igual ou superior a 12 anos e peso igual ou superior a 35 kg) virologicamente suprimidos (ARN VIH-1 < 50 cópias/ml) num regime antirretroviral estável sem evidência presente ou passada de resistência viral a, e sem falência virológica prévia com agentes das classes de análogos não nucleósidos inibidores da transcriptase reversa (NNRTI) e inibidores da integrase (INI) (ver secções 4.2, 4.4 e 5.1).

### 4.2 Posologia e modo de administração

A terapêutica deve ser prescrita por um médico com experiência no tratamento da infeção por VIH. Cada injeção deve ser administrada por um profissional de saúde.

**Antes de iniciar REKAMBYS, o profissional de saúde deve selecionar cuidadosamente doentes que concordem com o esquema de injeções necessário e aconselhar os doentes relativamente à importância da adesão às visitas de administração agendadas, para ajudar a manter a supressão viral e reduzir o risco de recaída viral e possível desenvolvimento de resistência associada a doses omitidas.**

**Após a descontinuação de REKAMBYS em combinação com cabotegravir injetável, é essencial adotar um regime antirretroviral alternativo, completamente supressor, até um mês após a última injeção de REKAMBYS quando administrado mensalmente, ou dois meses após a última injeção de REKAMBYS quando administrado a cada 2 meses (ver secção 4.4).**

Deve ser consultada a informação de prescrição para cabotegravir injetável para a dosagem recomendada.

## Posologia

REKAMBYs pode ser iniciado com introdução oral ou sem introdução oral (diretamente para injetável).

O profissional de saúde e o doente podem decidir utilizar comprimidos de rilpivirina como introdução oral antes do início de REKAMBYs injetável para avaliar a tolerabilidade (ver Tabela 1) ou prosseguir diretamente para o tratamento com REKAMBYs (ver Tabelas 2 e 3, para recomendações posológicas mensais e a cada 2 meses, respetivamente).

*Adultos e adolescentes (com idade igual ou superior a 12 anos e peso igual ou superior a 35 kg)*

### *Introdução oral*

Quando utilizado para introdução oral, antes do início do tratamento com REKAMBYs, devem ser tomados comprimidos orais de rilpivirina, em conjunto com comprimidos orais de cabotegravir, durante aproximadamente 1 mês (pelo menos 28 dias) para avaliar a tolerabilidade à rilpivirina e ao cabotegravir. Deve ser tomado com a refeição um comprimido de 25 mg de rilpivirina e um comprimido de 30 mg de cabotegravir, uma vez por dia (ver Tabela 1).

**Tabela 1 Regime Posológico de Introdução Oral**

|                | <b>Introdução Oral</b>                                                             |
|----------------|------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Fármaco</b> | <b>Durante um mês (pelo menos 28 dias), seguido da Injeção Inicial<sup>a</sup></b> |
| Rilpivirina    | 25 mg uma vez por dia com uma refeição                                             |
| Cabotegravir   | 30 mg uma vez por dia                                                              |

<sup>a</sup> ver Tabela 2 para regime posológico injetável mensal e Tabela 3 para regime posológico injetável a cada 2 meses.

### Administração mensal

#### *Injeção inicial (900 mg correspondentes a 3 ml)*

No último dia da terapêutica antirretroviral atual ou da introdução oral, a dose injetável inicial recomendada de rilpivirina é uma injeção intramuscular única de 900 mg.

#### *Injeção de continuação (600 mg correspondentes a 2 ml)*

Após a injeção inicial, a dose injetável de continuação recomendada de rilpivirina é uma injeção intramuscular única mensal de 600 mg. As injeções podem ser dadas aos doentes até 7 dias antes ou depois da data agendada para a administração mensal.

**Tabela 2 Regime posológico de injeção intramuscular mensal recomendado**

| <b>Medicamento</b> | <b>Injeção inicial</b>                                                                               | <b>Injeções de continuação</b>                                       |
|--------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------|
|                    | <b>Iniciar a injeção no último dia do tratamento atual com TAR ou introdução oral (se utilizado)</b> | <b>Um mês após a injeção inicial e mensalmente a partir da mesma</b> |
| Rilpivirina        | 900 mg                                                                                               | 600 mg                                                               |
| Cabotegravir       | 600 mg                                                                                               | 400 mg                                                               |

### Administração a cada 2 meses

#### *Injeções iniciais – separadas por 1 mês (900 mg correspondente a 3 ml)*

No último dia da terapêutica antirretroviral atual ou da introdução oral, a dose injetável inicial recomendada de rilpivirina é uma injeção intramuscular única de 900 mg.

Um mês depois, deve ser administrada uma segunda injeção intramuscular de 900 mg. Pode ser dada aos doentes uma segunda injeção de 900 mg até 7 dias antes ou depois da data de administração agendada.

*Injeções de continuação – separadas por 2 meses (900 mg correspondentes a 3 ml)*

Após as injeções iniciais, a dose injetável de continuação recomendada de rilpivirina é uma injeção intramuscular única de 900 mg administrada a cada 2 meses. Podem ser dadas aos doentes injeções até 7 dias antes ou depois da data agendada para a administração a cada 2 meses.

**Tabela 3 Regime posológico de injeção intramuscular a cada 2 meses recomendado**

| Medicamento  | Injeções iniciais                                                                                                                                                | Injeções de continuação                                                     |
|--------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|
|              | Iniciar a injeção no último dia do tratamento atual com TAR ou introdução oral (se utilizado). Um mês depois, deve ser administrada uma segunda injeção inicial. | Dois meses após a última injeção inicial e a cada 2 meses a partir da mesma |
| Rilpivirina  | 900 mg                                                                                                                                                           | 900 mg                                                                      |
| Cabotegravir | 600 mg                                                                                                                                                           | 600 mg                                                                      |

*Recomendações posológicas ao mudar de injeções mensais para injeções a cada 2 meses*

Doentes a mudar de um regime de injeção de continuação mensal para um regime de injeção de continuação a cada 2 meses devem receber uma injeção intramuscular única de 900 mg de REKAMBYS um mês após a última dose injetável de continuação de 600 mg de REKAMBYS e de seguida 900 mg a cada 2 meses a partir daí.

*Recomendações posológicas ao mudar de injeções a cada 2 meses para injeções mensais*

Doentes a mudar de um regime de injeção de continuação a cada 2 meses para um regime de injeção mensal devem receber uma injeção intramuscular única de 600 mg de REKAMBYS dois meses após a última dose injetável de continuação de 900 mg de REKAMBYS e de seguida 600 mg por mês a partir daí.

*Doses omitidas*

Doentes que não compareçam a uma visita de injeção devem ser reavaliados clinicamente para assegurar que é apropriado retomar a terapêutica. Ver Tabelas 4 e 5 para recomendações posológicas após uma injeção omitida.

*Injeção com administração mensal omitida (Administração Oral para Substituir até 2 Injeções Mensais Consecutivas)*

Se um doente planeia faltar a uma injeção agendada por mais de 7 dias, pode ser usada terapêutica oral diária (um comprimido de rilpivirina [25 mg] e um comprimido de cabotegravir [30 mg]) para substituir até 2 visitas de injeção mensais consecutivas. Estão disponíveis dados limitados relativos à transição oral com outra terapêutica antirretroviral (TAR) completamente supressora (essencialmente regime baseado em INI), ver secção 5.1.

A primeira dose da terapêutica oral deve ser tomada 1 mês ( $\pm$  7 dias) após as últimas doses injetáveis de REKAMBYS e cabotegravir. Deve ser retomada a administração injetável no dia em que é completada a administração oral, como recomendado na Tabela 4.

No caso de ser necessário cobrir mais de dois meses, isto é, faltar a mais que duas injeções mensais, deve ser iniciado um regime oral alternativo um mês ( $\pm$  7 dias) após a última injeção de REKAMBYS.

**Tabela 4 Recomendações posológicas de REKAMBYS após injeções omitidas ou terapêutica oral para doentes a receber injeções mensais**

| Tempo desde a última injeção      | Recomendação                                                                                             |
|-----------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b><math>\leq</math> 2 meses:</b> | Continuar com o esquema de injeções mensais de 600 mg assim que possível.                                |
| <b><math>&gt;</math> 2 meses:</b> | Reiniciar o doente na dose de 900 mg e de seguida continuar com o esquema de injeções mensais de 600 mg. |

### Injeção a cada 2 meses omitida (administração oral para substituir 1 injeção a cada 2 meses)

Se um doente planeia faltar a uma injeção agendada por mais de 7 dias, pode ser usada terapêutica oral diária (um comprimido de rilpivirina [25 mg] e um comprimido de cabotegravir [30 mg]) para substituir uma visita de injeção “a cada 2 meses”. Estão disponíveis dados limitados relativos à transição oral com outra TAR completamente supressora (essencialmente regime baseado em INI), ver secção 5.1.

A primeira dose da terapêutica oral deve ser tomada aproximadamente dois meses ( $\pm 7$  dias) após as últimas doses injetáveis de REKAMBYS e cabotegravir. Deve ser retomada a administração injetável no dia em que é completada a administração oral, como recomendado na Tabela 5.

No caso de ser necessário cobrir mais de dois meses, isto é, faltar a mais do que uma injeção “a cada 2 meses”, deve ser iniciado um regime oral alternativo dois meses ( $\pm 7$  dias) após a última injeção de REKAMBYS.

**Tabela 5** Recomendações posológicas de REKAMBYS após injeções omitidas ou terapêutica oral para doentes a receber injeções a cada 2 meses

| Visita de Injeção Omitida | Tempo desde a última injeção | Recomendação (todos as injeções são de 3 ml)                                                                                                                           |
|---------------------------|------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Injeção 2                 | $\leq 2$ meses               | Continuar com a injeção de 900 mg assim que possível e continuar com esquema de injeções a cada 2 meses.                                                               |
|                           | $> 2$ meses                  | Reiniciar o doente na dose de 900 mg, seguida de uma segunda injeção inicial de 900 mg um mês depois. De seguida, prosseguir com o esquema de injeções a cada 2 meses. |
| Injeção 3 ou subsequentes | $\leq 3$ meses               | Continuar com a injeção de 900 mg assim que possível e continuar com esquema de injeções a cada 2 meses.                                                               |
|                           | $> 3$ meses                  | Reiniciar o doente na dose de 900 mg, seguida de uma segunda injeção inicial de 900 mg um mês depois. De seguida, prosseguir com o esquema de injeções a cada 2 meses. |

### Populações especiais

#### *Idosos*

A informação relativa ao uso de REKAMBYS em doentes  $> 65$  anos de idade é limitada. Não é necessário qualquer ajuste posológico de REKAMBYS em doentes idosos (ver secções 5.1 e 5.2).

#### *Compromisso renal*

Não é necessário qualquer ajuste posológico em doentes com compromisso renal ligeiro a moderado. Em doentes com compromisso renal grave ou doença renal em estado terminal, a combinação de REKAMBYS com um inibidor potente da CYP3A deve ser usado apenas se o benefício for superior ao risco. Não foram incluídos doentes com uma depuração da creatinina estimada  $< 50$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> nos estudos de Fase 3. Não estão disponíveis dados relativos a doentes a receber diálise, ainda que não sejam expectáveis diferenças na farmacocinética nesta população (ver secção 5.2).

#### *Compromisso hepático*

Não é necessário qualquer ajuste posológico em doentes com compromisso hepático ligeiro a moderado (classificação Child-Pugh A ou B), mas é aconselhada precaução em doentes com compromisso hepático moderado. Não estão disponíveis dados relativos a doentes com compromisso hepático grave (classificação Child-Pugh C); assim, REKAMBYS não é recomendado nestes doentes (ver secção 5.2).

#### *População pediátrica*

A segurança e eficácia de REKAMBYS em crianças com idade inferior a 12 anos e adolescentes com peso inferior a 35 kg não foram ainda estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

## Modo de administração

Para via intramuscular.

Devem ser tomadas precauções para evitar a injeção inadvertida de REKAMBYs num vaso sanguíneo. A suspensão deve ser injetada lentamente (ver secção 4.4).

Antes da administração, o frasco para injetáveis de REKAMBYs deve ser colocado à temperatura ambiente.

REKAMBYs deve ser administrado por um profissional de saúde. Para instruções relativas à administração, ver “Instruções de Utilização” no folheto informativo. Estas instruções devem ser seguidas cuidadosamente ao preparar a suspensão injetável para evitar derrame.

REKAMBYs deve ser sempre administrado concomitantemente com uma injeção de cabotegravir. As injeções de REKAMBYs e de cabotegravir devem ser administradas em locais de injeção glútea diferentes durante a mesma visita. A ordem das injeções não é importante.

Ao administrar REKAMBYs, o profissional de saúde deve ter em consideração o índice de massa corporal (IMC) do doente para assegurar que o comprimento da agulha é suficiente para atingir o músculo glúteo. A embalagem contém 1 agulha para injeção (ver secção 6.5).

O frasco para injetáveis deve ser segurado firmemente e agitado vigorosamente durante 10 segundos completos. O frasco para injetáveis deve ser invertido e a ressuspensão deve ser verificada. Deve apresentar-se uniforme. Se a suspensão não estiver uniforme, o frasco para injetáveis deve ser agitado novamente. É normal observar pequenas bolhas de ar.

As injeções têm de ser administradas nas regiões ventroglútea (recomendada) ou dorsoglútea.

### **4.3 Contraindicações**

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

REKAMBYs não pode ser administrado concomitante com os seguintes medicamentos, uma vez que podem ocorrer reduções significativas das concentrações plasmáticas de rilpivirina (devido à indução da enzima CYP3A), o que pode resultar na perda do efeito terapêutico de REKAMBYs (ver secção 4.5):

- os anticonvulsivantes carbamazepina, oxcarbazepina, fenobarbital, fenitoína
- os antimicobacterianos rifabutina, rifampicina, rifapentina
- o glucocorticoide sistémico dexametasona, exceto como tratamento de dose única
- hipericão (*Hypericum perforatum*).

### **4.4 Advertências e precauções especiais de utilização**

#### **Risco de resistência após descontinuação do tratamento**

**Para minimizar o risco de desenvolver resistência viral, é essencial adotar um regime antirretroviral alternativo, completamente supressor, o mais tardar um mês após a última injeção de REKAMBYs quando administrado mensalmente, ou dois meses após a última injeção de REKAMBYs a cada 2 meses.**

Se se suspeitar de falência virológica, deve ser adotado um regime alternativo assim que possível.

### Propriedades da rilpivirina injetável de longa ação

Concentrações residuais de rilpivirina podem permanecer na circulação sistêmica dos doentes por períodos prolongados (até 4 anos em alguns doentes) e devem ser consideradas aquando da descontinuação de REKAMBYS (ver secções 4.5, 4.6, 4.7 e 4.9).

### Factores a nível basal associados com falência virológica

Antes de iniciar o regime, deve ser tomada em consideração que a análise multivariável indica que a combinação de pelo menos 2 dos seguintes factores a nível basal podem estar associados a um risco aumentado de falência virológica: mutações de resistência à rilpivirina arquivadas, VIH-1 subtipo A6/A1 ou IMC  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>. Os dados disponíveis sugerem que a falência virológica ocorre mais frequentemente quando estes doentes são tratados de acordo com o esquema posológico a cada 2 meses, quando comparado com o regime posológico mensal. É recomendada precaução em doentes com um historial de tratamento incompleto ou incerto sem análises prévias de resistência ao tratamento, na presença de IMC  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> ou VIH-1 subtipo A6/A1 (ver secção 5.1).

### Reações pós-injeção

A administração intravenosa acidental pode resultar em acontecimentos adversos (AAs) devido a concentrações plasmáticas temporariamente elevadas. Em estudos clínicos, foram notificadas reações pós-injeção graves, minutos após a injeção de rilpivirina. Estes acontecimentos incluíram sintomas como dispneia, broncoespasmo, agitação, dores abdominais, erupção cutânea/urticária, tonturas, rubor cutâneo, sudorese, adormecimento oral, alterações na pressão arterial e dores (ex.<sup>o</sup>: costas e peito). Estes acontecimentos foram muito raros e começaram a resolver-se minutos após a injeção. Alguns destes doentes receberam tratamento sintomático de acordo com o critério do médico.

Siga cuidadosamente as Instruções de Utilização ao preparar e administrar REKAMBYS (ver secção 4.2). Observe brevemente os doentes (aproximadamente 10 minutos) após a injeção. Se um doente sofrer uma reação pós-injeção, monitorize e trate como clinicamente indicado.

### Cardiovascular

REKAMBYS deve ser utilizado com precaução quando administrado concomitantemente com medicamentos com risco conhecido de Torsade de Pointes. Nas doses supraterapêuticas (75 mg e 300 mg uma vez por dia), a rilpivirina oral tem sido associada ao prolongamento do intervalo QTc do eletrocardiograma (ECG) (ver secções 4.5, 4.8 e 5.2). Rilpivirina oral na dose recomendada de 25 mg uma vez por dia não está associada a um efeito clinicamente significativo no intervalo QTc. As concentrações plasmáticas de rilpivirina após as injeções de REKAMBYS são comparáveis às detetadas durante a terapêutica oral com rilpivirina.

### Co-infecção por VHB/VHC

Os doentes co-infetados com hepatite B foram excluídos dos estudos com REKAMBYS. Não é recomendado iniciar REKAMBYS em doentes co-infetados com hepatite B. Em doentes co-infetados com hepatite B a receber rilpivirina oral, a incidência do aumento das enzimas hepáticas foi mais elevada que em doentes a receber rilpivirina oral não co-infetados com hepatite B. Os médicos devem seguir as orientações de tratamento em vigor para o tratamento da infeção pelo VIH em doentes co-infetados pelo vírus da hepatite B.

Os dados disponíveis em doentes co-infetados com hepatite C são limitados. Em doentes co-infetados com hepatite C a receber rilpivirina oral, a incidência do aumento das enzimas hepáticas foi mais elevada que em doentes a receber rilpivirina oral não co-infetados com hepatite C. A exposição farmacocinética à rilpivirina oral e injetável em doentes co-infetados foi comparável à dos doentes sem co-infecção por hepatite C. É recomendada a monitorização da função hepática em doentes co-infetados com hepatite C.

### Interações com outros medicamentos

REKAMBYs não deve ser administrado com outros medicamentos antirretrovirais, exceto cabotegravir injetável para o tratamento da infeção por VIH-1 (ver secção 4.5).

### Gravidez

Existem dados limitados do uso de REKAMBYs em mulheres grávidas. REKAMBYs não é recomendado durante a gravidez a menos que o benefício esperado justifique o potencial risco. Foram observadas exposições inferiores de rilpivirina oral quando a rilpivirina 25 mg foi administrada, uma vez por dia, durante a gravidez. Nos estudos de Fase 3 com rilpivirina oral, uma exposição inferior de rilpivirina semelhante à observada durante a gravidez, foi associada a um aumento do risco de falência virológica, pelo que a carga viral deve ser monitorizada cuidadosamente. Em alternativa, pode considerar-se mudar para outro regime de TARV (ver secções 4.6, 5.1 e 5.2).

### Síndrome de Reativação Imunológica

Em doentes infetados por VIH com deficiência imunológica grave, no momento do início da terapêutica antirretroviral combinada (TARVc), pode surgir uma reação inflamatória a agentes patogénicos oportunistas assintomáticos ou residuais e causar situações clínicas graves ou agravamento dos sintomas. Estas reações foram observadas normalmente nas primeiras semanas ou meses após o início da TARVc. São exemplos relevantes a retinite por citomegalovírus, as infeções micobacterianas generalizadas e/ou localizadas e a pneumonia por *Pneumocystis jirovecii*. Deve proceder-se à avaliação de quaisquer sintomas inflamatórios e, quando necessário, instituir tratamento. Doenças autoimunes (tal como a Doença de Graves e a hepatite autoimune), também têm sido descritas como tendo ocorrido no contexto de reativação imunitária; no entanto, o tempo de início descrito é mais variável e estes acontecimentos podem ocorrer muitos meses após o início do tratamento.

### Infeções oportunistas

Os doentes devem ser aconselhados de que REKAMBYs ou qualquer outra terapêutica anti retroviral não cura a infeção por VIH e que estes ainda podem desenvolver infeções oportunistas e outras complicações da infeção por VIH. Como tal, os doentes devem permanecer sob observação clínica estreita por médicos experientes no tratamento dessas doenças associadas ao VIH.

### Excipientes

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por injeção, ou seja, é praticamente "isento de sódio".

## **4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação**

REKAMBYs, em combinação com cabotegravir injetável, destina-se ao uso como regime completo para o tratamento da infeção por HIV-1 e não deve ser administrado com outros medicamentos antirretrovirais para o tratamento do HIV-1. Assim, não é fornecida informação relativa a interações medicamentosas com outros medicamentos antirretrovirais. Da perspetiva de uma interação medicamentosa, não existem limitações no uso de outros medicamentos antirretrovirais após a descontinuação de REKAMBYs.

Para o tratamento oral de introdução com rilpivirina e no caso de doses omitidas serem substituídas pelo tratamento oral com rilpivirina, consultar o RCM dos comprimidos de rilpivirina oral para informação sobre interações medicamentosas.



### Medicamentos que afetam a exposição à rilpivirina

A rilpivirina é metabolizada principalmente pelo citocromo P450 (CYP)3A. Os medicamentos que induzem ou inibem o CYP3A podem, assim, afetar a depuração da rilpivirina (ver secção 5.2). Tem sido observada a diminuição das concentrações plasmáticas de rilpivirina, com a administração concomitante de rilpivirina e medicamentos que induzem o CYP3A, o que pode reduzir o efeito terapêutico de rilpivirina.

Tem sido observado o aumento das concentrações plasmáticas de rilpivirina com a administração concomitante de rilpivirina e medicamentos que inibem o CYP3A.

Durante a administração oral de rilpivirina, os inibidores da bomba de prótons estão contraindicados (ver RCM de rilpivirina comprimidos, secção 4.3).

### Medicamentos que são afetados pela utilização de rilpivirina

Não é provável que a rilpivirina tenha um efeito clinicamente relevante na exposição de medicamentos metabolizados pelas enzimas CYP.

A rilpivirina inibe a glicoproteína-P *in vitro* (IC<sub>50</sub> é 9,2 µM). Num estudo clínico, a rilpivirina oral (25 mg uma vez por dia) não afetou significativamente a farmacocinética da digoxina.

A rilpivirina é um inibidor *in vitro* do transportador MATE-2K com um IC<sub>50</sub> < 2,7 nM. As implicações clínicas deste achado são atualmente desconhecidas.

### Tabela de interações

As interações teóricas e estabelecidas entre a rilpivirina e os medicamentos administrados concomitantemente estão listadas na Tabela 6 e baseiam-se em estudos conduzidos com rilpivirina oral ou são potenciais interações medicamentosas que podem ocorrer (o aumento é indicado como “↑”, diminuição como “↓”, sem alteração como “↔”, não aplicável como “NA”, intervalo de confiança como “IC”).

**Tabela 6 Interações e recomendações posológicas com outros medicamentos**

| Medicamentos por áreas terapêuticas                         | Interação<br>Alteração geométrica média (%) <sup>Ω</sup>                                                                                                                             | Recomendações relativas à administração concomitante                                                                                                                                                    |
|-------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>AGENTES ANTIVIRAIS</b>                                   |                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                         |
| Cabotegravir                                                | cabotegravir AUC ↔<br>cabotegravir C <sub>min</sub> ↔<br>cabotegravir C <sub>max</sub> ↔<br>rilpivirina AUC ↔<br>rilpivirina C <sub>min</sub> ↓ 8%<br>rilpivirina C <sub>max</sub> ↔ | Não é necessário qualquer ajuste da dose.                                                                                                                                                               |
| Ribavirina                                                  | Não foi estudado. Não é expectável qualquer interação medicamentosa relevante.                                                                                                       | Não é necessário qualquer ajuste da dose.                                                                                                                                                               |
| <b>ANTICONVULSIVANTES</b>                                   |                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                         |
| Carbamazepina<br>Oxcarbazepina<br>Fenobarbital<br>Fenitoína | Não foi estudado. São esperadas reduções significativas nas concentrações plasmáticas de rilpivirina.<br><br>(indução das enzimas CYP3A)                                             | A rilpivirina não pode ser utilizada em associação com estes anticonvulsivantes, uma vez que a administração concomitante pode resultar na perda do efeito terapêutico de rilpivirina (ver secção 4.3). |

| <b>AGENTES ANTIFÚNGICOS DE TIPO AZOL</b>                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Cetoconazol* <sup>#</sup><br>400 mg uma vez por dia                                                                                                                                                       | <p>cetoconazol AUC ↓ 24%<br/>cetoconazol C<sub>min</sub> ↓ 66%<br/>cetoconazol C<sub>max</sub> ↔</p> <p>(indução da enzima CYP3A devido a elevadas doses de rilpivirina durante o estudo)</p> <p>rilpivirina AUC ↑ 49%<br/>rilpivirina C<sub>min</sub> ↑ 76%<br/>rilpivirina C<sub>max</sub> ↑ 30%</p> <p>(inibição das enzimas CYP3A)</p>                                                                                                                                                                                                                     | Não é necessário qualquer ajuste da dose.                                                                                                                                                                                                                      |
| Fluconazol<br>Itraconazol<br>Posaconazol<br>Voriconazol                                                                                                                                                   | <p>Não foi estudado. A utilização concomitante de REKAMBYS com agentes antifúngicos de tipo azol pode causar um aumento das concentrações plasmáticas de rilpivirina.</p> <p>(inibição das enzimas CYP3A)</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Não é necessário qualquer ajuste da dose.                                                                                                                                                                                                                      |
| <b>ANTIMICOBACTERIANOS</b>                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                |
| <p>Rifabutina*<sup>#</sup><br/>300 mg uma vez por dia</p> <p>300 mg uma vez por dia<br/>(+ 25 mg rilpivirina uma vez por dia)</p> <p>300 mg uma vez por dia<br/>(+ 50 mg rilpivirina uma vez por dia)</p> | <p>rifabutina AUC ↔<br/>rifabutina C<sub>min</sub> ↔<br/>rifabutina C<sub>max</sub> ↔<br/>25-O-desacetil-rifabutina AUC ↔<br/>25-O-desacetil-rifabutina C<sub>min</sub> ↔<br/>25-O-desacetil-rifabutina C<sub>max</sub> ↔</p> <p>rilpivirina AUC ↓ 42%<br/>rilpivirina C<sub>min</sub> ↓ 48%<br/>rilpivirina C<sub>max</sub> ↓ 31%</p> <p>rilpivirina AUC ↑ 16%*<br/>rilpivirina C<sub>min</sub> ↔*<br/>rilpivirina C<sub>max</sub> ↑ 43%*</p> <p>* em comparação com 25 mg de rilpivirina isoladamente uma vez por dia</p> <p>(indução das enzimas CYP3A)</p> | REKAMBYS não pode ser utilizado em associação com a rifabutina, uma vez que não foram estabelecidas recomendações posológicas específicas. É provável que a administração concomitante resulte na perda do efeito terapêutico da rilpivirina (ver secção 4.3). |
| Rifampicina* <sup>#</sup><br>600 mg uma vez por dia                                                                                                                                                       | <p>rifampicina AUC ↔<br/>rifampicina C<sub>min</sub> NA<br/>rifampicina C<sub>max</sub> ↔<br/>25-desacetil-rifampicina AUC ↓ 9%<br/>25-desacetil-rifampicina C<sub>min</sub> NA<br/>25-desacetil-rifampicina C<sub>max</sub> ↔<br/>rilpivirina AUC ↓ 80%<br/>rilpivirina C<sub>min</sub> ↓ 89%<br/>rilpivirina C<sub>max</sub> ↓ 69%</p> <p>(indução das enzimas CYP3A)</p>                                                                                                                                                                                    | A rilpivirina não pode ser utilizada em associação com a rifampicina, uma vez que é provável que a administração concomitante resulte na perda do efeito terapêutico de rilpivirina (ver secção 4.3).                                                          |
| Rifapentina                                                                                                                                                                                               | <p>Não foi estudado. São esperadas reduções significativas nas concentrações plasmáticas de rilpivirina.</p> <p>(indução das enzimas CYP3A)</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | A rilpivirina não pode ser utilizada em associação com a rifapentina, uma vez que é provável que a administração concomitante resulte na perda do efeito terapêutico de rilpivirina (ver secção 4.3).                                                          |

|                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>ANTIBIÓTICOS MACRÓLIDOS</b>                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| Claritromicina<br>Eritromicina                                                     | Não foi estudado. É esperado um aumento da exposição de rilpivirina.<br><br>(inibição das enzimas CYP3A)                                                                                                                                                                                                                            | Se possível, devem ser consideradas alternativas, tais como a azitromicina.                                                                                                                                                                                                                                        |
| <b>GLUCOCORTICOIDES OU CORTICOSTEROIDES</b>                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| Dexametasona (sistémica, exceto utilização em dose única)                          | Não foi estudado. São esperadas reduções nas concentrações plasmáticas de rilpivirina dependentes da dose.<br><br>(indução das enzimas CYP3A)                                                                                                                                                                                       | A rilpivirina não deve ser utilizada em associação com a dexametasona sistémica (exceto em dose única), uma vez que a administração concomitante pode resultar na perda do efeito terapêutico de rilpivirina (ver secção 4.3). Devem ser consideradas alternativas, especialmente para a utilização a longo-prazo. |
| <b>ANALGÉSICOS NARCÓTICOS</b>                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| Metadona*<br>60-100 mg uma vez por dia, dose individualizada                       | R(-) metadona AUC ↓ 16%<br>R(-) metadona C <sub>min</sub> ↓ 22%<br>R(-) metadona C <sub>max</sub> ↓ 14%<br>rilpivirina AUC ↔*<br>rilpivirina C <sub>min</sub> ↔*<br>rilpivirina C <sub>max</sub> ↔*<br>* com base em controlos históricos                                                                                           | Não são necessários ajustes da dose quando se inicia a administração concomitante de metadona com rilpivirina. No entanto, recomenda-se a monitorização clínica uma vez que a terapêutica de manutenção com metadona pode necessitar de ajuste em alguns doentes.                                                  |
| <b>ANTIARRÍTMICOS</b>                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| Digoxina*                                                                          | digoxina AUC ↔<br>digoxina C <sub>min</sub> NA<br>digoxina C <sub>max</sub> ↔                                                                                                                                                                                                                                                       | Não são necessários ajustes da dose.                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| <b>ANTIDIABÉTICOS</b>                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| Metformina*                                                                        | metformina AUC ↔<br>metformina C <sub>min</sub> NA<br>metformina C <sub>max</sub> ↔                                                                                                                                                                                                                                                 | Não são necessários ajustes da dose.                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| <b>PRODUTOS À BASE DE PLANTAS</b>                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| Hipericão ( <i>Hypericum perforatum</i> )                                          | Não foi estudado. São esperadas reduções significativas nas concentrações plasmáticas de rilpivirina.<br><br>(indução das enzimas CYP3A)                                                                                                                                                                                            | A rilpivirina não pode ser utilizada em associação com produtos que contenham hipericão, uma vez que a administração concomitante pode resultar na perda do efeito terapêutico de rilpivirina (ver secção 4.3).                                                                                                    |
| <b>ANALGÉSICOS</b>                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| Paracetamol*#<br>500 mg dose única                                                 | paracetamol AUC ↔<br>paracetamol C <sub>min</sub> NA<br>paracetamol C <sub>max</sub> ↔<br>rilpivirina AUC ↔<br>rilpivirina C <sub>min</sub> ↑ 26%<br>rilpivirina C <sub>max</sub> ↔                                                                                                                                                 | Não é necessário qualquer ajuste da dose.                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| <b>CONTRACETIVOS ORAIS</b>                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| Etinilestradiol*<br>0,035 mg uma vez por dia<br>Noretindrona* 1 mg uma vez por dia | etinilestradiol AUC ↔<br>etinilestradiol C <sub>min</sub> ↔<br>etinilestradiol C <sub>max</sub> ↑ 17%<br>noretindrona AUC ↔<br>noretindrona C <sub>min</sub> ↔<br>noretindrona C <sub>max</sub> ↔<br>rilpivirina AUC ↔*<br>rilpivirina C <sub>min</sub> ↔*<br>rilpivirina C <sub>max</sub> ↔*<br>* com base em controlos históricos | Não é necessário qualquer ajuste da dose.                                                                                                                                                                                                                                                                          |

| <b>INIBIDORES DA HMG CO-A REDUCTASE</b>              |                                                                                                                                                                                                 |                                           |
|------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|
| Atorvastatina* <sup>#</sup><br>40 mg uma vez por dia | atorvastatina AUC ↔<br>atorvastatina C <sub>min</sub> ↓ 15%<br>atorvastatina C <sub>max</sub> ↑ 35%<br>rilpivirina AUC ↔<br>rilpivirina C <sub>min</sub> ↔<br>rilpivirina C <sub>max</sub> ↓ 9% | Não é necessário qualquer ajuste da dose. |
| <b>INIBIDORES DA FOSFODIESTERASE TIPO 5 (PDE-5)</b>  |                                                                                                                                                                                                 |                                           |
| Sildenafil* <sup>#</sup><br>50 mg dose única         | sildenafil AUC ↔<br>sildenafil C <sub>min</sub> NA<br>sildenafil C <sub>max</sub> ↔<br>rilpivirina AUC ↔<br>rilpivirina C <sub>min</sub> ↔<br>rilpivirina C <sub>max</sub> ↔                    | Não é necessário qualquer ajuste da dose. |
| Vardenafil<br>Tadalafil                              | Não foi estudado.                                                                                                                                                                               | Não é necessário qualquer ajuste da dose. |

<sup>Ω</sup> % aumento/diminuição com base em estudos de interações medicamentosas com rilpivirina oral.

\* A interação entre rilpivirina e o medicamento foi avaliada num estudo clínico. Todas as outras interações medicamentosas apresentadas são previstas.

<sup>#</sup> Este estudo de interação foi realizado com uma dose superior à dose recomendada de rilpivirina, para avaliar o efeito máximo no medicamento administrado concomitantemente. A recomendação posológica é aplicável à dose recomendada de rilpivirina de 25 mg uma vez por dia.

### Medicamentos que prolongam o intervalo QT

A rilpivirina oral na dose recomendada de 25 mg uma vez por dia não está associada a um efeito clinicamente significativo no intervalo QTc. As concentrações plasmáticas de rilpivirina após injeções de REKAMBYS na dose recomendada de 600 mg mensal ou 900 mg a cada 2 meses, são comparáveis àquelas obtidas com rilpivirina oral na dose 25 mg uma vez por dia. Num estudo com indivíduos saudáveis, doses supratrapêuticas de rilpivirina oral (75 mg e 300 mg uma vez por dia) demonstraram prolongar o intervalo QTc do ECG (ver secção 5.1). REKAMBYS deve ser utilizado com precaução quando administrado concomitantemente com um medicamento com risco conhecido de Torsade de Pointes (ver secção 4.4).

## **4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento**

### Gravidez

O efeito de REKAMBYS na gravidez humana é desconhecido.

Uma quantidade moderada de dados com rilpivirina oral em mulheres grávidas (entre 300-1000 resultados em grávidas) não indicam malformações ou toxicidade fetal/neonatal com rilpivirina.

Um estudo de 19 mulheres grávidas tratadas com rilpivirina oral em combinação com um regime de base durante o segundo e terceiro trimestres, e após o parto, revelou exposições mais baixas de rilpivirina oral durante a gravidez; portanto, a carga viral deve ser monitorizada de perto se REKAMBYS for usado durante a gravidez.

Estudos em animais não indicam toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3).

REKAMBYS não é recomendado durante a gravidez a menos que o benefício esperado justifique o risco potencial.

Deve ser considerado um regime oral alternativo em linha com as atuais orientações de tratamento. Após descontinuação de REKAMBYS, a rilpivirina pode permanecer na circulação sistémica até 4 anos em alguns doentes (ver secção 4.4).

## Amamentação

É expectável que a rilpivirina seja excretada no leite materno com base em dados animais, ainda que isto não tenha sido confirmado em seres humanos. A rilpivirina pode estar presente no leite humano até 4 anos em alguns doentes após a descontinuação de REKAMBYS.

De forma a evitar a transmissão do VIH ao lactente, é recomendado que mulheres que vivem com VIH não amamentem.

## Fertilidade

Não estão disponíveis dados humanos relativos ao efeito de rilpivirina na fertilidade. Não foram observados efeitos clinicamente relevantes na fertilidade nos estudos em animais (ver secção 5.3).

### **4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas**

Os doentes deverão ser informados de que podem ocorrer fadiga, tonturas e sonolência durante o tratamento com REKAMBYS (ver secção 4.8).

### **4.8 Efeitos indesejáveis**

#### Resumo do perfil de segurança

As RAMs mais frequentemente notificadas em estudos com administração mensal foram reações no local de injeção (até 84%), cefaleias (até 12%) e pirexia (10%).

As RAMs mais frequentemente notificadas com administração a cada 2 meses foram reações no local de injeção (até 76%), cefaleias (7%) e pirexia (7%).

#### Resumo tabular das reações adversas

As RAMs identificadas para a rilpivirina e/ou o cabotegravir estão listadas por classes de sistemas de órgãos (CSO) e frequência (ver tabela 7). As frequências estão definidas como muito frequentes ( $\geq 1/10$ ), frequentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ) e pouco frequentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ).

**Tabela 7 Resumo tabular das reações adversas<sup>5</sup>**

| <b>Classes de Sistemas de Órgãos</b>     | <b>Categoria de Frequência</b> | <b>RAMs para o regime rilpivirina + cabotegravir</b>                                                                                                 |
|------------------------------------------|--------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Doenças do sangue e do sistema linfático | Frequentes                     | número de glóbulos brancos diminuído <sup>2</sup> , hemoglobina diminuída <sup>2</sup> , número de plaquetas diminuído <sup>2</sup>                  |
| Doenças do sistema imunitário            | Pouco frequentes               | síndrome de reativação imunológica <sup>4</sup>                                                                                                      |
| Doenças do metabolismo e da nutrição     | Muito frequentes               | colesterol total aumentado (em jejum) <sup>2</sup> , colesterol LDL aumentado (em jejum) <sup>2</sup>                                                |
|                                          | Frequentes                     | apetite diminuído <sup>2</sup> , triglicéridos aumentados (em jejum) <sup>2</sup>                                                                    |
| Perturbações do foro psiquiátrico        | Frequentes                     | depressão, ansiedade, sonhos anormais, insónias, perturbação do sono <sup>2</sup> , humor depressivo <sup>2</sup>                                    |
| Doenças do sistema nervoso               | Muito frequentes               | cefaleia                                                                                                                                             |
|                                          | Frequentes                     | tonturas                                                                                                                                             |
|                                          | Pouco frequentes               | sonolência, reações vasovagais (em resposta às injeções)                                                                                             |
| Doenças gastrointestinais                | Muito frequentes               | Amilase pancreática aumentada <sup>2</sup>                                                                                                           |
|                                          | Frequentes                     | náuseas, vômitos, dor abdominal <sup>3</sup> , flatulência, diarreia, desconforto abdominal <sup>2</sup> , boca seca <sup>2</sup> , lipase aumentada |
| Afeções hepatobiliares                   | Pouco frequentes               | hepatotoxicidade                                                                                                                                     |

|                                                            |                  |                                                                                                                        |
|------------------------------------------------------------|------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos                 | Frequentes       | erupção cutânea <sup>4</sup>                                                                                           |
| Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos      | Frequentes       | mialgia                                                                                                                |
| Perturbações gerais e alterações no local de administração | Muito frequentes | reações no local de injeção (dor e desconforto, nódulo, induração), pirexia <sup>5</sup>                               |
|                                                            | Frequentes       | reações no local de injeção (tumefação, eritema, prurido, contusão, calor, hematoma), fadiga, astenia, mal-estar geral |
|                                                            | Pouco frequentes | reações no local de injeção (celulite, abscesso, anestesia, hemorragia, descoloração)                                  |
| Exames complementares de diagnóstico                       | Frequentes       | aumento de peso                                                                                                        |
|                                                            | Pouco frequentes | transaminase aumentada, aumento de bilirrubina no sangue                                                               |

<sup>1</sup> A frequência das RAMs identificadas é baseada em todas as ocorrências notificadas dos eventos e não se limita àquelas consideradas, pelo menos, possivelmente relacionadas pelo investigador.

<sup>2</sup> Reações medicamentosas adversas adicionais observadas com rilpivirina oral noutros estudos.

<sup>3</sup> Dor abdominal inclui os seguintes termos MedDRA preferidos agrupados: dor abdominal, dor abdominal superior.

<sup>4</sup> Erupção cutânea inclui os seguintes termos MedDRA preferidos agrupados: erupção cutânea, erupção eritematosa, erupção cutânea generalizada, erupção macular, erupção cutânea maculopapular, erupção morbilliforme, erupção papular, erupção pruriginosa.

<sup>5</sup> Pirexia inclui os seguintes termos MedDRA preferidos agrupados: pirexia, sensação de calor, temperatura corporal aumentada. A maioria dos acontecimentos de pirexia foram notificados dentro de uma semana após as injeções.

No estudo FLAIR, o perfil de segurança global na semana 96 e na semana 124 foi consistente com o observado na semana 48, sem nenhuns novos dados de segurança identificados. Na fase de extensão do estudo FLAIR, o início do regime de rilpivirina em combinação com cabotegravir injetável sem introdução oral (diretamente para injetável) não foi associado a quaisquer novas preocupações de segurança relacionadas com a omissão da fase de introdução oral.

### Descrição de reações adversas selecionadas

#### *Reações no local de injeção (RLIs)*

Até 1% dos indivíduos descontinuaram o tratamento com rilpivirina e cabotegravir injetáveis devido a RLIs.

As reações no local de injeção foram geralmente ligeiras (Grau 1, 70-75% dos indivíduos) ou moderadas (Grau 2, 27-36% dos indivíduos). 3-4% dos indivíduos tiveram RLIs graves (Grau 3). A duração média dos acontecimentos RLI foi de 3 dias. A percentagem de indivíduos a notificar RLI diminuiu com o passar do tempo.

#### *Peso aumentado*

Na semana 48, indivíduos nos estudos de Fase 3 FLAIR e ATLAS, que receberam rilpivirina mais cabotegravir, ganharam uma mediana de 1,5 kg de peso; indivíduos que continuaram o seu regime antirretroviral corrente (RAC) ganharam uma mediana de 1,0 kg (análise agrupada).

Nos estudos individuais FLAIR e ATLAS, a mediana do aumento de peso nos braços de rilpivirina mais cabotegravir foi de 1,3 kg e 1,8 kg, respetivamente, comparada com 1,5 kg e 0,3 kg nos braços RAC.

Na semana 48, no estudo ATLAS-2M a mediana do aumento de peso foi de 1,0 kg tanto no braço de administração mensal de rilpivirina+cabotegravir como no de administração a cada 2 meses.

#### *Alterações nos parâmetros laboratoriais*

Foram observadas transaminases elevadas (ALT/AST) em indivíduos a receber rilpivirina mais cabotegravir durante os estudos clínicos. Estas elevações foram principalmente atribuídas a hepatite viral aguda. Em alguns indivíduos a receber tratamento com rilpivirina oral mais cabotegravir oral, as

elevações das transaminases foram atribuídas à suspeita de toxicidade medicamentosa; estas alterações foram reversíveis após a descontinuação do tratamento.

Foram observados pequenos aumentos não progressivos na bilirrubina total (sem icterícia clínica) com o tratamento com rilpivirina mais cabotegravir. Estas alterações não são consideradas clinicamente relevantes, uma vez que provavelmente refletem a competição entre o cabotegravir e a bilirrubina não conjugada por uma via de depuração comum (UGT1A1).

Foram observadas lipases aumentadas durante os ensaios clínicos com rilpivirina mais cabotegravir. Ocorreram aumentos das lipases de grau 3 e 4 com maior incidência com rilpivirina mais cabotegravir comparado com CAR. Estas elevações foram geralmente assintomáticas e não levaram à descontinuação da rilpivirina mais cabotegravir. Foi notificado um caso fatal de pancreatite com lipase de grau 4 e factores de confundimento (incluindo história de pancreatite) no estudo ATLAS-2M para o qual a causalidade com o regime injetável não pode ser afastada.

### População pediátrica

Com base nos dados das análises da semana 16 (Coorte 1; n=25) e da semana 24 (Coorte 2; n=144) do estudo MOCHA (IMPAACT 2017), não foram identificadas novas preocupações de segurança em adolescentes (com idade igual ou superior a 12 anos e peso igual ou superior a 35 kg) em comparação com o perfil de segurança estabelecido em adultos.

### Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através **do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V**.

## **4.9 Sobredosagem**

A experiência atual com sobredosagem com REKAMBYS é limitada. Se ocorrer sobredosagem, o doente deve receber tratamento de suporte como clinicamente indicado, com monitorização dos sinais vitais e ECG (intervalo QT), se necessário. Uma vez que a rilpivirina se liga fortemente às proteínas plasmáticas, é improvável que a diálise resulte na remoção significativa da substância ativa.

## **5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propriedades farmacodinâmicas**

Grupo farmacoterapêutico: Antiviral para uso sistémico, análogos não nucleósidos inibidores da transcriptase reversa, código ATC: J05AG05

### Mecanismo de ação

A rilpivirina é uma diarilpirimidina NNRTI do VIH-1. A atividade da rilpivirina é mediada pela inibição não competitiva da transcriptase reversa (TI) do VIH-1. A rilpivirina não inibe as polimerases  $\alpha$ ,  $\beta$  e  $\gamma$  do ADN celular humano.

### Atividade antiviral *in vitro*

A rilpivirina demonstrou atividade contra as estirpes laboratoriais do VIH-1 de tipo selvagem numa linha de células-T com infeção aguda, com um valor EC<sub>50</sub> mediano para o VIH-1/IIIB de 0,73 nM (0,27 ng/ml). Apesar da rilpivirina ter demonstrado uma atividade limitada *in vitro* contra o VIH-2 com valores de EC<sub>50</sub> entre 2.510 e 10.830 nM (920 a 3.970 ng/ml), o tratamento da infeção por VIH-2 com rilpivirina não é recomendado na ausência de dados clínicos.

A rilpivirina também demonstrou atividade antiviral contra um amplo espectro de isolados primários do grupo M do VIH-1 (subtipos A, B, C, D, F, G, H) com valores de  $EC_{50}$  a variar entre 0,07 e 1,01 nM (0,03 a 0,37 ng/ml) e isolados primários do grupo O com valores de  $EC_{50}$  a variar entre 2,88 e 8,45 nM (1,06 a 3,10 ng/ml).

### Resistência

Considerando todos os dados *in vitro* e *in vivo* disponíveis gerados com rilpivirina oral em doentes previamente não tratados, as seguintes mutações associadas a resistência, quando presentes a nível basal, podem afetar a atividade da rilpivirina: K101E, K101P, E138A, E138G, E138K, E138R, E138Q, V179L, Y181C, Y181I, Y181V, Y188L, H221Y, F227C, M230I, M230L e a combinação de L100I e K103N.

#### *Em culturas celulares*

As estirpes resistentes à rilpivirina foram selecionadas em culturas celulares a partir de VIH-1 de tipo selvagem de diferentes origens e subtipos, bem como de VIH-1 resistente a NNRTIs. As mutações associadas a resistência mais frequentemente observadas que surgiram incluíram L100I, K101E, V108I, E138K, V179F, Y181C, H221Y, F227C e M230I.

#### *Adultos com supressão viral*

O número de doentes com critérios de falência virológica confirmada (FVC) foi baixo ao longo dos estudos de Fase 3 agrupados ATLAS e FLAIR. Houve 7 FVCs em rilpivirina mais cabotegravir (7/591; 1,2%) e 7 FVCs no regime antirretroviral corrente (7/591; 1,2%) até à semana 48. No grupo de rilpivirina mais cabotegravir, na análise agrupada, 5/591 (0,8%) dos indivíduos desenvolveram resistência: 5/591 (0,8%) e 4/591 (0,7%) com mutações associadas a resistência à rilpivirina (K101E [n=1], E138A/E/K/T [n=1], E138A [n=1], ou E138K [n=2]) e/ou ao cabotegravir (G140R [n=1], Q148R [n=2], ou N155H [n=1]), respetivamente. As 4 FVCs em cabotegravir mais rilpivirina no estudo FLAIR tinham VIH-1 subtipo A1 (n=3) ou AG (n=1). Uma FVC no estudo FLAIR nunca recebeu uma injeção. As 3 FVCs em cabotegravir mais rilpivirina no estudo ATLAS tinham VIH-1 subtipo A, A1, ou AG. Em 2 destas 3 FVCs as mutações associadas a resistência à rilpivirina observadas na falência foram também observadas no nível basal em ADN VIH-1 em CMSP.

No estudo ATLAS-2M, 10 indivíduos cumpriram os critérios FVC até à semana 48: 8/522 (1,5%) no braço Q8W e 2/523 (0,4%) no braço Q4W. No grupo Q8W, 5/522 (1,0%) desenvolveram resistência: 4/522 (0,8%) e 5/522 (1,0%) com mutações associadas a resistência à rilpivirina (E138A [n=1], E138K [n=1], K101E [n=2], ou Y188L [n=1]) e/ou ao cabotegravir (Q148R [n=3] or N155H [n=4]), respetivamente. No grupo Q4W, 2/523 (0,4%) desenvolveram resistência: 1/523 (0,2%) e 2/523 (0,4%) tinham mutações associadas a resistência à rilpivirina (K101E [n=1], M230L [n=1]) e/ou ao cabotegravir (E138K [n=1], Q148R [n=1], ou N155H [n=1]), respetivamente. No nível basal no braço Q8W, 5 indivíduos tinham mutações associadas a resistência à rilpivirina e 1 desses indivíduos era portador de uma mutação associada a resistência ao cabotegravir. Nenhum indivíduo no braço Q4W tinha qualquer mutação associada a resistência à rilpivirina ou ao cabotegravir no nível basal. As 10 FVCs em cabotegravir mais rilpivirina no estudo ATLAS-2M tinham VIH-1 subtipo A (n=1), A1 (n=2), B (n=4), C (n=2), ou Complexo (n=1).

### Resistência cruzada

#### *Ação direcionada de vírus mutantes a NNRTIs*

Num espectro de 67 estirpes laboratoriais recombinantes de VIH-1 com uma mutação nas posições RT relacionadas com resistência a NNRTIs, incluindo as encontradas mais frequentemente K103N e Y181C, a rilpivirina demonstrou atividade antiviral contra 64 (96%) destas estirpes. As únicas mutações associadas a resistência relacionadas com a perda de suscetibilidade à rilpivirina foram: K101P, Y181I e Y181V. A mutação K103N não resultou em suscetibilidade reduzida à rilpivirina por si só, mas a combinação de K103N e L100I resultou numa suscetibilidade 7 vezes menor à rilpivirina.



### *Isolados clínicos recombinantes*

A rilpivirina manteve a suscetibilidade (variação  $\leq$  cut-off biológico) contra 62% dos 4.786 isolados clínicos recombinantes do VIH-1 resistentes ao efavirenz e/ou nevirapina.

### *Adultos com supressão viral*

Na análise da semana 48 dos estudos de Fase 3 ATLAS e FLAIR, 5/7 FVCs tinham resistência fenotípica contra a rilpivirina na falência. Nestes 5 doentes, foi observada resistência fenotípica cruzada contra o efavirenz (n=4), etravirina (n=3) e nevirapina (n=4).

### Efeitos no eletrocardiograma

Não foi demonstrado qualquer efeito no intervalo QTcF para rilpivirina oral na dose recomendada de 25 mg uma vez por dia num estudo aleatorizado, com placebo e controlo ativo (moxifloxacina 400 mg, uma vez por dia), controlado e cruzado em 60 adultos saudáveis, com 13 medições durante 24 horas no estado estacionário. As concentrações plasmáticas de rilpivirina após as injeções de REKAMBYS são comparáveis àquelas obtidas com rilpivirina oral na dose 25 mg uma vez por dia. REKAMBYS na dose recomendada de 600 mg por mês ou 900 mg a cada 2 meses não está associado a um efeito clinicamente relevante no QTc.

Quando foram estudadas doses supratrapêuticas de 75 mg uma vez por dia e 300 mg uma vez por dia de rilpivirina em adultos saudáveis, as diferenças no tempo de correspondência médio máximo (limite de confiança superior a 95%) no intervalo QTcF a partir do placebo, após correção do nível de base, foram de 10,7 (15,3) e 23,3 (28,4) ms, respetivamente. A administração no estado estacionário de rilpivirina oral 75 mg uma vez por dia e 300 mg uma vez por dia resultou numa  $C_{max}$  média aproximadamente 4,4 vezes e 11,6 vezes, respetivamente, superior à  $C_{max}$  média no estado estacionário observada com a dose recomendada uma vez por mês de 600 mg de REKAMBYS. A administração no estado estacionário de rilpivirina oral 75 mg uma vez por dia e 300 mg uma vez por dia resultou numa  $C_{max}$  média aproximadamente 4,1 vezes e 10,7 vezes, respetivamente, superior à  $C_{max}$  média no estado estacionário observada com a dose recomendada a cada 2 meses de 900 mg de REKAMBYS.

### Eficácia e segurança clínicas

#### *Adultos*

#### Administração mensal

A eficácia de REKAMBYS mais cabotegravir injetável foi avaliada em dois estudos de Fase 3 aleatorizados, multicêntricos, com controlo ativo, de braços paralelos, abertos e de não inferioridade, FLAIR (201584) e ATLAS (201585). A análise primária foi conduzida após todos os indivíduos terem completado a sua visita da semana 48 ou descontinuado prematuramente o estudo.

#### Doentes com supressão viral (em regime prévio baseado em dolutegravir durante 20 semanas)

No estudo FLAIR, 629 indivíduos infetados por VIH-1 sem experiência prévia com tratamento antirretroviral (TAR) receberam um regime contendo o INI dolutegravir durante 20 semanas (dolutegravir/abacavir/lamivudina ou dolutegravir + 2 outros inibidores nucleósidos da transcriptase reversa se os indivíduos fossem positivos para HLA-B\*5701). Indivíduos com supressão viral (VIH-1 ARN < 50 cópias por ml, n=566) foram então aleatorizados (1:1) para receber um regime de rilpivirina mais cabotegravir ou para permanecer no RAC. Os indivíduos aleatorizados para receber o regime de rilpivirina mais cabotegravir iniciaram o tratamento com a introdução oral, composta por um comprimido de cabotegravir (30 mg) e um comprimido de rilpivirina (25 mg) uma vez por dia durante pelo menos 4 semanas, seguido de tratamento com cabotegravir injetável (mês 1: 600 mg, a partir do mês 2: injeção de 400 mg) mais rilpivirina injetável (mês 1: injeção de 900 mg, a partir do mês 2: injeção de 600 mg), mensalmente, por até 96 semanas.

### Doentes com supressão viral (estáveis há pelo menos 6 meses em TAR prévia)

No estudo ATLAS, 616 indivíduos infetados por VIH-1 com experiência prévia com TAR, com supressão viral (há pelo menos 6 meses) (ARN VIH-1 < 50 cópias por ml) foram aleatorizados (1:1) e receberam um regime de rilpivirina e cabotegravir, ou permaneceram no RAC. Os indivíduos aleatorizados para receber o regime de rilpivirina e cabotegravir iniciaram o tratamento com a introdução oral, composta por um comprimido de cabotegravir (30 mg) e um comprimido de rilpivirina (25 mg) uma vez por dia durante pelo menos 4 semanas, seguido de tratamento com cabotegravir injetável (mês 1: 600 mg, a partir do mês 2: injeção de 400 mg) mais rilpivirina injetável (mês 1: injeção de 900 mg, a partir do mês 2: injeção de 600 mg), mensalmente, por 44 semanas adicionais. No estudo ATLAS, 50%, 17% e 33% dos indivíduos receberam NNRTI, IP ou INI (respetivamente) como a sua terceira classe de agentes de tratamento basal antes da aleatorização e isto foi semelhante entre os braços de tratamento.

### Estudos de Fase 3 agrupados

No nível de base, na análise agrupada, no braço de rilpivirina mais cabotegravir, a idade mediana dos indivíduos era 38 anos, 27% eram mulheres, 27% eram não-caucasianos, 1% tinham idade  $\geq 65$  anos e 7% tinham contagem de células CD4+ inferior a 350 células por mm<sup>3</sup>; estas características eram semelhantes entre os braços de tratamento.

O objetivo primário de ambos os estudos foi a proporção de indivíduos com ARN plasmático do VIH-1  $\geq 50$  cópias/ml na semana 48 (algoritmo instantâneo para a população ITT-E).

Na análise agrupada de dois estudos de Fase 3, rilpivirina mais cabotegravir não foi inferior a RAC na proporção de indivíduos com ARN plasmático do VIH-1  $\geq 50$  c/ml (1,9% e 1,7%, respetivamente) na semana 48. A diferença ajustada entre tratamentos entre rilpivirina mais cabotegravir e CAR (0,2; IC 95%: -1,4; 1,7) foi ao encontro do critério de não inferioridade (limite superior do IC 95% abaixo de 4%) [ver Tabela 8].

O objetivo primário e outros resultados da semana 48, incluindo resultados de fatores-chave basais, nos estudos FLAIR, ATLAS e dados agrupados são apresentados na Tabela 8 e na Tabela 9.

**Tabela 8 Resultados virológicos do tratamento aleatorizado nos estudos FLAIR e ATLAS na semana 48 (análise instantânea)**

|                                               | FLAIR             |              | ATLAS             |              | Dados Agrupados   |              |
|-----------------------------------------------|-------------------|--------------|-------------------|--------------|-------------------|--------------|
|                                               | RPV+ CAB<br>N=283 | RAC<br>N=283 | RPV+ CAB<br>N=308 | RAC<br>N=308 | RPV+ CAB<br>N=591 | RAC<br>N=591 |
| ARN VIH-1 $\geq 50$ cópias/ml <sup>†</sup>    | 6 (2,1)           | 7 (2,5)      | 5 (1,6)           | 3 (1,0)      | 11 (1,9)          | 10 (1,7)     |
| Diferença entre Tratamentos % (IC 95%)*       | -0,4 (-2,8; 2,1)  |              | 0,7 (-1,2; 2,5)   |              | 0,2 (-1,4; 1,7)   |              |
| ARN VIH-1 < 50 cópias/ml                      | 265 (93,6)        | 264 (93,3)   | 285 (92,5)        | 294 (95,5)   | 550 (93,1)        | 558 (94,4)   |
| Diferença entre Tratamentos % (IC 95%)*       | 0,4 (-3,7; 4,5)   |              | -3,0 (-6,7; 0,7)  |              | -1,4 (-4,1; 1,4)  |              |
| Sem dados virológicos no período da semana 48 | 12 (4,2)          | 12 (4,2)     | 18 (5,8)          | 11 (3,6)     | 30 (5,1)          | 23 (3,9)     |
| Razões                                        |                   |              |                   |              |                   |              |

|                                                                                                         |         |          |          |         |          |          |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------|----------|----------|---------|----------|----------|
| Estudo/<br>medicamento<br>de teste<br>descontinuado<br>devido a<br>acontecimento<br>adverso ou<br>morte | 8 (2,8) | 2 (0,7)  | 11 (3,6) | 5 (1,6) | 19 (3,2) | 7 (1,2)  |
| Estudo/<br>medicamento<br>de teste<br>descontinuado<br>por outras<br>razões                             | 4 (1,4) | 10 (3,5) | 7 (2,3)  | 6 (1,9) | 11 (1,9) | 16 (2,7) |
| Dados em falta<br>na janela mas<br>no estudo                                                            | 0       | 0        | 0        | 0       | 0        | 0        |

\* Ajustada para fatores de estratificação basais.

† Inclui indivíduos que descontinuaram por falta de eficácia, descontinuaram não tendo supressão.

N=Número de indivíduos em cada grupo de tratamento, IC=intervalo de confiança, RAC=regime antirretroviral corrente, RPV=rilpivirina, CAB=cabotegravir.

**Tabela 9 Proporção de indivíduos com ARN plasmático do VIH-1  $\geq 50$  cópias/ml na semana 48 para fatores-chave basais (resultados instantâneos)**

| Fatores basais                                                |                             | Dados agrupados dos estudos<br>FLAIR e ATLAS |                         |
|---------------------------------------------------------------|-----------------------------|----------------------------------------------|-------------------------|
|                                                               |                             | RPV+CAB<br>N=591<br>n/N (%)                  | RAC<br>N=591<br>n/N (%) |
| <b>CD4+ basal</b><br>(células/ mm <sup>3</sup> )              | < 350                       | 0/42                                         | 2/54 (3,7)              |
|                                                               | $\geq 350$ to < 500         | 5/120 (4,2)                                  | 0/117                   |
|                                                               | $\geq 500$                  | 6/429 (1,4)                                  | 8/420 (1,9)             |
| <b>Género</b>                                                 | Masculino                   | 6/429 (1,4)                                  | 9/423 (2,1)             |
|                                                               | Feminino                    | 5/162 (3,1)                                  | 1/168 (0,6)             |
| <b>Raça</b>                                                   | Caucasiana                  | 9/430 (2,1)                                  | 7/408 (1,7)             |
|                                                               | Africana/Americana Negra    | 2/109 (1,8)                                  | 3/133 (2,3)             |
|                                                               | Asiática/Outra              | 0/52                                         | 0/48                    |
| <b>IMC</b>                                                    | < 30 kg/m <sup>2</sup>      | 6/491 (1,2)                                  | 8/488 (1,6)             |
|                                                               | $\geq 30$ kg/m <sup>2</sup> | 5/100 (5,0)                                  | 2/103 (1,9)             |
| <b>Idade (anos)</b>                                           | < 50                        | 9/492 (1,8)                                  | 8/466 (1,7)             |
|                                                               | $\geq 50$                   | 2/99 (2,0)                                   | 2/125 (1,6)             |
| <b>Terapêutica antiviral<br/>de base na<br/>aleatorização</b> | PI                          | 1/51 (2,0)                                   | 0/54                    |
|                                                               | INI                         | 6/385 (1,6)                                  | 9/382 (2,4)             |
|                                                               | NNRTI                       | 4/155 (2,6)                                  | 1/155 (0,6)             |

IMC=índice de mass corporal, IP=inibidor da protease, INI=inibidor da integrase, NNRTI=análogos não nucleósidos inibidores da transcriptase reversa, RPV=rilpivirina, CAB=cabotegravir, RAC= regime antirretroviral corrente

Nos estudos FLAIR e ATLAS, as diferenças nas características basais (contagem de CD4+, género, idade, raça, IMC, terceira classe de agentes de tratamento basal) entre tratamentos foram comparáveis.

#### Semana 96 do FLAIR

No estudo FLAIR, às 96 semanas, os resultados permaneceram consistentes com os resultados às 48 semanas. A proporção de indivíduos com ARN plasmático do VIH-1  $\geq 50$  c/ml em rilpivirina mais cabotegravir (n=283) e RAC (n=283) foi de 3,2% e 3,2%, respetivamente (diferença entre tratamentos ajustada entre REKAMBYS mais cabotegravir e RAC [0,0; IC 95%: -2,9;2,9]). A proporção de indivíduos com ARN plasmático do VIH-1 < 50 c/ml em REKAMBYS mais cabotegravir e RAC foi

87% e 89%, respetivamente (diferença entre tratamentos ajustada entre REKAMBYs mais cabotegravir e RAC [-2,8; IC 95%: -8,2; 2,5]).

#### Semana 124 do FLAIR Diretamente para Injetável *versus* Introdução Oral

No estudo FLAIR, foi realizada uma avaliação de segurança e eficácia na semana 124 para doentes elegíveis para mudar na semana 100 de abacavir/dolutegravir/lamivudina para rilpivirina em combinação com cabotegravir na Fase de Extensão. Foi dada a opção aos indivíduos para mudarem com ou sem fase de introdução oral, formando um grupo de introdução oral e um grupo diretamente para o injetável.

Na semana 124, a proporção de indivíduos com ARN plasmático do VIH-1  $\geq 50$  c/ml foi de 1/121 (0,8%) e 1/111 (0,9%) para os grupos de introdução oral e diretamente para injetável, respetivamente. As taxas de supressão virológica (ARN do VIH-1  $< 50$  c/ml) foram semelhantes tanto no grupo de introdução oral (113/121 [93,4%]) como no grupo de diretamente para injetável (110/111 [99,1%]).

#### Administração a cada 2 meses

##### Doentes com supressão viral (estáveis há pelo menos 6 meses em TAR prévia)

A eficácia e segurança de rilpivirina injetável administrada a cada 2 meses foi avaliada num estudo de Fase 3b aleatorizado, multicêntrico, de braços paralelos, aberto e de não inferioridade, ATLAS-2M (207966). A análise primária foi conduzida após todos os indivíduos terem completado a sua visita da semana 48 ou descontinuado o estudo prematuramente.

No estudo ATLAS-2M, 1045 indivíduos infetados por VIH-1 com experiência prévia com TAR, com supressão viral, foram aleatorizados (1:1) e receberam um regime de injeções de rilpivirina e cabotegravir administradas a cada 2 meses ou mensalmente. Os indivíduos inicialmente aleatorizados para o tratamento não contendo cabotegravir + rilpivirina receberam tratamento de introdução oral consistindo num comprimido de rilpivirina (25 mg) mais um comprimido de cabotegravir (30 mg), diariamente, por pelo menos 4 semanas. Os indivíduos aleatorizados para receber injeções mensais de rilpivirina (mês 1: injeção de 900 mg, a partir do mês 2: injeção de 600 mg) e de cabotegravir (mês 1: injeção de 600 mg, a partir do mês 2: administração de injeções de 400 mg) receberam tratamento durante 44 semanas adicionais. Os indivíduos aleatorizados para receber, a cada 2 meses, injeções de rilpivirina (injeção de 900 mg nos meses 1, 2, 4 e a partir daí a cada 2 meses) e de cabotegravir (injeção de 600 mg nos meses 1, 2, 4 e a partir daí a cada 2 meses) receberam tratamento por 44 semanas adicionais. Antes da aleatorização, 63%, 13% e 24% dos indivíduos receberam rilpivirina mais cabotegravir por 0 semanas, 1 a 24 semanas e  $> 24$  semanas, respetivamente.

No nível de base, a idade mediana dos indivíduos era de 42 anos, 27% eram mulheres, 27% eram não-caucasianos, 4% tinham idade  $\geq 65$  anos e 6% tinham contagem de células CD4+ inferior a 350 células por mm<sup>3</sup>; estas características eram semelhantes entre os braços de tratamento.

O objetivo primário do estudo ATLAS-2M foi a proporção de indivíduos com ARN plasmático do VIH-1  $\geq 50$  c/ml na semana 48 (algoritmo instantâneo para a população ITT-E).

No estudo ATLAS-2M, rilpivirina mais cabotegravir administrado a cada 2 meses foi não inferior a cabotegravir e rilpivirina administrado a cada mês na proporção de indivíduos com ARN plasmático do VIH-1  $\geq 50$  c/ml (1,7% e 1,0%, respetivamente) na semana 48. A diferença entre tratamentos ajustada entre cabotegravir mais rilpivirina administrada a cada 2 meses e a cada mês (0,8; IC 95%: -0,6, 2,2) atendeu ao critério de não inferioridade (limite superior de IC 95% abaixo de 4%).

**Tabela 10 Resultados virológicos do tratamento aleatorizado no estudo ATLAS-2M às 48 semanas (análise instantânea)**

|                                               | Administração a cada 2 meses (Q8W) | Administração mensal (Q4W) |
|-----------------------------------------------|------------------------------------|----------------------------|
|                                               | N=522 (%)                          | N=523 (%)                  |
| ARN VIH-1 $\geq 50$ cópias/ml <sup>†</sup>    | 9 (1,7)                            | 5 (1,0)                    |
| Diferença entre Tratamentos % (IC 95%)*       | 0,8 (-0,6; 2,2)                    |                            |
| ARN VIH-1 $\geq 50$ cópias/ml                 | 492 (94,3)                         | 489 (93,5)                 |
| Diferença entre Tratamentos % (IC 95%)*       | 0,8 (-2,1; 3,7)                    |                            |
| Sem dados virológicos no período da semana 48 | 21 (4,0)                           | 29 (5,5)                   |
| Razões:                                       |                                    |                            |
| Estudo descontinuado devido a EA ou morte     | 9 (1,7)                            | 13 (2,5)                   |
| Estudo descontinuado por outras razões        | 12 (2,3)                           | 16 (3,1)                   |
| No estudo mas com dados em falta na janela    | 0                                  | 0                          |

\* Ajustada para fatores de estratificação basais.

<sup>†</sup> Inclui indivíduos que descontinuaram por falta de eficácia, descontinuaram não tendo supressão.

N=Número de indivíduos em cada grupo de tratamento, IC=intervalo de confiança, RAC=regime antirretroviral corrente.

**Tabela 11 Proporção de indivíduos com ARN plasmático do VIH-1  $\geq 50$  cópias/ml no estudo ATLAS-2M na semana 48 para fatores-chave basais (resultados instantâneos).**

| Fatores a nível basal                                     |                              | Número de ARN HIV-1 $\geq 50$ c/ml/ Total Avaliado (%) |                            |
|-----------------------------------------------------------|------------------------------|--------------------------------------------------------|----------------------------|
|                                                           |                              | Administração a cada 2 meses (Q8W)                     | Administração mensal (Q4W) |
| Contagem de células CD4+ basal (células/mm <sup>3</sup> ) | < 350                        | 1/35 (2,9)                                             | 1/27 (3,7)                 |
|                                                           | 350 to < 500                 | 1/96 (1,0)                                             | 0/89                       |
|                                                           | $\geq 500$                   | 7/391 (1,8)                                            | 4/407 (1,0)                |
| Género                                                    | Masculino                    | 4/385 (1,0)                                            | 5/380 (1,3)                |
|                                                           | Feminino                     | 5/137 (3,5)                                            | 0/143                      |
| Raça                                                      | Caucasiana                   | 5/370 (1,4)                                            | 5/393 (1,3)                |
|                                                           | Não-Caucasiana               | 4/152 (2,6)                                            | 0/130                      |
|                                                           | Africana/Americana Negra     | 4/101 (4,0)                                            | 0/ 90                      |
|                                                           | Não-Africana/Americana Negra | 5/421 (1,2)                                            | 5/421 (1,2)                |
| IMC                                                       | < 30 kg/m <sup>2</sup>       | 3/409 (0,7)                                            | 3/425 (0,7)                |
|                                                           | $\geq 30$ kg/m <sup>2</sup>  | 6/113 (5,3)                                            | 2/98 (2,0)                 |
| Idade (anos)                                              | < 35                         | 4/137 (2,9)                                            | 1/145 (0,7)                |
|                                                           | 35 to < 50                   | 3/242 (1,2)                                            | 2/239 (0,8)                |
|                                                           | $\geq 50$                    | 2/143 (1,4)                                            | 2/139 (1,4)                |
| Exposição prévia a CAB/RPV                                | Nenhuma                      | 5/327 (1,5)                                            | 5/327 (1,5)                |
|                                                           | 1-24 semanas                 | 3/69 (4,3)                                             | 0/68                       |
|                                                           | > 24 semanas                 | 1/126 (0,8)                                            | 0/128                      |

IMC=índice de massa corporal, CAB=cabotegravir, RPV=rilpivirina

No estudo ATLAS-2M, as diferenças entre tratamentos para o objetivo primário entre as características basais (contagem de linfócitos CD4+, género, raça, IMC, idade e exposição prévia a cabotegravir + rilpivirina) não foram clinicamente significativas.

Os resultados de eficácia na semana 96 são consistentes com os resultados do objetivo primário na semana 48. A administração de rilpivirina mais cabotegravir injetável a cada 2 meses não é inferior a rilpivirina e cabotegravir administrados a cada mês. A proporção de indivíduos com ARN plasmático do VIH-1  $\geq 50$  c/ml, na semana 96, na administração de rilpivirina mais cabotegravir a cada 2 meses (n=522) e na administração mensal de rilpivirina mais cabotegravir (n=523) foi de 2,1% e 1,1% respetivamente (diferença entre tratamentos ajustada entre a administração de rilpivirina mais cabotegravir a cada 2 meses e a administração mensal [1,0; IC 95%: -0,6; 2,5]). A proporção de indivíduos com ARN plasmático do VIH-1  $< 50$  c/ml, na semana 96, na administração de rilpivirina mais cabotegravir a cada 2 meses e na administração mensal de rilpivirina mais cabotegravir foi de 91% e 90,2% respetivamente (diferença entre tratamentos ajustada entre a administração de rilpivirina e cabotegravir a cada 2 meses e a administração mensal [0,8; IC 95%: -2,8; 4,3]).

Os resultados de eficácia na semana 152 são consistentes com os resultados do objetivo primário na semana 48 e na semana 96. A administração de rilpivirina mais cabotegravir injetável a cada 2 meses não é inferior a rilpivirina e cabotegravir administrados a cada mês. Numa análise de ITT, a proporção de indivíduos com ARN plasmático do VIH-1  $\geq 50$  c/ml, na semana 152, na administração de rilpivirina mais cabotegravir a cada 2 meses (n=522) e na administração mensal de rilpivirina mais cabotegravir (n=523) foi de 2,7% e 1,0% respetivamente (diferença entre tratamentos ajustada entre a administração de rilpivirina mais cabotegravir a cada 2 meses e a administração mensal [1,7; IC 95%: 0,1; 3,3]). Numa análise de ITT, a proporção de indivíduos com ARN plasmático do VIH-1  $< 50$  c/ml, na semana 152, na administração de rilpivirina mais cabotegravir a cada 2 meses e na administração mensal de rilpivirina mais cabotegravir foi de 87% e 86% respetivamente (diferença entre tratamentos ajustada entre a administração de rilpivirina mais cabotegravir a cada 2 meses e a administração mensal [1,5; IC 95%: -2,6; 5,6]).

#### *Análises post-hoc*

As análises multivariadas de estudos de Fase 3 agrupados (ATLAS até às 96 semanas, FLAIR até às 124 semanas, ATLAS-2M até às 152 semanas) examinaram a influência de vários fatores no risco de falência virológica confirmada (FVC). A análise de fatores basais (AFB) examinou o nível basal viral e características dos participantes e regime posológico; e a análise multivariada (AMV) incluiu os fatores basais e incorporou as concentrações plasmáticas previstas do medicamento após o nível basal em FVC utilizando modulação de regressão com um procedimento de seleção da variável. Após um total de 4291 pessoas-ano, a taxa de incidência de FVC não ajustada foi de 0,54 por 100 pessoas-ano; foram notificadas 23 FVC (1,4% de 1651 indivíduos nestes estudos).

A AFB demonstrou que as mutações associadas a resistência à rilpivirina (razão da taxa de incidência, IRR=21,65,  $p < 0,0001$ ), VIH-1 subtipo A6/A1 (IRR=12,87,  $p < 0,0001$ ) e IRR do índice de massa corporal=1,09 por aumento de 1 unidade,  $p=0,04$ ; IRR=3,97 de  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>,  $p=0,01$ ) estavam associadas a FVC. Outras variáveis incluindo posologia Q4W ou Q8W, género feminino, ou mutações associadas a resistência a CAB/INI não tiveram associação significativa com FVC. Uma combinação de pelo menos 2 dos seguintes fatores-chave de nível basal foi associada a um aumento do risco de FVC: mutações associadas a resistência à rilpivirina, VIH-1 subtipo A6/A1 ou IMC  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> (Tabela 12).

**Tabela 12 Resultados virológicos por presença de fatores-chave basais de mutações de resistência à rilpivirina, VIH-1 subtipo A6/A1<sup>1</sup> e IMC  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>**

| Fatores Basais (número)                      | Sucessos virológicos <sup>2</sup>  | Falência Virológica Confirmada (%) <sup>3</sup> |
|----------------------------------------------|------------------------------------|-------------------------------------------------|
| 0                                            | 844/970 (87,0)                     | 4/970 (0,4)                                     |
| 1                                            | 343/404 (84,9)                     | 8/404 (2,0) <sup>4</sup>                        |
| $\geq 2$                                     | 44/57 (77,2)                       | 11/57 (19,3) <sup>5</sup>                       |
| <b>TOTAL</b><br>(95% Intervalo de Confiança) | 1231/1431 (86/0)<br>(84,1%; 87,8%) | 23/1431 (1,6) <sup>6</sup><br>(1,0%; 2,4%)      |

- 
- <sup>1</sup> Classificação VIH-1 A1 ou A6 baseada no painel da Biblioteca Nacional de Los Alamos da base de dados de Sequência de VIH (Junho 2020).
- <sup>2</sup> Baseado no algoritmo Instantâneo da FDA de ARN < 50 cópias/ml na semana 48 para o estudo ATLAS, na semana 124 para o estudo FLAIR, na semana 152 para o estudo ATLAS-2M.
- <sup>3</sup> Definido como duas medições consecutivas de ARN VIH  $\geq 200$  cópias/ml.
- <sup>4</sup> Valor Preditivo Positivo (VPP) < 1%; Valor Preditivo Negativo (VPN) 98,5%; sensibilidade 34,8%; especificidade 71,9%.
- <sup>5</sup> VPP 19,3%; VPN 99,1%; sensibilidade 47,8%; especificidade 96,7%.
- <sup>6</sup> Conjunto de dados da análise com todas as covariáveis não em falta para fatores basais (de um total de 1651 indivíduos).

Em doentes com pelo menos dois destes factores de risco, a proporção de indivíduos que tiveram FVC foi superior do que aquela observada em doentes sem nenhum ou com um factor de risco, com FVC identificada em 6/24 doentes [25,0%, 95% IC (9,8%; 46,7%)] tratados com regime posológico a cada 2 meses e 5/33 doentes [15,2%, 95% IC (5,1%; 31,9%)] tratados com o regime posológico mensal.

#### *Transição oral com outra TAR*

Numa análise retrospectiva de dados agregados de 3 estudos clínicos (FLAIR, ATLAS-2M e LATTE-2/estudo 200056), foram incluídos 29 indivíduos que receberam transição oral durante um período mediano de 59 dias (percentis 25 e 75 53-135) com TAR diferente de rilpivirina com cabotegravir (transição oral alternativa) durante o tratamento com REKAMBYS com cabotegravir de longa ação (LA) em injeções intramusculares (IM). A idade mediana dos indivíduos foi de 32 anos, 14% eram mulheres, 31% eram não caucasianos, 97% receberam um regime baseado em INI como regime alternativo para a transição oral, 41% receberam um NNRTI como parte do seu regime alternativo de transição oral (incluindo rilpivirina em 11/12 casos) e 62% receberam um NRTI. Três indivíduos foram excluídos durante a transição oral ou logo após a transição oral por questões não relacionadas com segurança. A maioria ( $\geq 96\%$ ) dos indivíduos mantiveram a supressão virológica (ARN plasmático VIH-1 <50 c/ml). Durante a transição com terapêutica oral alternativa e durante o período após a transição oral alternativa (até 2 injeções de REKAMBYS com cabotegravir após transição oral), não foram observados casos de FVC (confirmado ARN plasmático VIH-1  $\geq 200$  c/ml).

#### População pediátrica

A segurança, aceitabilidade, tolerabilidade e farmacocinética de rilpivirina mais cabotegravir foram avaliadas num estudo de Fase 1/2, multicêntrico, aberto e não comparativo em curso, MOCHA (IMPAACT 2017).

Na Coorte 2 deste estudo, 144 adolescentes com supressão viral descontinuaram o seu regime TAR anterior ao estudo e receberam um comprimido de 25 mg de rilpivirina mais um comprimido de 30 mg de cabotegravir diariamente durante pelo menos 4 semanas, seguidas de injeções IM de rilpivirina a cada 2 meses (meses 1 e 2: injeção de 900 mg e, a partir daí, injeção de 900 mg a cada 2 meses) e injeções IM de cabotegravir (meses 1 e 2: injeção de 600 mg e, a partir daí, injeção de 600 mg a cada 2 meses).

No nível basal, a idade mediana dos participantes era de 15,0 anos, o peso mediano era de 48,5 kg (intervalo: 35,2; 100,9), o IMC mediano era de 19,5 kg/m<sup>2</sup> (intervalo: 16,0; 34,3), 51,4% eram do sexo feminino, 98,6% eram não-caucasianos e 4 participantes tinham uma contagem de células CD4<sup>+</sup> inferior a 350 células por mm<sup>3</sup>.

A atividade antiviral foi avaliada como um objetivo secundário, com 139 dos 144 participantes (96,5% [algoritmo instantâneo]) a permanecerem com supressão viral (valor de ARN VIH-1 plasmático <50 c/ml) na semana 24.

A Agência Europeia de Medicamentos diferiu a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com REKAMBYS injetável em um ou mais subgrupos da população pediátrica no tratamento da infeção por VIH-1 (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

## 5.2 Propriedades farmacocinéticas

As propriedades farmacocinéticas populacionais de REKAMBYS foram avaliadas em adultos saudáveis e infectados por VIH-1.

**Tabela 13: Parâmetros farmacocinéticos da rilpivirina após administração oral uma vez por dia e depois das injeções intramusculares inicial, mensais ou a cada dois meses de REKAMBYS em adultos**

| Fase de administração                 | Regime posológico           | Média geométrica (5°; 95° Percentil)             |                             |                                          |
|---------------------------------------|-----------------------------|--------------------------------------------------|-----------------------------|------------------------------------------|
|                                       |                             | AUC <sub>(0-tau)</sub> <sup>b</sup><br>(ng•h/ml) | C <sub>max</sub><br>(ng/ml) | C <sub>tau</sub> <sup>b</sup><br>(ng/ml) |
| Introdução Oral <sup>c</sup>          | 25 mg PO<br>uma vez por dia | 2083<br>(1125; 3748)                             | 116<br>(49; 244)            | 79<br>(32; 177)                          |
| Injeção Inicial <sup>a,d</sup>        | 900 mg IM<br>dose inicial   | 44 842<br>(21 712; 87 575)                       | 144<br>(94; 221)            | 42<br>(22; 79)                           |
| Injeção Mensal <sup>a,e</sup>         | 600 mg IM<br>mensal         | 68 324<br>(39 042; 118 111)                      | 121<br>(68; 210)            | 86<br>(50; 147)                          |
| Injeção a cada 2 meses <sup>a,e</sup> | 900 mg IM<br>a cada 2 meses | 132 450<br>(76 638; 221 783)                     | 138<br>(81; 228)            | 69<br>(38; 119)                          |

<sup>a</sup> Com base em estimativas *post-hoc* individuais provenientes do modelo farmacocinético populacional de rilpivirina IM (dados agrupados dos estudos FLAIR, ATLAS e ATLAS-2M).

<sup>b</sup> tau é o intervalo entre doses: 24 horas para oral; 1 ou 2 meses para injeções IM mensais ou a cada 2 meses.

<sup>c</sup> Para a rilpivirina oral, C<sub>tau</sub> representa dados agrupados observados nos estudos FLAIR, ATLAS e ATLAS-2M, AUC<sub>(0-tau)</sub> e C<sub>max</sub> representam dados farmacocinéticos de estudos de Fase 3 com rilpivirina oral.

<sup>d</sup> Quando administrado com introdução oral, a C<sub>max</sub> da injeção inicial reflete principalmente a administração oral, uma vez que a injeção inicial foi administrada no mesmo dia que a última dose oral. Quando administrado sem introdução oral (diretamente para injetável, n=110), a média geométrica (5°, 95° percentil) da C<sub>max</sub> de rilpivirina observada (1 semana após a injeção inicial) foi de 68,0 ng/ml (28;220) e a C<sub>tau</sub> foi de 49 ng/ml (18;138).

<sup>e</sup> Dados da semana 48.

### Absorção

Rilpivirina injetável de libertação prolongada demonstra uma cinética limitada pela taxa de absorção (isto é, farmacocinética *flip-flop*) decorrente da lenta absorção do músculo glúteo para a circulação sistémica, resultando em concentrações plasmáticas de rilpivirina sustentadas.

Após uma dose intramuscular única, as concentrações plasmáticas de rilpivirina são detetáveis no primeiro dia e aumentam gradualmente para atingir as concentrações plasmáticas máximas após uma mediana de 3-4 dias. A rilpivirina tem sido detetada no plasma até 52 semanas ou mais após administração de uma dose única de REKAMBYS. Após 1 ano de injeções mensais ou a cada 2 meses, é atingida aproximadamente 80% da exposição farmacocinética do estado estacionário de rilpivirina.

A exposição plasmática de rilpivirina aumenta em proporção ou ligeiramente menos que em proporção à dose após injeções IM únicas e repetidas de doses entre 300 e 1200 mg.

### Distribuição

A rilpivirina liga-se aproximadamente 99,7% às proteínas plasmáticas *in vitro*, principalmente à albumina. Com base em análise farmacocinética populacional, o volume aparente típico do compartimento central (V<sub>c</sub>/F) para a rilpivirina após administração IM foi estimado em 132 l, refletindo uma distribuição moderada para os tecidos periféricos.

A rilpivirina está presente no líquido cefalorraquidiano (LCR). Em indivíduos infectados por VIH-1 a receber um regime de rilpivirina injetável mais cabotegravir injetável, a mediana da razão entre a concentração de rilpivirina no LCR e no plasma (n=16) foi 1,07 a 1,32% (intervalo: não quantificável a 1,69%). Em conformidade com as concentrações terapêuticas de rilpivirina no LCR, o ARN do VIH-1 no LCR (n=16) foi < 50 c/ml em 100% e < 2 c/ml em 15/16 (94%) dos indivíduos. No mesmo ponto



temporal, o ARN plasmático do VIH-1 (n=18) foi < 50 c/ml em 100% e < 2 c/ml em 12/18 (66,7%) dos indivíduos.

### Biotransformação

Experiências *in vitro* indicam que a rilpivirina sofre principalmente um metabolismo oxidativo mediado pelo sistema 3A do citocromo P450 (CYP).

### Eliminação

A semivida aparente média da rilpivirina após administração de REKAMBYS é limitada pela taxa de absorção e foi estimada em 13-28 semanas.

A depuração plasmática aparente (CL/F) da rilpivirina foi estimada em 5,08 l/h.

Após administração de uma dose única de <sup>14</sup>C-rilpivirina oral, uma média de 85% e 6,1% de radioatividade foi recuperada nas fezes e na urina, respetivamente. Nas fezes, a rilpivirina inalterada representou em média 25% da dose administrada. Foram detetadas apenas quantidades vestigiais de rilpivirina inalterada (< 1% da dose) na urina.

### Populações especiais de doentes

#### *Género*

Não foram observadas diferenças clinicamente relevantes na exposição à rilpivirina após administração intramuscular (IM) entre homens e mulheres.

#### *Raça*

Não foram observados efeitos clinicamente relevantes da raça na exposição à rilpivirina após administração intramuscular.

#### *IMC*

Não foram observados efeitos clinicamente relevantes do IMC na exposição à rilpivirina após administração intramuscular.

#### *Idosos*

Não foram observados efeitos clinicamente relevantes da idade na exposição à rilpivirina após administração intramuscular. Os dados farmacocinéticos para a rilpivirina em indivíduos com > 65 anos são limitados.

#### *Compromisso renal*

A farmacocinética da rilpivirina não foi estudada em doentes com insuficiência renal. A eliminação renal da rilpivirina é negligenciável. Não é necessário qualquer ajuste da dose em doentes com compromisso renal ligeiro ou moderado. Em doentes com compromisso renal grave ou doença renal em fase terminal, REKAMBYS deve ser utilizado com precaução, uma vez que as concentrações plasmáticas podem ser aumentadas devido à alteração da absorção, distribuição e/ou metabolismo secundário à disfunção renal. Em doentes com compromisso renal grave ou doença renal em fase terminal, a associação de REKAMBYS com um inibidor potente da CYP3A só deve ser utilizada se os benefícios forem superiores aos riscos. Uma vez que a rilpivirina se liga extensamente às proteínas plasmáticas, é improvável que seja significativamente removida por hemodiálise ou diálise peritoneal (ver secção 4.2).

#### *Compromisso hepático*

A rilpivirina é metabolizada e eliminada principalmente pelo fígado. Num estudo que comparou 8 doentes com compromisso hepático ligeiro (classificação Child-Pugh A) a 8 controlos correspondentes, e 8 doentes com compromisso hepático moderado (classificação Child-Pugh B) a 8 controlos correspondentes, a exposição da dose múltipla da rilpivirina oral foi 47% superior em doentes com compromisso hepático ligeiro e 5% superior em doentes com compromisso hepático

moderado. No entanto, não pode ser excluído que a exposição à rilpivirina livre, farmacologicamente ativa aumenta significativamente no comprometimento hepático moderado. Não é sugerido qualquer ajuste da dose, mas é recomendada precaução em doentes com comprometimento hepático moderado. REKAMBYS não foi estudado em doentes com comprometimento hepático grave (classificação Child-Pugh C). Assim, REKAMBYS não é recomendado em doentes com comprometimento hepático grave (ver secção 4.2).

#### *Doentes co-infectados por VHB/VHC*

A análise farmacocinética populacional indicou que a co-infecção pelo vírus da hepatite B e/ou C não teve um efeito clinicamente relevante na exposição à rilpivirina após ingestão de rilpivirina oral.

#### *Doentes pediátricos*

A farmacocinética da rilpivirina em crianças com idade inferior a 12 anos e adolescentes com peso inferior a 35 kg não foi estabelecida para REKAMBYS.

#### *Adolescentes*

As análises farmacocinéticas populacionais não revelaram diferenças clinicamente relevantes na exposição entre participantes adolescentes (com idade igual ou superior a 12 anos e peso igual ou superior a 35 kg) e participantes adultos infectados e não infectados pelo VIH-1. Assim, não é necessário qualquer ajuste da dose para adolescentes com peso  $\geq 35$  kg.

**Tabela 14** Parâmetros farmacocinéticos da rilpivirina após administração oral uma vez por dia e depois das injeções intramusculares inicial, mensais ou a cada dois meses de REKAMBYS em adolescentes (com idade entre os 12 e os 18 anos e com peso  $\geq 35$  kg)

| População    | Fase de administração                 | Regime posológico        | Média geométrica (5°; 95° Percentil)             |                             |                                          |
|--------------|---------------------------------------|--------------------------|--------------------------------------------------|-----------------------------|------------------------------------------|
|              |                                       |                          | AUC <sub>(0-tau)</sub> <sup>b</sup><br>(ng•h/ml) | C <sub>max</sub><br>(ng/ml) | C <sub>tau</sub> <sup>b</sup><br>(ng/ml) |
| Adolescentes | Introdução Oral <sup>c</sup>          | 25 mg PO uma vez por dia | 2389<br>(1259; 4414)                             | 144<br>(81; 234)            | 76<br>(28; 184)                          |
|              | Injeção Inicial <sup>a,d</sup>        | 900 mg IM dose inicial   | 35 259<br>(20 301; 63 047)                       | 135<br>(86; 211)            | 37<br>(22; 59)                           |
|              | Injeção Mensal <sup>a,e</sup>         | 600 mg IM mensal         | 84 280<br>(49 444; 156 987)                      | 146<br>(85; 269)            | 109<br>(65; 202)                         |
|              | Injeção a cada 2 meses <sup>a,f</sup> | 900 mg IM a cada 2 meses | 110 686<br>(78 480; 151 744)                     | 108<br>(68; 164)            | 62<br>(45; 88)                           |

<sup>a</sup> Com base em estimativas post-hoc individuais provenientes do modelo farmacocinético populacional de rilpivirina IM (MOCHA, IMPAACT 2017).

<sup>b</sup> tau é o intervalo entre doses: 24 horas para oral; 1 ou 2 meses para injeções IM mensais ou a cada 2 meses.

<sup>c</sup> Os valores dos parâmetros farmacocinéticos da introdução oral representam o estado estacionário.

<sup>d</sup> Quando administrado com introdução oral, a C<sub>max</sub> da injeção inicial reflete principalmente a administração oral, uma vez que a injeção inicial foi administrada no mesmo dia que a última dose oral; contudo, os valores de AUC<sub>tau</sub> e C<sub>tau</sub> na Semana 4 refletem a injeção inicial.

<sup>e</sup> Injeção mensal: 11.ª injeção de RPV LA IM (40-44 semanas após a injeção de iniciação).

<sup>f</sup> Injeção a cada 2 meses: 6.ª injeção de RPV LA IM (36-44 semanas após a injeção de iniciação).

### 5.3 Dados de segurança pré-clínica

Todos os estudos foram realizados com rilpivirina de uso oral exceto os estudos de tolerância local com injeções de REKAMBYS.

### Estudos de toxicidade repetida

Foi observada toxicidade hepática associada com a indução das enzimas hepáticas em roedores. Nos cães, foram observados efeitos semelhantes a colestase.

### Estudos de toxicologia reprodutiva

Estudos em animais não demonstraram evidências de toxicidade embrionária ou fetal relevantes ou efeito na função reprodutiva. Não houve teratogenicidade com rilpivirina em ratos e coelhos. As exposições a Níveis Em Que Não Foram Observados Efeitos Adversos (NOAELs) embrio-fetais em ratos e coelhos foram, respectivamente,  $\geq 12$  e  $\geq 57$  vezes a exposição em seres humanos na dose diária máxima recomendada de 25 mg uma vez por dia em doentes infetados por VIH-1 ou na dose de injeção intramuscular de 600 mg ou 900 mg de suspensão injetável de ação prolongada de rilpivirina.

### Carcinogénese e mutagénese

O potencial carcinogénico da rilpivirina oral foi avaliado através de uma administração oral por sonda gástrica em ratinhos e ratos até às 104 semanas. Nas doses mais baixas testadas nos estudos de carcinogenicidade, as exposições sistémicas (baseadas na AUC) à rilpivirina foram  $\geq 17$  vezes (ratinhos) e  $\geq 2$  vezes (ratos) a exposição em seres humanos na dose diária máxima recomendada de 25 mg uma vez por dia em doentes infetados por VIH-1 ou na dose de injeção intramuscular de 600 mg ou 900 mg de suspensão injetável de ação prolongada de rilpivirina. Nos ratos, não houve neoplasias relacionadas com o fármaco. Nos ratinhos, a rilpivirina foi positiva para neoplasias hepatocelulares em machos e fêmeas. Os resultados hepatocelulares observados em ratinhos podem ser específicos dos roedores.

A rilpivirina apresentou resultados negativos na ausência e presença de um sistema de ativação metabólico, no ensaio de mutação reversa de Ames *in vitro* e no ensaio de clastogenicidade de linfomas do rato *in vitro*. A rilpivirina não induziu lesões cromossómicas no teste de micronúcleos *in vivo* em ratinhos.

### Tolerância local ao REKAMBYS

Após uma administração IM repetida de REKAMBYS a longo prazo em cães e miniporcos, foi observado eritema ligeiro, de curta duração (isto é, 1-4 dias em miniporcos), e na necropsia foram observados depósitos brancos nos locais de injeção, acompanhados por tumefação e descoloração dos gânglios linfáticos drenantes. A análise microscópica revelou infiltração de macrófagos e depósitos eosinofílicos nos locais de injeção. Uma resposta de infiltração de macrófagos foi também observada nos gânglios linfáticos drenantes/regionais. Estes resultados foram considerados ser uma reação ao material depositado em vez de uma manifestação de irritação local.

## **6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS**

### **6.1 Lista dos excipientes**

poloxâmero 338

ácido cítrico mono-hidratado (E330)

glucose mono-hidratada

di-hidrogenofosfato de sódio mono-hidratado

hidróxido de sódio (E524) (para ajustar pH e garantir isotonicidade)

água para preparações injetáveis

### **6.2 Incompatibilidades**

Este medicamento não pode ser misturado com outros medicamentos ou solventes.

### 6.3 Prazo de validade

3 anos

A estabilidade química e física em uso foi demonstrada para 6 horas a 25 °C.

Assim que a suspensão tenha sido extraída para dentro da seringa, a injeção deve ser administrada assim que possível, ainda que a mesma possa permanecer na seringa por um período até 2 horas. Se forem excedidas as 2 horas, o medicamento, a seringa e a agulha têm de ser rejeitados.

### 6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar no frigorífico (2 °C - 8 °C).  
Não congelar.

Previamente à administração, o frasco para injetáveis deve ser colocado à temperatura ambiente (não excedendo os 25 °C). O frasco para injetáveis pode permanecer na embalagem exterior à temperatura ambiente por um período até 6 horas; não volte a colocar no frigorífico. Se não for utilizado no prazo de 6 horas, o frasco para injetáveis tem de ser rejeitado (ver secção 6.3).

### 6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Frasco para injetáveis de vidro tipo I.

#### Embalagem de 600 mg

Cada embalagem contém um frasco para injetáveis de vidro transparente de 4 ml, com uma rolha de elastómero butílico e selagem de alumínio com um botão *flip-off*, 1 seringa (graduação de 0,2 ml), 1 adaptador para frascos para injetáveis e 1 agulha para injeção (calibre 23, 3,81 cm).

#### Embalagem de 900 mg

Cada embalagem contém um frasco para injetáveis de vidro transparente de 4 ml, com uma rolha de elastómero butílico e selagem de alumínio com um botão *flip-off*, 1 seringa (graduação de 0,2 ml), 1 adaptador para frascos para injetáveis e 1 agulha para injeção (calibre 23, 3,81 cm).

### 6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

São fornecidas instruções completas de utilização e de manuseamento de REKAMBYSS no folheto informativo (ver Instruções de Utilização).

## 7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

## 8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

**9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Data da primeira autorização: 17 de dezembro de 2020

**10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <https://www.ema.europa.eu/>

## **ANEXO II**

- A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

**A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**

Nome e endereço do(s) fabricante(s) responsável(veis) pela libertação do lote

Janssen Pharmaceutica NV  
Turnhoutseweg 30  
B-2340 Beerse  
Bélgica

**B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

**C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

- **Relatórios periódicos de segurança (RPS)**

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado (AIM) deverá apresentar o primeiro RPS para este medicamento no prazo de 6 meses após a concessão da autorização.

**D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

- **Plano de gestão do risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos;
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).
- **Obrigações de concretizar as medidas de pós-autorização**

O Titular da AIM deverá completar, dentro dos prazos indicados, as seguintes medidas:

| <b>Descrição</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | <b>Data limite</b> |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|
| O Titular de AIM realizará um estudo de coorte prospectivo (estudo COMBINE-2) para recolher dados de doentes para avaliar a efectividade clínica, a adesão, a durabilidade e as descontinuações após iniciar o regime de longa ação cabotegravir e rilpivirina. O estudo também monitorizará a resistência e resposta aos regimes anti-retrovirais subsequentes entre os doentes que mudaram de regime de longa ação com cabotegravir e rilpivirina para outro regime. O Titular de AIM irá submeter os resultados interinos do estudo anualmente e os resultados finais do estudo em setembro de 2026.                                                                                                     | Setembro de 2026   |
| O Titular de AIM realizará um Estudo de Utilização do Medicamento (EUM) de dados reais a 5 anos. Este estudo de coorte observacional tem como objetivo compreender melhor a população de doentes que recebem regimes que contenham cabotegravir injetável de longa ação e/ou rilpivirina injetável de longa ação na prática clínica de rotina. O estudo avaliará padrões de utilização, adesão e efectividade clínica pós-comercialização destes regimes e monitorizará a resistência entre falência virológica para os quais estejam disponíveis dados de tests de resistência. O Titular de AIM irá submeter resultados interinos do estudo anualmente e os resultados finais do EUM em setembro de 2026. | Setembro de 2026   |



**ANEXO III**  
**ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO**

## **A. ROTULAGEM**

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO****CARTONAGEM – 600 mg****1. NOME DO MEDICAMENTO**

REKAMBYS 600 mg suspensão injetável de libertação prolongada  
rilpivirina

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

Cada frasco para injetáveis contém 600 mg de rilpivirina

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Excipientes: poloxâmero 338, ácido cítrico mono-hidratado, glucose mono-hidratada, di-hidrogenofosfato de sódio mono-hidratado, hidróxido de sódio para ajustar pH e garantir isotonicidade, água para preparações injetáveis

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Suspensão injetável de libertação prolongada

Conteúdo:

1 frasco para injetáveis

1 adaptador para frascos para injetáveis

1 seringa

1 agulha para injeção

2 ml

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Para via intramuscular.

Abrir aqui

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**

**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL

**9 CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Conservar entre 2 °C - 8 °C. Não congelar.

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL****11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/20/1482/001

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO****15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE****17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Código de barras 2D com identificador único incluído.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

PC  
SN  
NN

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO CARTÃO DE APOIO (NA CARTONAGEM) – 600 mg****1. NOME DO MEDICAMENTO**

REKAMBYS 600 mg suspensão injetável de liberação prolongada  
rilpivirina

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)****3. LISTA DOS EXCIPIENTES****4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

2 ml

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Para via intramuscular.

Leia as Instruções de Utilização antes de preparar REKAMBYS

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS****7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO****8. PRAZO DE VALIDADE****9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO****10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL****11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO****12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/20/1482/001

|                           |
|---------------------------|
| <b>13. NÚMERO DO LOTE</b> |
|---------------------------|

|                                                       |
|-------------------------------------------------------|
| <b>14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO</b> |
|-------------------------------------------------------|

|                                     |
|-------------------------------------|
| <b>15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO</b> |
|-------------------------------------|

|                                  |
|----------------------------------|
| <b>16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE</b> |
|----------------------------------|

|                                                      |
|------------------------------------------------------|
| <b>17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D</b> |
|------------------------------------------------------|

|                                                            |
|------------------------------------------------------------|
| <b>18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA</b> |
|------------------------------------------------------------|

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE  
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

**FRASCO PARA INJETÁVEIS – 600 mg**

**1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

REKAMBYS 600 mg  
rilpivirina  
IM

**2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO**

**3. PRAZO DE VALIDADE**

VAL

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE**

2 ml

**6. OUTROS**

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO****CARTONAGEM – 900 mg****1. NOME DO MEDICAMENTO**

REKAMBYS 900 mg suspensão injetável de libertação prolongada  
rilpivirina

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

Cada frasco para injetáveis contém 900 mg de rilpivirina

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Excipientes: poloxâmico 338, ácido cítrico mono-hidratado, glucose mono-hidratada, di-hidrogenofosfato de sódio mono-hidratado, hidróxido de sódio para ajustar pH e garantir isotonicidade, água para preparações injetáveis

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Suspensão injetável de libertação prolongada

Conteúdo:

1 frasco para injetáveis

1 adaptador para frascos para injetáveis

1 seringa

1 agulha para injeção

3 ml

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Para via intramuscular.

Abrir aqui

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**



**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL

**9 CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Conservar entre 2 °C - 8 °C. Não congelar.

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL****11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/20/1482/002

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO****15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE****17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Código de barras 2D com identificador único incluído.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

PC  
SN  
NN

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO CARTÃO DE APOIO (NA CARTONAGEM) – 900 mg****1. NOME DO MEDICAMENTO**

REKAMBYS 900 mg suspensão injetável de liberação prolongada  
rilpivirina

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)****3. LISTA DOS EXCIPIENTES****4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

3 ml

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Para via intramuscular.

Leia as Instruções de Utilização antes de preparar REKAMBYS

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS****7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO****8. PRAZO DE VALIDADE****9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO****10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL****11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO****12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/20/1482/002

|                                                            |
|------------------------------------------------------------|
| <b>13. NÚMERO DO LOTE</b>                                  |
| <b>14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO</b>      |
| <b>15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO</b>                        |
| <b>16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE</b>                           |
| <b>17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D</b>       |
| <b>18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA</b> |

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE  
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

**FRASCO PARA INJETÁVEIS – 900 mg**

**1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

REKAMBYS 900 mg  
rilpivirina  
IM

**2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO**

**3. PRAZO DE VALIDADE**

VAL

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE**

3 ml

**6. OUTROS**

## **B. FOLHETO INFORMATIVO**

## **Folheto informativo: Informação para o utilizador**

### **REKAMBYS 600 mg suspensão injetável de libertação prolongada rilpivirina**

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Poderá ajudar, comunicando quaisquer efeitos indesejáveis que tenha. Para saber como comunicar efeitos indesejáveis, veja o final da secção 4.

#### **Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.**

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

#### **O que contém este folheto:**

1. O que é REKAMBYS e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de utilizar REKAMBYS
3. Como é administrado REKAMBYS
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar REKAMBYS
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

### **1. O que é REKAMBYS e para que é utilizado**

REKAMBYS contém a substância ativa rilpivirina. É um medicamento de um grupo chamado análogos não nucleósidos inibidores da transcriptase reversa (NNRTIs) que são utilizados para o tratamento da infeção pelo vírus da imunodeficiência humana tipo 1 (VIH-1).

REKAMBYS atua em conjunto com outros medicamentos para o VIH para bloquear a capacidade do vírus de fazer mais cópias de si mesmo. As injeções de REKAMBYS não curam a infeção por VIH mas ajudam a reduzir a quantidade de VIH no seu corpo e a mantê-la num nível baixo. Isto atrasa danos ao sistema imunitário e o desenvolvimento de infeções e doenças associadas à SIDA.

REKAMBYS é sempre administrado com outro medicamento para o VIH chamado cabotegravir injetável. São usados em conjunto, em adultos e adolescentes (com idade igual ou superior a 12 anos e peso igual ou superior a 35 kg), cuja infeção por VIH-1 já esteja sob controlo.

### **2. O que precisa de saber antes de utilizar REKAMBYS**

**Não utilize REKAMBYS** se tem alergia à rilpivirina ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).

**Não utilize REKAMBYS se estiver a tomar qualquer um dos seguintes medicamentos** uma vez que podem afetar a forma como REKAMBYS ou os outros medicamentos atuam:

- carbamazepina, oxcarbazepina, fenobarbital, fenitoína (medicamentos para tratar epilepsia e prevenir convulsões)
- rifabutina, rifampicina, rifapentina (medicamentos para tratar algumas infeções bacterianas, tais como tuberculose)
- dexametasona (um corticosteroide utilizado numa variedade de condições, tais como inflamação e reações alérgicas) como ciclo de tratamento pela boca ou injeção

- produtos que contenham hipericão (*Hypericum perforatum*, um remédio à base de plantas utilizado para a depressão).

Se está a tomar algum dos medicamentos acima, pergunte ao seu médico sobre alternativas.

### Advertências e precauções

Fale com o seu médico ou farmacêutico antes de utilizar REKAMBYS.

REKAMBYS não é uma cura para a infeção por VIH. É parte de um tratamento para diminuir a quantidade de vírus no sangue.

### Informe o seu médico sobre a sua situação

Verifique os seguintes pontos e informe o seu médico se algum deles se aplica a si.

- Tem de comparecer a todas as visitas planeadas para as injeções, não falte a nenhuma visita, é muito importante para o sucesso do seu tratamento. Se não conseguir comparecer a uma visita planeada, informe o seu médico assim que possível.
- Informe o seu médico se alguma vez sofreu de **problemas no seu fígado**, incluindo hepatite B ou hepatite C, ou **problemas nos seus rins**. O seu médico pode verificar quão bem o seu fígado ou rins funcionam para decidir se pode utilizar REKAMBYS. Ver em “Efeitos indesejáveis pouco frequentes” na secção 4 deste folheto os sinais de danos no fígado.
- Informe imediatamente o seu médico se notar quaisquer **sintomas de infeções** (por exemplo, febre, arrepios, suores). Em alguns doentes com VIH, pode ocorrer inflamação resultante de infeções anteriores, pouco depois do início do tratamento para o VIH. Supõe-se que estes sintomas são devidos a uma melhoria da resposta imunológica do organismo, permitindo assim ao organismo combater infeções que estavam previamente presentes mas que não causaram quaisquer sintomas evidentes.
- Informe também o seu médico imediatamente se notar quaisquer sintomas tais como fraqueza muscular, fraqueza que começa nas mãos e nos pés e sobe em direção ao tronco, palpitações, tremores ou hiperatividade. Isto é porque as doenças autoimunes (condições em que o sistema imunitário por engano ataca tecidos corporais saudáveis) também podem ocorrer depois de começar a tomar os medicamentos para o tratamento da sua infeção pelo VIH. As doenças autoimunes podem ocorrer vários meses após o início do tratamento.
- Fale com o seu médico se está a tomar qualquer medicamento que lhe foi informado poder causar um batimento cardíaco irregular colocando a vida em risco (torsade de pointes).

### Reações às Injeções

Ocorreram sintomas de reações pós-injeção em algumas pessoas minutos após receberem a sua injeção de rilpivirina. A maioria dos sintomas resolveram-se em poucos minutos após a injeção. Os sintomas de reações pós-injeção podem incluir: dificuldade em respirar, dores de estômago (cólicas), erupção na pele, suor, dormência da sua boca, sensação de ansiedade, sensação de calor, sentir-se atordoado ou sentir que vai desmaiar, alterações na pressão sanguínea e dores (ex.º: costas e peito). Informe o seu profissional de saúde se tiver estes sintomas após receber as suas injeções.

### As consultas regulares são importantes

É importante que **compareça às suas consultas planeadas** para receber REKAMBYS, para controlar a sua infeção pelo VIH e para impedir que a sua doença piore. Não falte a nenhuma consulta, é muito importante para o sucesso do seu tratamento. Se não conseguir comparecer a uma visita planeada, informe o seu médico assim que possível. Fale com o seu médico se estiver a pensar interromper o tratamento. Se se atrasar a receber a sua injeção de REKAMBYS ou se parar de receber REKAMBYS, necessitará de tomar outros medicamentos para tratar a infeção pelo VIH e para reduzir o risco do vírus se tornar resistente uma vez que os níveis do medicamento no seu corpo serão demasiado baixos para tratar a infeção por VIH.

### Crianças

REKAMBYS não se destina ao uso em crianças com menos de 12 anos ou adolescentes com peso inferior a 35 kg, uma vez que não foi estudado nestes doentes.

### **Outros medicamentos e REKAMBYS**

Informe o seu prestador de cuidados de saúde se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos. Alguns medicamentos podem afetar os níveis de REKAMBYS no sangue se os estiver a tomar enquanto estiver a ser tratado com REKAMBYS, ou REKAMBYS pode afetar o quão bem os outros medicamentos atuam.

**REKAMBYS não pode ser administrado com alguns outros medicamentos (ver ‘Não utilizar REKAMBYS’ na secção 2).**

**Os efeitos de REKAMBYS ou de outros medicamentos podem ser alterados** caso utilize REKAMBYS ao mesmo tempo que algum dos seguintes medicamentos:

- claritromicina, eritromicina (antibióticos)
- metadona (utilizado para tratar a privação e dependência de narcóticos)

Se está a tomar algum dos medicamentos acima, pergunte ao seu médico por alternativas.

### **Gravidez e amamentação**

Se estiver grávida ou planeia engravidar, contacte o seu médico imediatamente. O seu médico irá considerar o benefício e o risco para si e para o seu bebé de utilizar REKAMBYS enquanto estiver grávida. Se planeia engravidar, fale com o seu médico antes, uma vez que a rilpivirina pode permanecer no seu corpo por um período até 4 anos após a última injeção de REKAMBYS.

A amamentação não é recomendada em mulheres que vivem com VIH porque a infeção pelo VIH pode passar para o bebé através do leite materno.

Se está a amamentar ou pensa em amamentar, deverá assim que possível, aconselhar-se com o seu médico.

### **Condução de veículos e utilização de máquinas**

Alguns doentes podem sentir-se cansados, com tonturas ou com sono durante o tratamento com REKAMBYS. Não conduza ou utilize máquinas se sentir algum destes efeitos indesejáveis.

### **REKAMBYS contém sódio**

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por 2 ml de injeção, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

## **3. Como é administrado REKAMBYS**

Um enfermeiro ou médico irá administrar-lhe REKAMBYS como uma injeção no músculo da sua nádega (*injeção intramuscular ou IM*).

Ser-lhe-á administrada a sua injeção **uma vez por mês ou uma vez a cada 2 meses**, em conjunto com outro medicamento injetável chamado cabotegravir. O seu médico irá explicar com que frequência o medicamento será administrado.

**Quando iniciar o seu tratamento com REKAMBYS, você e o seu médico podem decidir começar** com o tratamento diário com um comprimido de 25 mg de rilpivirina com uma refeição e um comprimido de 30 mg de cabotegravir durante um mês antes da primeira injeção com REKAMBYS. Isto é chamado **período de introdução** – tomar os comprimidos antes de receber injeções de REKAMBYS e de cabotegravir irá permitir ao seu médico testar quão bem estes medicamentos se adequam a si.

A outra opção é que você e o seu médico podem decidir começar diretamente com injeções de REKAMBYS.

Se lhe vai ser administrado REKAMBYS a cada mês, o seu tratamento será o seguinte:



| Medicamento  | Quando                  |                                        |
|--------------|-------------------------|----------------------------------------|
|              | Primeira injeção        | Segunda injeção em diante, mensalmente |
| Rilpivirina  | injeção única de 900 mg | 600 mg por injeção a cada mês          |
| Cabotegravir | injeção única de 600 mg | 400 mg por injeção a cada mês          |

Se lhe vai ser administrado REKAMBYS a cada 2 meses, o seu tratamento será o seguinte:

| Medicamento  | Quando                                          |                                               |
|--------------|-------------------------------------------------|-----------------------------------------------|
|              | Primeira e segunda injeção, um mês de intervalo | Terceira injeção em diante, a cada dois meses |
| Rilpivirina  | injeção única de 900 mg                         | 900 mg por injeção, a cada 2 meses            |
| Cabotegravir | injeção única de 600 mg                         | 600 mg por injeção, a cada 2 meses            |

#### Se não receber uma injeção de REKAMBYS

É importante que compareça às suas consultas regulares planeadas para receber a sua injeção. Se faltar a uma consulta, contacte o seu médico imediatamente para marcar uma nova consulta.

**Fale com o seu médico** se achar que não irá conseguir receber a sua injeção de REKAMBYS na altura habitual. O seu médico poderá recomendar-lhe que tome comprimidos até que seja possível receber de novo uma injeção de REKAMBYS.

#### Se lhe for administrado mais REKAMBYS do que deveria

Este medicamento ser-lhe-á administrado por um médico ou enfermeiro, pelo que não é provável que lhe seja administrado em demasia. Se estiver preocupado, informe o seu médico ou enfermeiro.

#### Não pare de utilizar REKAMBYS sem lhe ser aconselhado pelo seu médico.

Utilize REKAMBYS durante o tempo recomendado pelo seu médico. Não pare sem que o seu médico lho aconselhe.

Baixos níveis de rilpivirina (a substância ativa de REKAMBYS) podem permanecer no seu corpo por um período até 4 anos após a interrupção do tratamento. No entanto, assim que receber a sua última injeção de REKAMBYS, os baixos níveis de rilpivirina que permanecem não irão atuar bem o suficiente contra o vírus que pode, então, tornar-se resistente. Para manter a sua infeção por VIH-1 sob controlo e impedir que o vírus se torne resistente, tem de iniciar um tratamento diferente para o VIH na altura em que a sua próxima injeção de REKAMBYS estava planeada.

## 4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

O que se segue é uma lista de efeitos indesejáveis que foram notificados com a utilização de REKAMBYS com cabotegravir injetável.

Efeitos indesejáveis muito frequentes (afetam pelo menos 1 em 10 pessoas)

- dor de cabeça
- reações no local de injeção – estas são geralmente ligeiras a moderadas e tornaram-se menos frequentes com o passar do tempo. Os sintomas podem incluir:
  - muito frequentes: dor e desconforto, uma massa ou nódulo endurecido
  - frequentes: vermelhidão, comichão, inchaço, calor ou nódoa negra (que pode incluir descoloração ou acumulação de sangue sob a pele).
  - pouco frequentes: dormência, hemorragia ligeira, um abcesso (acumulação de pus) ou celulite (calor, inchaço ou vermelhidão).
- sentir-se quente/febril (*pirexia*), que pode ocorrer dentro de uma semana após as injeções.

Efeitos indesejáveis frequentes (afetam menos de 1 em 10 pessoas)

- depressão
- ansiedade
- sonhos anormais
- dificuldade em dormir (*insónia*)
- tonturas
- sentir-se enjoado (*náuseas*)
- vômitos
- dor de barriga (*dor abdominal*)
- gases (*flatulência*)
- diarreia
- erupção na pele
- dor muscular (*mialgia*)
- cansaço (*fadiga*)
- sensação de fraqueza (*astenia*)
- mal-estar geral
- aumento de peso

Efeitos indesejáveis pouco frequentes (afetam menos de 1 em 100 pessoas):

- sentir-se com sono (*sonolência*)
- sentir-se atordoado, durante ou após a injeção. Isto pode levar a que desmaie.
- danos no fígado (os sinais podem incluir amarelecimento da pele e da parte branca dos olhos, perda de apetite, comichão, dor na barriga, fezes de cor clara ou urina invulgarmente escura).
- alterações nas análises sanguíneas ao fígado (aumento nas *transaminases*)
- aumento na *bilirrubina* (uma substância produzida pelo fígado) no sangue.

Outros efeitos indesejáveis

- dor abdominal grave causada pela inflamação do pâncreas (*pancreatite*).

Os seguintes efeitos indesejáveis que podem ocorrer com comprimidos de rilpivirina também podem ocorrer com injeção de REKAMBYS:

Efeitos indesejáveis muito frequentes (afetam pelo menos 1 em 10 pessoas)

- aumento do colesterol e/ou amilase pancreática no seu sangue

Efeitos indesejáveis frequentes (afetam menos de 1 em 10 pessoas)

- apetite diminuído
- perturbações do sono
- humor depressivo
- desconforto no estômago
- boca seca
- número de glóbulos brancos e/ou plaquetas baixo, diminuição na hemoglobina no seu sangue, aumento dos triglicéridos e/ou lipase no seu sangue

Efeitos indesejáveis pouco frequentes (afetam menos de 1 em 100 pessoas)

- sinais ou sintomas de inflamação ou infeção, por exemplo febre, arrepios, suores (*síndrome de reativação imunológica, ver secção 2 para mais detalhes*)

### **Comunicação de efeitos indesejáveis**

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do **sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V**. Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

## 5. Como conservar REKAMBYS

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior, após VAL. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Conservar no frigorífico (2 °C - 8 °C). Não congelar.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

## 6. Conteúdo da embalagem e outras informações

### Qual a composição de REKAMBYS

- A substância ativa é rilpivirina. Cada frasco para injetáveis de 2 ml contém 600 mg de rilpivirina.
- Os outros excipientes são poloxâmero 338, ácido cítrico mono-hidratado (E330), glucose mono-hidratada, di-hidrogenofosfato de sódio mono-hidratado, hidróxido de sódio (E524) para ajustar o pH e garantir isotonicidade e água para preparações injetáveis.

### Qual o aspeto de REKAMBYS e conteúdo da embalagem

Suspensão injetável de libertação prolongada. REKAMBYS é disponibilizado num frasco para injetáveis de vidro. A embalagem também contém 1 seringa, 1 adaptador para frascos para injetáveis e 1 agulha para injeção.

### Titular da Autorização de Introdução no Mercado

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

### Fabricante

Janssen Pharmaceutica NV  
Turnhoutseweg 30  
B-2340 Beerse  
Bélgica

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

#### **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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

**Malta**  
AM MANGION LTD  
Tel: +356 2397 6000

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

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

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

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

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

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

**Slovenija**  
Johnson & Johnson d.o.o.  
Tel: +386 1 401 18 00  
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

**Κύπρος**

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ  
Τηλ: +357 22 207 700

**Sverige**

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

**Latvija**

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

**Este folheto foi revisto pela última vez em**

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <https://www.ema.europa.eu/>.

A informação que se segue destina-se apenas a profissionais de saúde:

### Instruções de utilização da injeção de 2 ml de REKAMBYS:

#### Visão geral

Uma dose completa requer duas injeções:

2 ml de cabotegravir e 2 ml de rilpivirina.

Cabotegravir e rilpivirina são suspensões que não necessitam de diluição ou reconstituição adicional. As etapas de preparação de ambos os medicamentos são as mesmas. Siga cuidadosamente estas instruções ao preparar a suspensão injetável para evitar derrame.

Cabotegravir e rilpivirina são apenas para via intramuscular. Ambas as injeções têm de ser administradas em locais de injeção separados na região glútea.

**Nota:** É recomendada a região ventroglútea. A ordem de administração não é relevante.



#### Informação de conservação

- Conservar no frigorífico de 2 °C a 8 °C.

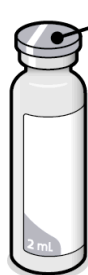
**Não** congelar.

#### A sua embalagem contém

- 1 frasco para injetáveis com rilpivirina
- 1 adaptador para frascos para injetáveis
- 1 seringa
- 1 agulha para injeção (calibre 23; 3,81 cm)

Considere a constituição do doente e baseie-se na sua avaliação clínica para selecionar uma agulha para injeção de comprimento adequado.

#### Frasco para injetáveis de rilpivirina

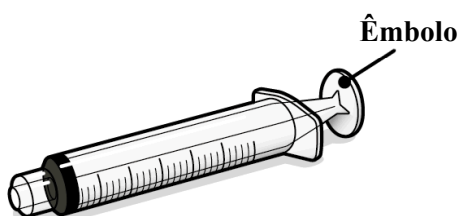


Tampa do frasco  
para injetáveis  
(rolha de borracha  
por baixo da  
tampa)

#### Adaptador do frasco para injetáveis



#### Seringa



Êmbolo

#### Agulha para injeção



Proteção da agulha

Tampa da agulha

## Também irá precisar de

- Luvas não estéreis
- 2 compressas com álcool
- 2 compressas de gaze
- Um recipiente adequado para objetos cortantes



**1 embalagem de cabotegravir 2 ml**

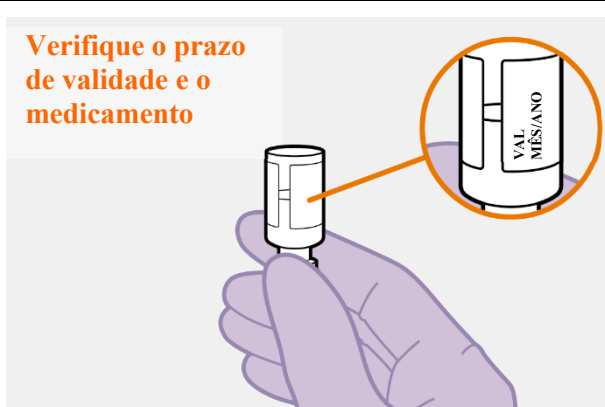


Certifique-se que tem a embalagem de cabotegravir por perto antes de começar.

## Preparação

### 1. Inspeção o frasco para injetáveis

**Verifique o prazo de validade e o medicamento**



- Verifique que o prazo de validade não foi ultrapassado.
- Inspeção os frascos para injetáveis imediatamente. Se conseguir ver corpos estranhos, não use o medicamento.

**Não utilize** se tiver sido ultrapassado o prazo de validade.

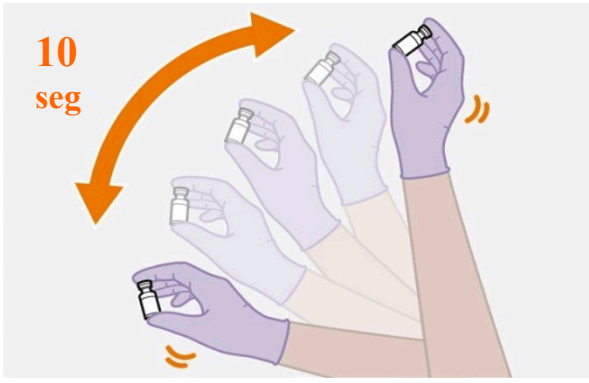
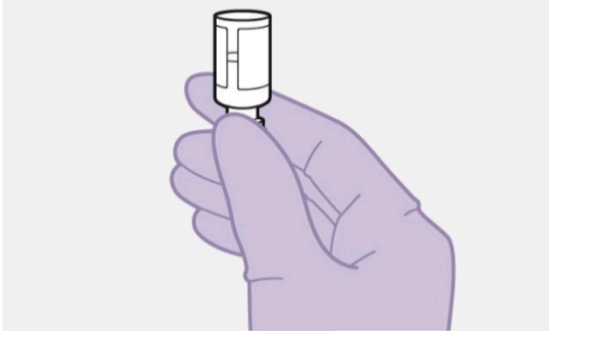
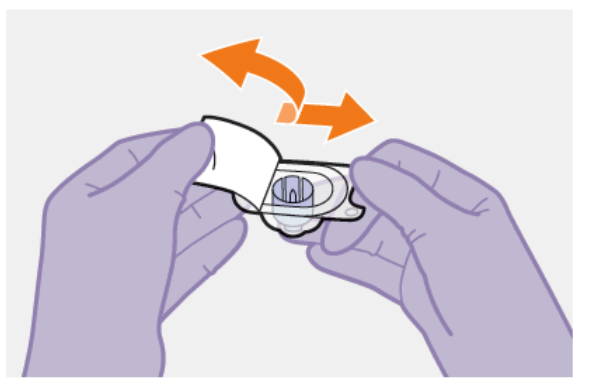
### 2. Aguarde 15 minutos



**Aguarde 15 minutos**

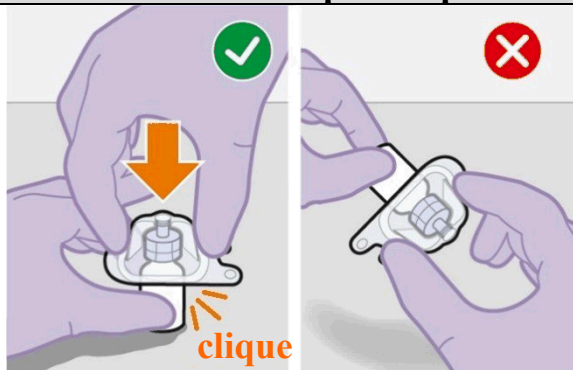


- Aguarde pelo menos 15 minutos antes de se preparar para dar a injeção, para que o medicamento fique à temperatura ambiente.

| 3. Agite vigorosamente                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|    | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Segure firmemente o frasco para injetáveis e agite vigorosamente durante 10 segundos completos, como indicado.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                       |
| 4. Inspeção a suspensão                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Inverta o frasco para injetáveis e verifique a ressuspensão. Deve parecer uniforme. Se a suspensão não estiver uniforme, agite novamente o frasco para injetáveis.</li> <li>• É também normal observar pequenas bolhas de ar.</li> </ul> <p><b>Nota:</b> A ordem de preparação dos frascos para injetáveis não é relevante.</p> |
| 5. Remova a tampa do frasco para injetáveis                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Remova a tampa do frasco para injetáveis.</li> <li>• Limpe a rolha de borracha com uma compressa com álcool.</li> </ul> <p><b>Não</b> permita que nada toque na rolha de borracha depois de a limpar.</p>                                                                                                                       |
| 6. Abra a embalagem do adaptador do frasco para injetáveis                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Retire o papel da embalagem do adaptador do frasco para injetáveis.</li> </ul> <p><b>Nota:</b> Não retire o adaptador da embalagem para a próxima etapa. O adaptador <b>não</b> cai quando a embalagem é virada ao contrário.</p>                                                                                               |



## 7. Encaixe o adaptador para frascos para injetáveis



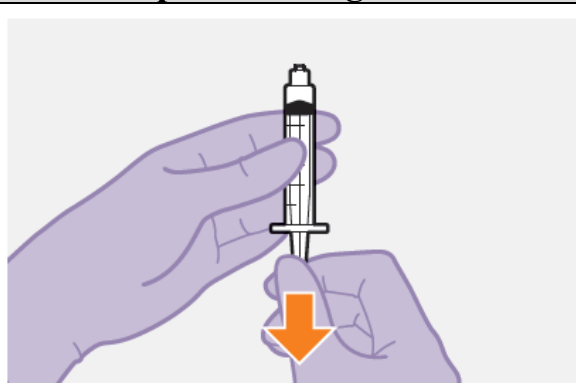
- Coloque o frasco para injetáveis numa superfície plana.
- Pressione o adaptador diretamente para baixo contra o frasco para injetáveis, como indicado.
- O adaptador do frasco para injetáveis deve encaixar no lugar de forma segura.

## 8. Levante a embalagem



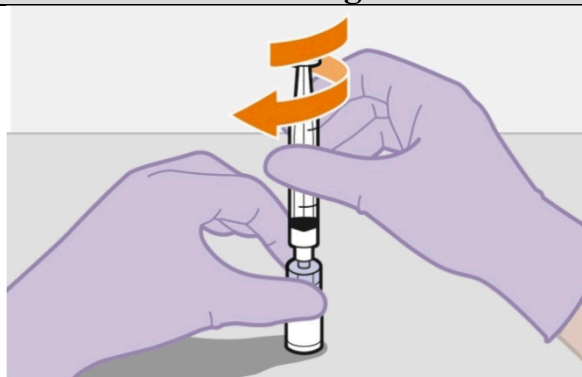
- Levante a embalagem do adaptador como indicado.

## 9. Prepare a seringa

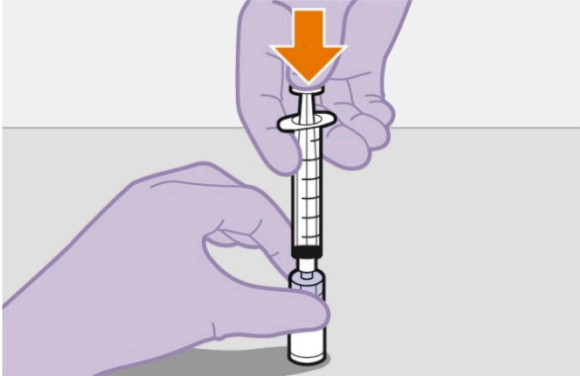
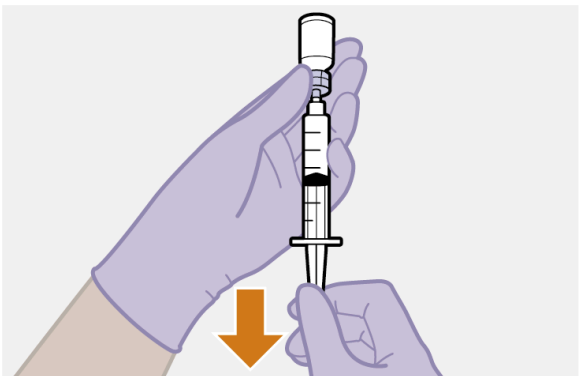
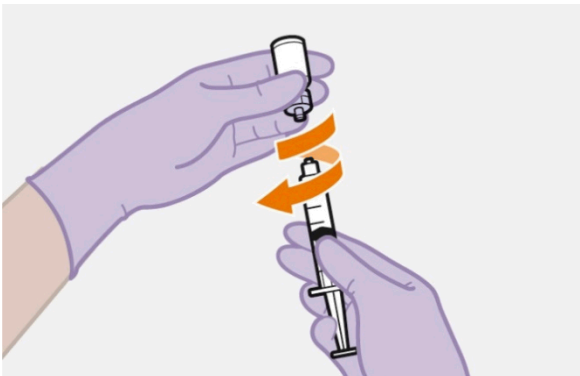
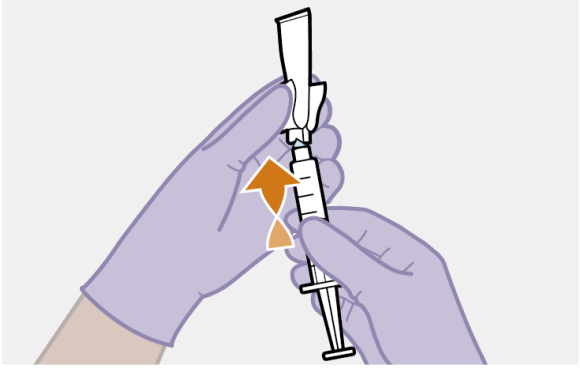


- Retire a seringa da sua embalagem.
- Recolha 1 ml de ar para a seringa. Isto irá facilitar a recolha de líquido mais tarde.

## 10. Encaixe a seringa

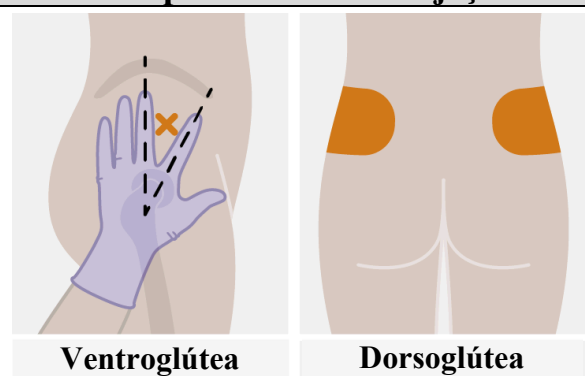


- Segure firmemente o adaptador e o frasco para injetáveis, como indicado.
- Enrosque a seringa firmemente no adaptador.

|                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p><b>11. Pressione o êmbolo</b></p>          | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pressione o êmbolo completamente para baixo para empurrar o ar para dentro do frasco para injetáveis.</li> </ul>                                                                                                                                                                      |
| <p><b>12. Recolha a dose lentamente</b></p>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Inverta a seringa e o frasco para injetáveis e recolha lentamente o máximo de líquido possível para dentro da seringa. Pode haver mais líquido que a quantidade da dose.</li> </ul> <p><b>Nota:</b> Mantenha a seringa em posição vertical para evitar derrame.</p>                   |
| <p><b>13. Desenrosque a seringa</b></p>     | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Segure firmemente no êmbolo, como indicado, para evitar derrame. É normal sentir alguma contrapressão.</li> <li>• Desenrosque a seringa do adaptador, segurando o adaptador como indicado.</li> </ul> <p><b>Nota:</b> Verifique que a suspensão parece uniforme e branca leitosa.</p> |
| <p><b>14. Encaixe a agulha</b></p>          | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Abra parcialmente a embalagem da agulha para expôr a base da agulha.</li> <li>• Mantendo a seringa vertical, torça firmemente a seringa na agulha.</li> <li>• Remova a embalagem da agulha.</li> </ul>                                                                                |

## Injeção

### 15. Prepare o local de injeção

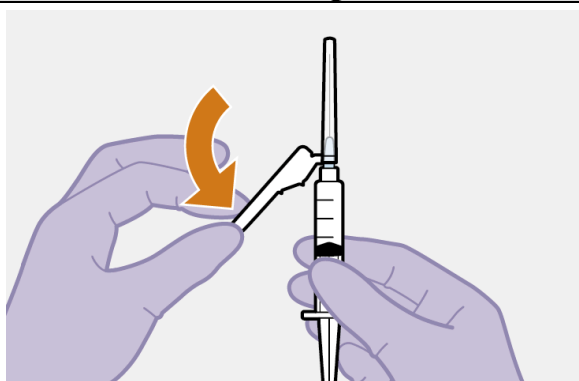


As injeções têm de ser administradas na região glútea. Selecione uma das seguintes áreas para a injeção:

- Ventroglútea (recomendada)
- Dorsoglútea (quadrante externo superior)

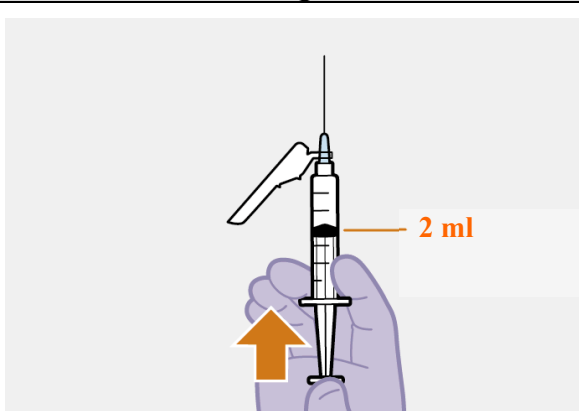
**Nota:** Apenas para via intramuscular glútea.  
**Não** injete por via intravenosa.

### 16. Remova a tampa



- Dobre a proteção da agulha para longe da agulha.
- Remova a tampa da agulha para injeção.

### 17. Remova o líquido adicional



- Segure a seringa com a agulha a apontar para cima. Pressione o êmbolo até à dose de 2 ml para remover o líquido adicional e quaisquer bolhas de ar.

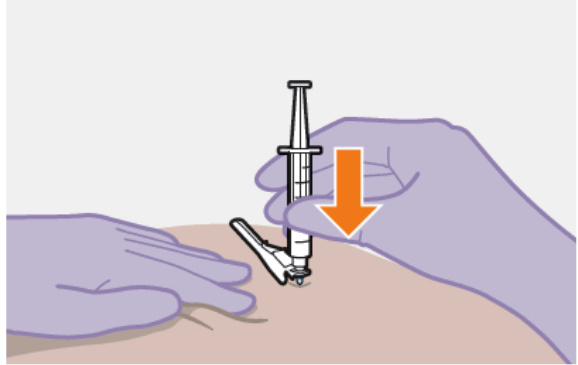
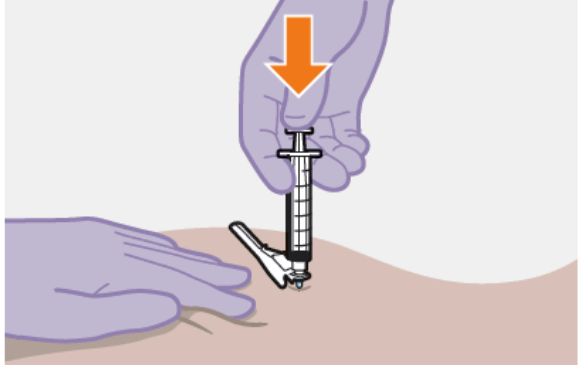
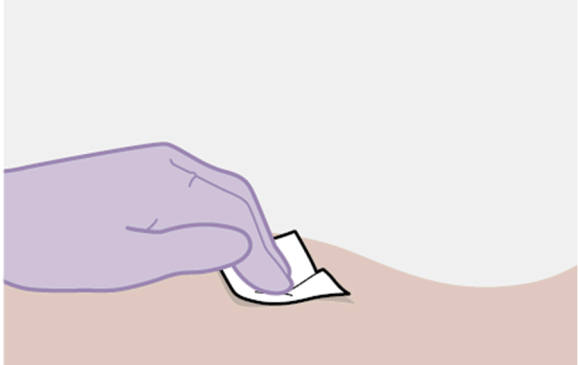
**Nota:** Limpe o local de injeção com uma compressa com álcool. Deixe a pele secar ao ar antes de continuar.

### 18. Estique a pele

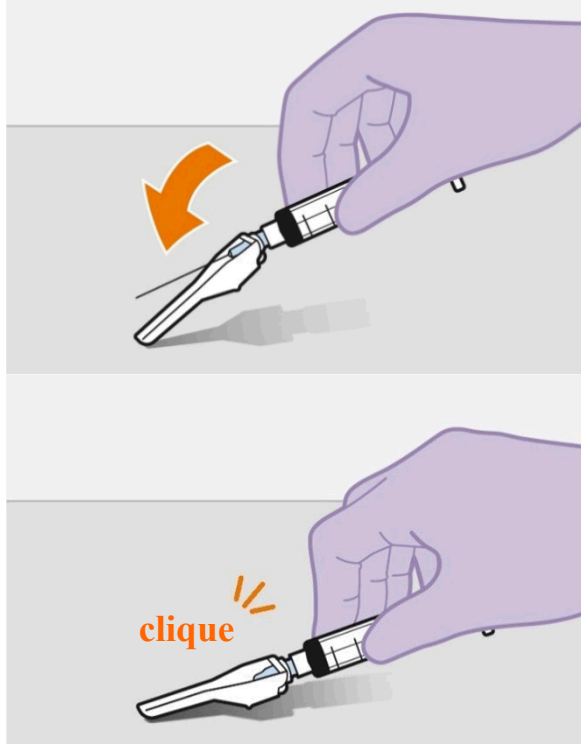


Use a técnica de injeção em z para minimizar o derrame de medicamento a partir do local de injeção.

- Arraste a pele que cobre o local de injeção firmemente, deslocando-a aproximadamente 2,5 cm.
- Mantenha-a nesta posição para a injeção.

|                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                         |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p><b>19. Insira a agulha</b></p>              | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Insira a agulha em toda a sua profundidade ou de forma suficientemente profunda para atingir o músculo.</li> </ul>                                                                                             |
| <p><b>20. Injete a dose</b></p>               | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ainda a segurar a pele esticada – pressione lentamente o êmbolo até ao fim.</li> <li>• Assegure-se de que a seringa está vazia.</li> <li>• Remova a agulha e liberte imediatamente a pele esticada.</li> </ul> |
| <p><b>21. Avalie o local de injeção</b></p>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Aplique pressão no local de injeção utilizando gaze.</li> <li>• Pode ser usado um pequeno penso se ocorrer hemorragia.</li> </ul> <p><b>■ Não</b> massage a área.</p>                                          |

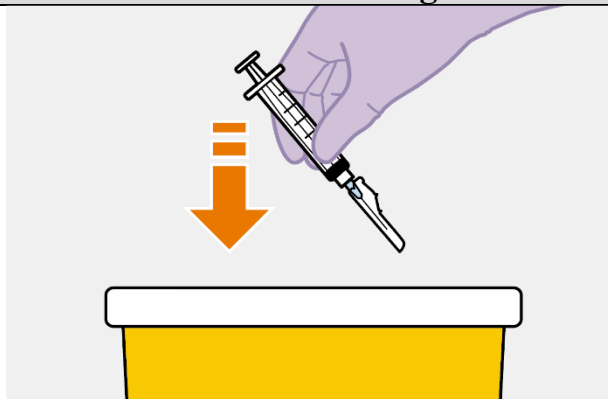
## 22. Torne a agulha segura



- Dobre a proteção da agulha para cima da agulha.
- Aplique gentilmente pressão usando uma superfície dura para trancar a proteção da agulha em posição.
- A proteção da agulha irá fazer um clique ao trancar.

## Após a injeção

## 23. Elimine de forma segura



- Elimine agulhas, seringas, frascos para injetáveis e adaptadores para frascos para injetáveis usados de acordo com as leis locais de saúde e segurança.

## Repita para o 2º medicamento



Se ainda não tiver injetado cabotegravir, siga as suas instruções específicas de utilização para a preparação e injeção do medicamento.

## Perguntas e respostas

### 1. Durante quanto tempo pode o medicamento estar fora do frigorífico?

É melhor injetar o medicamento assim que este atinja a temperatura ambiente. No entanto, o frasco para injetáveis pode permanecer dentro da embalagem à temperatura ambiente (temperatura máxima de 25 °C) até 6 horas; não volte a colocar no frigorífico. Se não for utilizado no prazo de 6 horas, o frasco para injetáveis tem de ser eliminado.

### 2. Durante quanto tempo pode o medicamento ser deixado na seringa?

É melhor injetar o medicamento (à temperatura ambiente) assim que possível após a sua remoção do frasco para injetáveis. No entanto, o medicamento pode permanecer na seringa até 2 horas antes de ser injetado.

Se forem excedidas as 2 horas, o medicamento, a seringa e a agulha têm de ser descartados.

### 3. Por que razão necessito de injetar ar para dentro do frasco para injetáveis?

Injetar 1 ml de ar para dentro do frasco para injetáveis torna mais fácil a recolha da dose para dentro da seringa. Sem o ar, algum do líquido pode regressar acidentalmente para dentro do frasco para injetáveis, deixando na seringa uma quantidade inferior à pretendida.

### 4. A ordem pela qual administro os medicamentos é relevante?

Não, a ordem não é relevante.

### 5. É seguro aquecer o frasco para injetáveis até à temperatura ambiente de forma mais rápida?

É melhor deixar o frasco para injetáveis atingir a temperatura ambiente naturalmente. No entanto, pode utilizar o calor das suas mãos para reduzir o tempo de aquecimento, mas assegure-se de que o frasco para injetáveis não ultrapassa os 25 °C.

Não use quaisquer outros métodos de aquecimento.

### 6. Por que razão é recomendada a abordagem da administração ventroglútea?

A abordagem ventroglútea, no músculo glúteo médio, é recomendada por se encontrar localizada longe dos principais nervos e vasos sanguíneos. Uma abordagem dorsoglútea, no músculo glúteo máximo, é aceitável, se preferida pelo profissional de saúde. A injeção não deve ser administrada em qualquer outro local.

**Folheto informativo: Informação para o utilizador**  
**REKAMBYS 900 mg suspensão injetável de libertação prolongada**  
rilpivirina

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Poderá ajudar, comunicando quaisquer efeitos indesejáveis que tenha. Para saber como comunicar efeitos indesejáveis, veja o final da secção 4.

**Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.**

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

**O que contém este folheto:**

1. O que é REKAMBYS e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de utilizar REKAMBYS
3. Como é administrado REKAMBYS
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar REKAMBYS
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

## **1. O que é REKAMBYS e para que é utilizado**

REKAMBYS contém a substância ativa rilpivirina. É um medicamento de um grupo chamado análogos não nucleósidos inibidores da transcriptase reversa (NNRTIs) que são utilizados para o tratamento da infeção pelo vírus da imunodeficiência humana tipo 1 (VIH-1).

REKAMBYS atua em conjunto com outros medicamentos para o VIH para bloquear a capacidade do vírus de fazer mais cópias de si mesmo. As injeções de REKAMBYS não curam a infeção por VIH mas ajudam a reduzir a quantidade de VIH no seu corpo e a mantê-la num nível baixo. Isto atrasa danos ao sistema imunitário e o desenvolvimento de infeções e doenças associadas à SIDA.

REKAMBYS é sempre administrado com outro medicamento para o VIH chamado cabotegravir injetável. São usados em conjunto, em adultos e adolescentes (com idade igual ou superior a 12 anos e peso igual ou superior a 35 kg), cuja infeção por VIH-1 já esteja sob controlo.

## **2. O que precisa de saber antes de utilizar REKAMBYS**

**Não utilize REKAMBYS** se tem alergia à rilpivirina ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).

**Não utilize REKAMBYS se estiver a tomar qualquer um dos seguintes medicamentos** uma vez que podem afetar a forma como REKAMBYS ou os outros medicamentos atuam:

- carbamazepina, oxcarbazepina, fenobarbital, fenitoína (medicamentos para tratar epilepsia e prevenir convulsões)
- rifabutina, rifampicina, rifapentina (medicamentos para tratar algumas infeções bacterianas, tais como tuberculose)
- dexametasona (um corticosteroide utilizado numa variedade de condições, tais como inflamação e reações alérgicas) como ciclo de tratamento pela boca ou injeção
- produtos que contenham hipericão (*Hypericum perforatum*, um remédio à base de plantas utilizado para a depressão).

Se está a tomar algum dos medicamentos acima, pergunte ao seu médico sobre alternativas.

### **Advertências e precauções**

Fale com o seu médico ou farmacêutico antes de utilizar REKAMBYS.

REKAMBYS não é uma cura para a infeção por VIH. É parte de um tratamento para diminuir a quantidade de vírus no sangue.

### **Informe o seu médico sobre a sua situação**

Verifique os seguintes pontos e informe o seu médico se algum deles se aplica a si.

- Tem de comparecer a todas as visitas planeadas para as injeções, não falte a nenhuma visita, é muito importante para o sucesso do seu tratamento. Se não conseguir comparecer a uma visita planeada, informe o seu médico assim que possível.
- Informe o seu médico se alguma vez sofreu de **problemas no seu fígado**, incluindo hepatite B ou hepatite C, ou **problemas nos seus rins**. O seu médico pode verificar quão bem o seu fígado ou rins funcionam para decidir se pode utilizar REKAMBYS. Ver em “Efeitos indesejáveis pouco frequentes” na secção 4 deste folheto os sinais de danos no fígado.
- Informe imediatamente o seu médico se notar quaisquer **sintomas de infeções** (por exemplo, febre, arrepios, suores). Em alguns doentes com VIH, pode ocorrer inflamação resultante de infeções anteriores, pouco depois do início do tratamento para o VIH. Supõe-se que estes sintomas são devidos a uma melhoria da resposta imunológica do organismo, permitindo assim ao organismo combater infeções que estavam previamente presentes mas que não causaram quaisquer sintomas evidentes.
- Informe também o seu médico imediatamente se notar quaisquer sintomas tais como fraqueza muscular, fraqueza que começa nas mãos e nos pés e sobe em direção ao tronco, palpitações, tremores ou hiperatividade. Isto é porque as doenças autoimunes (condições em que o sistema imunitário por engano ataca tecidos corporais saudáveis) também podem ocorrer depois de começar a tomar os medicamentos para o tratamento da sua infeção pelo VIH. As doenças autoimunes podem ocorrer vários meses após o início do tratamento.
- Fale com o seu médico se está a tomar qualquer medicamento que lhe foi informado poder causar um batimento cardíaco irregular colocando a vida em risco (torsade de pointes).

### **Reações às Injeções**

Ocorreram sintomas de reações pós-injeção em algumas pessoas minutos após receberem a sua injeção de rilpivirina. A maioria dos sintomas resolveram-se em poucos minutos após a injeção. Os sintomas de reações pós-injeção podem incluir: dificuldade em respirar, dores de estômago (cólicas), erupção na pele, suor, dormência da sua boca, sensação de ansiedade, sensação de calor, sentir-se atordoado ou sentir que vai desmaiar, alterações na pressão sanguínea e dores (ex.º: costas e peito). Informe o seu profissional de saúde se tiver estes sintomas após receber as suas injeções.

### **As consultas regulares são importantes**

É importante que **compareça às suas consultas planeadas** para receber REKAMBYS, para controlar a sua infeção pelo VIH e para impedir que a sua doença piore. Não falte a nenhuma consulta, é muito importante para o sucesso do seu tratamento. Se não conseguir comparecer a uma visita planeada, informe o seu médico assim que possível. Fale com o seu médico se estiver a pensar interromper o tratamento. Se se atrasar a receber a sua injeção de REKAMBYS ou se parar de receber REKAMBYS, necessitará de tomar outros medicamentos para tratar a infeção pelo VIH e para reduzir o risco do vírus se tornar resistente uma vez que os níveis do medicamento no seu corpo serão demasiado baixos para tratar a infeção por VIH.

### **Crianças**

REKAMBYS não se destina ao uso em crianças com menos de 12 anos ou adolescentes com peso inferior a 35 kg, uma vez que não foi estudado nestes doentes.



### **Outros medicamentos e REKAMBYS**

Informe o seu prestador de cuidados de saúde se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos. Alguns medicamentos podem afetar os níveis de REKAMBYS no sangue se os estiver a tomar enquanto estiver a ser tratado com REKAMBYS, ou REKAMBYS pode afetar o quão bem os outros medicamentos atuam.

**REKAMBYS não pode ser administrado com alguns outros medicamentos (ver ‘Não utilizar REKAMBYS’ na secção 2).**

**Os efeitos de REKAMBYS ou de outros medicamentos podem ser alterados** caso utilize REKAMBYS ao mesmo tempo que algum dos seguintes medicamentos:

- claritromicina, eritromicina (antibióticos)
- metadona (utilizado para tratar a privação e dependência de narcóticos)

Se está a tomar algum dos medicamentos acima, pergunte ao seu médico por alternativas.

### **Gravidez e amamentação**

Se estiver grávida ou planeia engravidar, contacte o seu médico imediatamente. O seu médico irá considerar o benefício e o risco para si e para o seu bebé de utilizar REKAMBYS enquanto estiver grávida. Se planeia engravidar, fale com o seu médico antes, uma vez que a rilpivirina pode permanecer no seu corpo por um período até 4 anos após a última injeção de REKAMBYS.

A amamentação não é recomendada em mulheres que vivem com VIH porque a infeção pelo VIH pode passar para o bebé através do leite materno.

Se está a amamentar ou pensa em amamentar, deverá assim que possível, aconselhar-se com o seu médico.

### **Condução de veículos e utilização de máquinas**

Alguns doentes podem sentir-se cansados, com tonturas ou com sono durante o tratamento com REKAMBYS. Não conduza ou utilize máquinas se sentir algum destes efeitos indesejáveis.

### **REKAMBYS contém sódio**

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por 3 ml de injeção, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

## **3. Como é administrado REKAMBYS**

Um enfermeiro ou médico irá administrar-lhe REKAMBYS como uma injeção no músculo da sua nádega (*injeção intramuscular ou IM*).

Ser-lhe-á administrada a sua injeção **uma vez por mês ou uma vez a cada 2 meses**, em conjunto com outro medicamento injetável chamado cabotegravir. O seu médico irá explicar com que frequência o medicamento será administrado.

**Quando iniciar o seu tratamento com REKAMBYS**, você e o seu médico podem decidir começar com o tratamento diário com um comprimido de 25 mg de rilpivirina com uma refeição e um comprimido de 30 mg de cabotegravir durante um mês antes da primeira injeção com REKAMBYS. Isto é chamado **período de introdução** – tomar os comprimidos antes de receber injeções de REKAMBYS e de cabotegravir irá permitir ao seu médico testar quão bem estes medicamentos se adequam a si.

A outra opção é que você e o seu médico podem decidir começar diretamente com injeções de REKAMBYS.

Se lhe vai ser administrado REKAMBYS a cada mês, o seu tratamento será o seguinte:

| Medicamento  | Quando                  |                                        |
|--------------|-------------------------|----------------------------------------|
|              | Primeira injeção        | Segunda injeção em diante, mensalmente |
| Rilpivirina  | injeção única de 900 mg | 600 mg por injeção a cada mês          |
| Cabotegravir | injeção única de 600 mg | 400 mg por injeção a cada mês          |

Se lhe vai ser administrado REKAMBYS a cada 2 meses, o seu tratamento será o seguinte:

| Medicamento  | Quando                                          |                                               |
|--------------|-------------------------------------------------|-----------------------------------------------|
|              | Primeira e segunda injeção, um mês de intervalo | Terceira injeção em diante, a cada dois meses |
| Rilpivirina  | injeção única de 900 mg                         | 900 mg por injeção, a cada 2 meses            |
| Cabotegravir | injeção única de 600 mg                         | 600 mg por injeção, a cada 2 meses            |

#### Se não receber uma injeção de REKAMBYS

É importante que compareça às suas consultas regulares planeadas para receber a sua injeção. Se faltar a uma consulta, contacte o seu médico imediatamente para marcar uma nova consulta.

**Fale com o seu médico** se achar que não irá conseguir receber a sua injeção de REKAMBYS na altura habitual. O seu médico poderá recomendar-lhe que tome comprimidos até que seja possível receber de novo uma injeção de REKAMBYS.

#### Se lhe for administrado mais REKAMBYS do que deveria

Este medicamento ser-lhe-á administrado por um médico ou enfermeiro, pelo que não é provável que lhe seja administrado em demasia. Se estiver preocupado, informe o seu médico ou enfermeiro.

#### Não pare de utilizar REKAMBYS sem lhe ser aconselhado pelo seu médico.

Utilize REKAMBYS durante o tempo recomendado pelo seu médico. Não pare sem que o seu médico lho aconselhe.

Baixos níveis de rilpivirina (a substância ativa de REKAMBYS) podem permanecer no seu corpo por um período até 4 anos após a interrupção do tratamento. No entanto, assim que receber a sua última injeção de REKAMBYS, os baixos níveis de rilpivirina que permanecem não irão atuar bem o suficiente contra o vírus que pode, então, tornar-se resistente. Para manter a sua infeção por VIH-1 sob controlo e impedir que o vírus se torne resistente, tem de iniciar um tratamento diferente para o VIH na altura em que a sua próxima injeção de REKAMBYS estava planeada.

## 4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

O que se segue é uma lista de efeitos indesejáveis que foram notificados com a utilização de REKAMBYS com cabotegravir injetável.

Efeitos indesejáveis muito frequentes (afetam pelo menos 1 em 10 pessoas)

- dor de cabeça
- reações no local de injeção – estas são geralmente ligeiras a moderadas e tornaram-se menos frequentes com o passar do tempo. Os sintomas podem incluir:
  - muito frequentes: dor e desconforto, uma massa ou nódulo endurecido
  - frequentes: vermelhidão, comichão, inchaço, calor ou nódoa negra (que pode incluir descoloração ou acumulação de sangue sob a pele).
  - pouco frequentes: dormência, hemorragia ligeira, um abcesso (acumulação de pus) ou celulite (calor, inchaço ou vermelhidão).
- sentir-se quente/febril (*pirexia*), que pode ocorrer dentro de uma semana após as injeções.

Efeitos indesejáveis frequentes (afetam menos de 1 em 10 pessoas)

- depressão
- ansiedade
- sonhos anormais
- dificuldade em dormir (*insónia*)
- tonturas
- sentir-se enjoado (*náuseas*)
- vômitos
- dor de barriga (*dor abdominal*)
- gases (*flatulência*)
- diarreia
- erupção na pele
- dor muscular (*mialgia*)
- cansaço (*fadiga*)
- sensação de fraqueza (*astenia*)
- mal-estar geral
- aumento de peso

Efeitos indesejáveis pouco frequentes (afetam menos de 1 em 100 pessoas):

- sentir-se com sono (*sonolência*)
- sentir-se atordoado, durante ou após a injeção. Isto pode levar a que desmaie.
- danos no fígado (os sinais podem incluir amarelecimento da pele e da parte branca dos olhos, perda de apetite, comichão, dor na barriga, fezes de cor clara ou urina invulgarmente escura).
- alterações nas análises sanguíneas ao fígado (aumento nas *transaminases*)
- aumento na *bilirrubina* (uma substância produzida pelo fígado) no sangue.

Outros efeitos indesejáveis

- dor abdominal grave causada pela inflamação do pâncreas (*pancreatite*).

Os seguintes efeitos indesejáveis que podem ocorrer com comprimidos de rilpivirina também podem ocorrer com injeção de REKAMBYS:

Efeitos indesejáveis muito frequentes (afetam pelo menos 1 em 10 pessoas)

- aumento do colesterol e/ou amilase pancreática no seu sangue

Efeitos indesejáveis frequentes (afetam menos de 1 em 10 pessoas)

- apetite diminuído
- perturbações do sono
- humor depressivo
- desconforto no estômago
- boca seca
- número de glóbulos brancos e/ou plaquetas baixo, diminuição na hemoglobina no seu sangue, aumento dos triglicéridos e/ou lipase no seu sangue

Efeitos indesejáveis pouco frequentes (afetam menos de 1 em 100 pessoas)

- sinais ou sintomas de inflamação ou infeção, por exemplo febre, arrepios, suores (*síndrome de reativação imunológica, ver secção 2 para mais detalhes*)

### **Comunicação de efeitos indesejáveis**

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do **sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V**. Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

## **5. Como conservar REKAMBYS**

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior, após VAL. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Conservar no frigorífico (2 °C – 8 °C). Não congelar.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

## **6. Conteúdo da embalagem e outras informações**

### **Qual a composição de REKAMBYS**

- A substância ativa é rilpivirina. Cada frasco para injetáveis de 3 ml contém 900 mg de rilpivirina.
- Os outros excipientes são poloxâmero 338, ácido cítrico mono-hidratado (E330), glucose mono-hidratada, di-hidrogenofosfato de sódio mono-hidratado, hidróxido de sódio (E524) para ajustar o pH e garantir isotonicidade e água para preparações injetáveis.

### **Qual o aspeto de REKAMBYS e conteúdo da embalagem**

Suspensão injetável de libertação prolongada. REKAMBYS é disponibilizado num frasco para injetáveis de vidro. A embalagem também contém 1 seringa, 1 adaptador para frascos para injetáveis e 1 agulha para injeção.

### **Titular da Autorização de Introdução no Mercado**

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

### **Fabricante**

Janssen Pharmaceutica NV  
Turnhoutseweg 30  
B-2340 Beerse  
Bélgica

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

### **België/Belgique/Belgien**

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

### **België/Belgique/Belgien**

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

### **Lietuva**

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

**България**

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

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

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

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

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

**Malta**

AM MANGION LTD  
Tel: +356 2397 6000

**Nederland**

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

**Norge**

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

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Italia**

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

**Suomi/Finland**

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

**Κύπρος**

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ  
Τηλ: +357 22 207 700

**Sverige**

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

**Latvija**

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

**Este folheto foi revisto pela última vez em**

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <https://www.ema.europa.eu/>.

A informação que se segue destina-se apenas a profissionais de saúde:

### Instruções de utilização da injeção de 3 ml de REKAMBYS:

#### Visão geral

Uma dose completa requer duas injeções:

3 ml de cabotegravir e 3 ml de rilpivirina.

Cabotegravir e rilpivirina são suspensões que não necessitam de diluição ou reconstituição adicional. As etapas de preparação de ambos os medicamentos são as mesmas. Siga cuidadosamente estas instruções ao preparar a suspensão injetável para evitar derrame.

Cabotegravir e rilpivirina são apenas para via intramuscular. Ambas as injeções têm de ser administradas em locais de injeção separados na região glútea.

**Nota:** É recomendada a região ventroglútea. A ordem de administração não é relevante.



#### Informação de conservação

- Conservar no frigorífico de 2 °C a 8 °C.

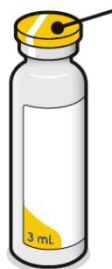
**Não** congelar.

#### A sua embalagem contém

- 1 frasco para injetáveis com rilpivirina
- 1 adaptador para frascos para injetáveis
- 1 seringa
- 1 agulha para injeção (calibre 23; 3,81 cm)

Considere a constituição do doente e baseie-se na sua avaliação clínica para selecionar uma agulha para injeção de comprimento adequado.

#### Frasco para injetáveis de rilpivirina

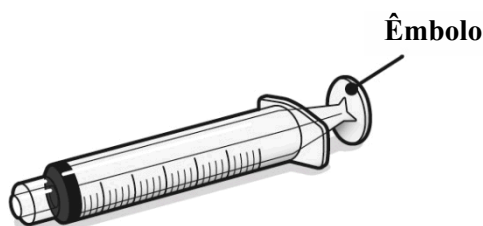


**Tampa do frasco para injetáveis**  
(rolha de borracha por baixo da tampa)

#### Adaptador do frasco para injetáveis



#### Seringa



#### Agulha para injeção



## Também irá precisar de

- Luvas não estéreis
- 2 compressas com álcool
- 2 compressas de gaze
- Um recipiente adequado para objetos cortantes



1 embalagem de cabotegravir 3 ml

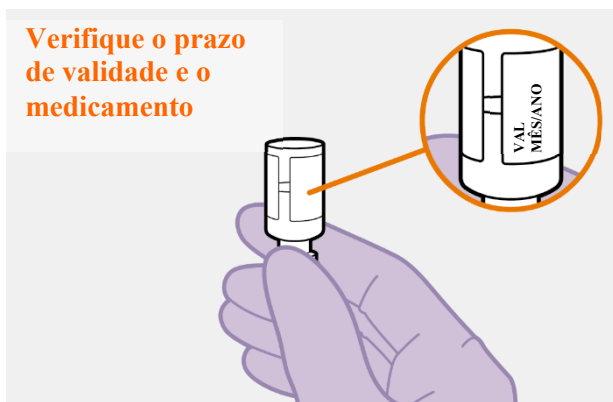


Certifique-se que tem a embalagem de cabotegravir por perto antes de começar.

## Preparação

### 1. Inspeção o frasco para injetáveis

Verifique o prazo de validade e o medicamento



- Verifique que o prazo de validade não foi ultrapassado.
- Inspeção os frascos para injetáveis imediatamente. Se conseguir ver corpos estranhos, não use o medicamento.

**Não utilize** se tiver sido ultrapassado o prazo de validade.

### 2. Aguarde 15 minutos

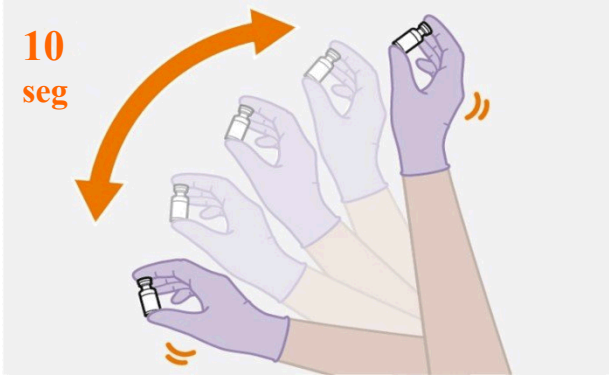
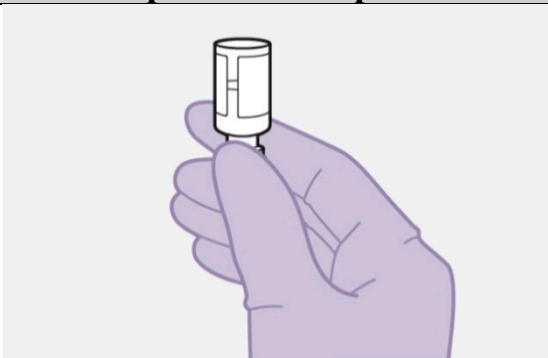
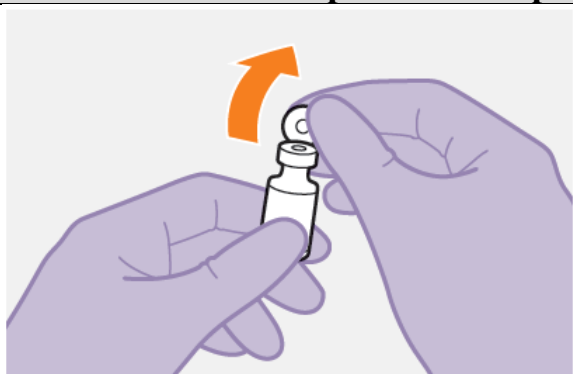
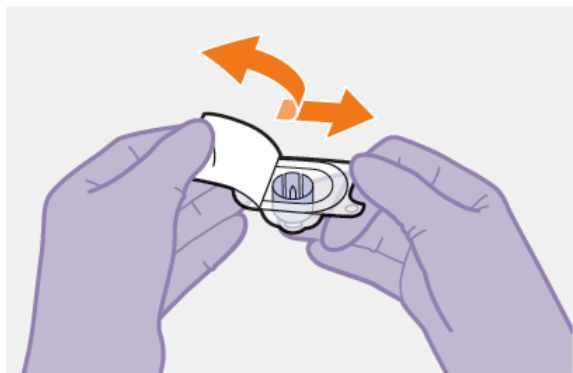


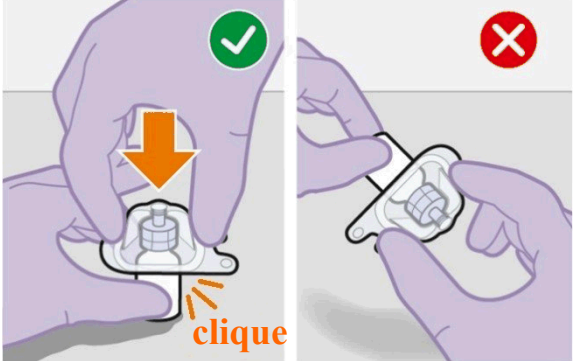
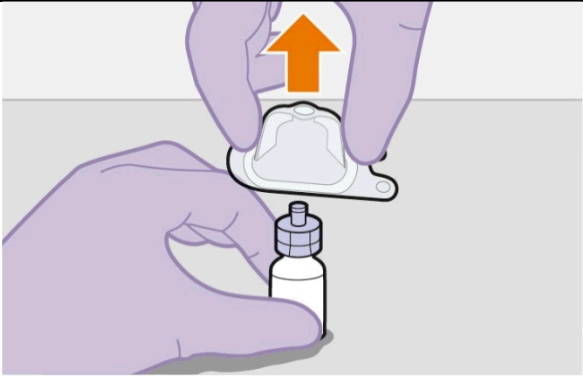
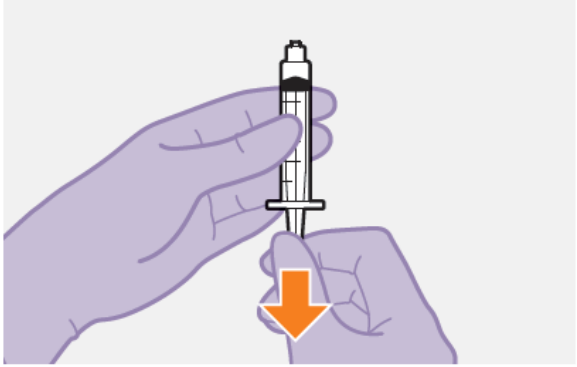
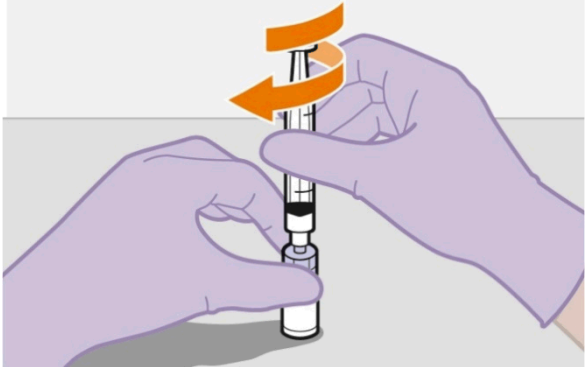
Aguarde 15 minutos

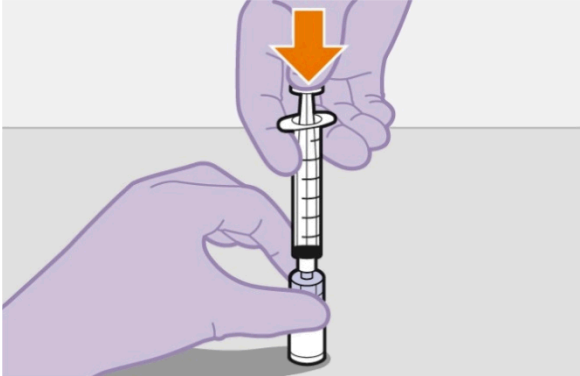
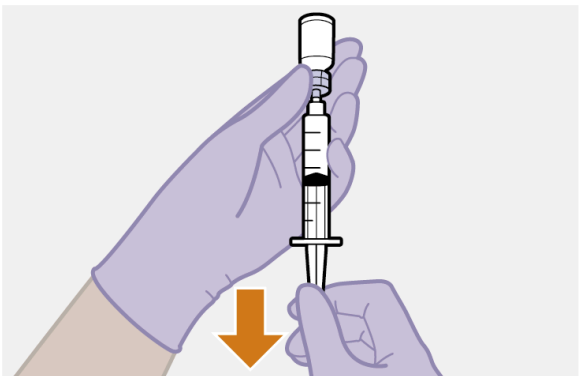
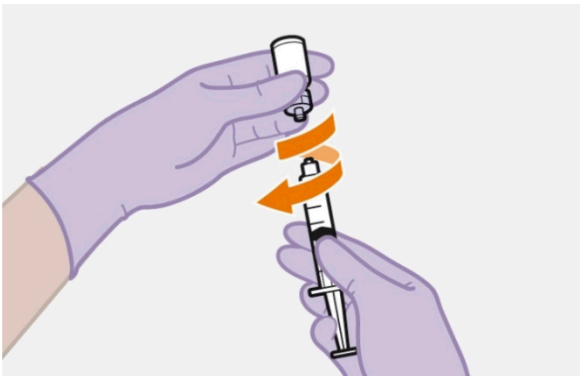
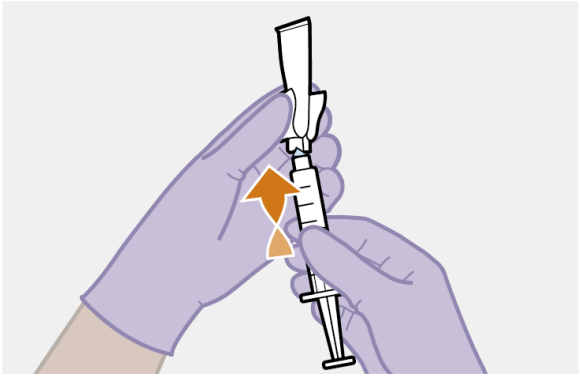


- Aguarde pelo menos 15 minutos antes de se preparar para dar a injeção, para que o medicamento fique à temperatura ambiente.



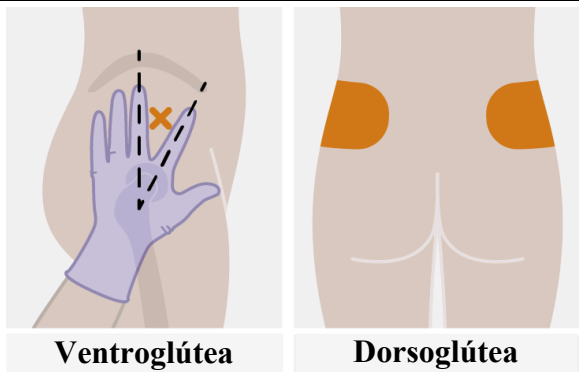
| 3. Agite vigorosamente                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|    | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Segure firmemente o frasco para injetáveis e agite vigorosamente durante 10 segundos completos, como indicado.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                       |
| 4. Inspeção a suspensão                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Inverta o frasco para injetáveis e verifique a ressuspensão. Deve parecer uniforme. Se a suspensão não estiver uniforme, agite novamente o frasco para injetáveis.</li> <li>• É também normal observar pequenas bolhas de ar.</li> </ul> <p><b>Nota:</b> A ordem de preparação dos frascos para injetáveis não é relevante.</p> |
| 5. Remova a tampa do frasco para injetáveis                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Remova a tampa do frasco para injetáveis.</li> <li>• Limpe a rolha de borracha com uma compressa com álcool.</li> </ul> <p><b>Não</b> permita que nada toque na rolha de borracha depois de a limpar.</p>                                                                                                                       |
| 6. Abra a embalagem do adaptador do frasco para injetáveis                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Retire o papel da embalagem do adaptador do frasco para injetáveis.</li> </ul> <p><b>Nota:</b> Não retire o adaptador da embalagem para a próxima etapa. O adaptador <b>não</b> cai quando a embalagem é virada ao contrário.</p>                                                                                               |

| 7. Encaixe o adaptador para frascos para injetáveis                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|    | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Coloque o frasco para injetáveis numa superfície plana.</li> <li>• Pressione o adaptador diretamente para baixo contra o frasco para injetáveis, como indicado.</li> <li>• O adaptador do frasco para injetáveis deve encaixar no lugar de forma segura.</li> </ul> |
| 8. Levante a embalagem                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Levante a embalagem do adaptador como indicado.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                          |
| 9. Prepare a seringa                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Retire a seringa da sua embalagem.</li> <li>• Recolha 1 ml de ar para a seringa. Isto irá facilitar a recolha de líquido mais tarde.</li> </ul>                                                                                                                     |
| 10. Encaixe a seringa                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Segure firmemente o adaptador e o frasco para injetáveis, como indicado.</li> <li>• Enrosque a seringa firmemente no adaptador.</li> </ul>                                                                                                                          |

|                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p><b>11. Pressione o êmbolo</b></p>          | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pressione o êmbolo completamente para baixo para empurrar o ar para dentro do frasco para injetáveis.</li> </ul>                                                                                                                                                                      |
| <p><b>12. Recolha lentamente a dose</b></p>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Inverta a seringa e o frasco para injetáveis e recolha lentamente o máximo de líquido possível para dentro da seringa. Pode haver mais líquido que a quantidade da dose.</li> </ul> <p><b>Nota:</b> Mantenha a seringa em posição vertical para evitar derrame.</p>                   |
| <p><b>13. Desenrosque a seringa</b></p>     | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Segure firmemente no êmbolo, como indicado, para evitar derrame. É normal sentir alguma contrapressão.</li> <li>• Desenrosque a seringa do adaptador, segurando o adaptador como indicado.</li> </ul> <p><b>Nota:</b> Verifique que a suspensão parece uniforme e branca leitosa.</p> |
| <p><b>14. Encaixe a agulha</b></p>          | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Abra parcialmente a embalagem da agulha para expôr a base da agulha.</li> <li>• Mantendo a seringa vertical, torça firmemente a seringa na agulha.</li> <li>• Remova a embalagem da agulha.</li> </ul>                                                                                |

## Injeção

### 15. Prepare o local de injeção

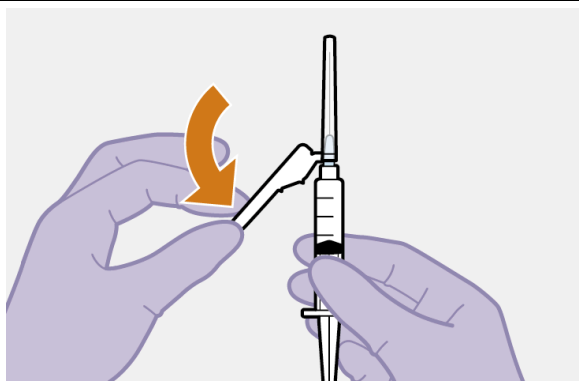


As injeções têm de ser administradas na região glútea. Selecione uma das seguintes áreas para a injeção:

- Ventroglútea (recomendada)
- Dorsoglútea (quadrante externo superior)

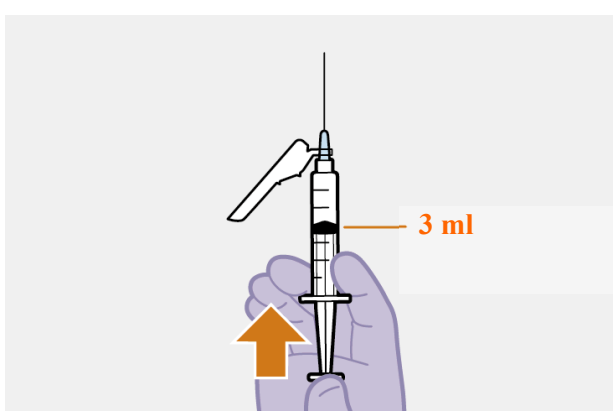
**Nota:** Apenas para via intramuscular glútea.  
**Não** injete por via intravenosa.

### 16. Remova a tampa



- Dobre a proteção da agulha para longe da agulha.
- Remova a tampa da agulha para injeção.

### 17. Remova o líquido adicional



- Segure a seringa com a agulha a apontar para cima. Pressione o êmbolo até à dose de 3 ml para remover o líquido adicional e quaisquer bolhas de ar.

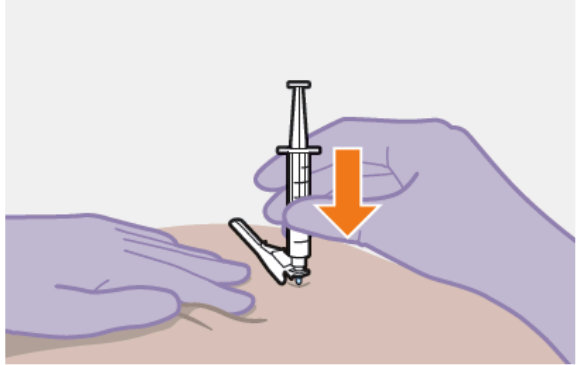
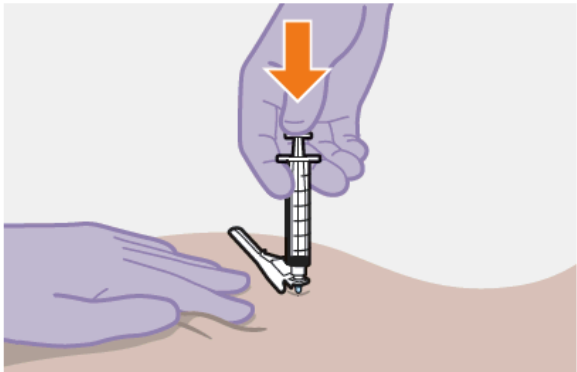
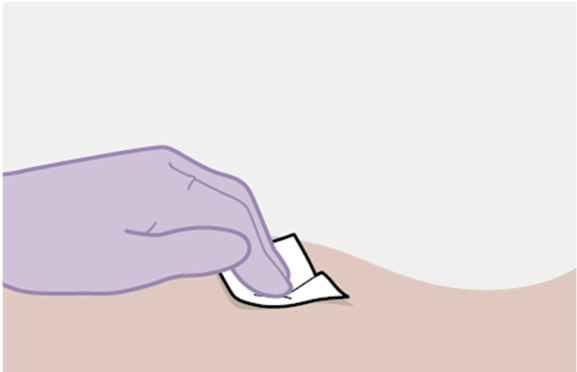
**Nota:** Limpe o local de injeção com uma compressa com álcool. Deixe a pele secar ao ar antes de continuar.

### 18. Estique a pele

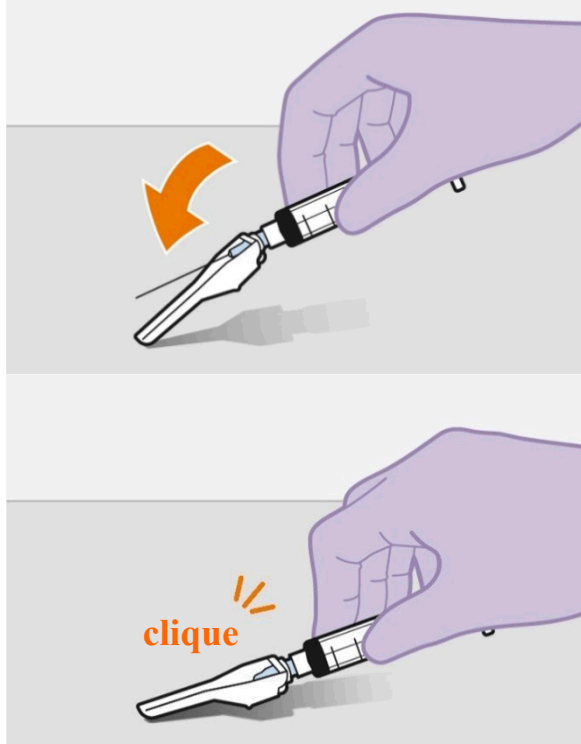


Use a técnica de injeção em z para minimizar o derrame de medicamento a partir do local de injeção.

- Arraste a pele que cobre o local de injeção firmemente, deslocando-a aproximadamente 2,5 cm.
- Mantenha-a nesta posição para a injeção.

|                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                         |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p><b>19. Insira a agulha</b></p>              | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Insira a agulha em toda a sua profundidade ou de forma suficientemente profunda para atingir o músculo.</li> </ul>                                                                                             |
| <p><b>20. Injete a dose</b></p>               | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ainda a segurar a pele esticada – pressione lentamente o êmbolo até ao fim.</li> <li>• Assegure-se de que a seringa está vazia.</li> <li>• Remova a agulha e liberte imediatamente a pele esticada.</li> </ul> |
| <p><b>21. Avalie o local de injeção</b></p>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Aplique pressão no local de injeção utilizando gaze.</li> <li>• Pode ser usado um pequeno penso se ocorrer hemorragia.</li> </ul> <p><b>❗ Não</b> massage a área.</p>                                          |

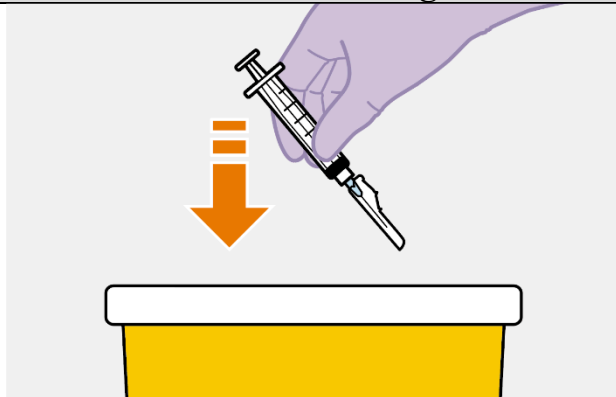
## 22. Torne a agulha segura



- Dobre a proteção da agulha para cima da agulha.
- Aplique gentilmente pressão usando uma superfície dura para trancar a proteção da agulha em posição.
- A proteção da agulha irá fazer um clique ao trancar.

## Após a injeção

## 23. Elimine de forma segura



- Elimine agulhas, seringas, frascos para injetáveis e adaptadores para frascos para injetáveis usados de acordo com as leis locais de saúde e segurança.

## Repita para o 2º medicamento



Se ainda não tiver injetado cabotegravir, siga as suas instruções específicas de utilização para a preparação e injeção do medicamento.

## Perguntas e respostas

### 1. Durante quanto tempo pode o medicamento estar fora do frigorífico?

É melhor injetar o medicamento assim que este atinja a temperatura ambiente. No entanto, o frasco para injetáveis pode permanecer dentro da embalagem à temperatura ambiente (temperatura máxima de 25 °C) até 6 horas; não volte a colocar no frigorífico. Se não for utilizado no prazo de 6 horas, o frasco para injetáveis tem de ser eliminado.

### 2. Durante quanto tempo pode o medicamento ser deixado na seringa?

É melhor injetar o medicamento (à temperatura ambiente) assim que possível após a sua remoção do frasco para injetáveis. No entanto, o medicamento pode permanecer na seringa até 2 horas antes de ser injetado.

Se forem excedidas as 2 horas, o medicamento, a seringa e a agulha têm de ser descartados.

### 3. Por que razão necessito de injetar ar para dentro do frasco para injetáveis?

Injetar 1 ml de ar para dentro do frasco para injetáveis torna mais fácil a recolha da dose para dentro da seringa. Sem o ar, algum do líquido pode regressar acidentalmente para dentro do frasco para injetáveis, deixando na seringa uma quantidade inferior à pretendida.

### 4. A ordem pela qual administro os medicamentos é relevante?

Não, a ordem não é relevante.

### 5. É seguro aquecer o frasco para injetáveis até à temperatura ambiente de forma mais rápida?

É melhor deixar o frasco para injetáveis atingir a temperatura ambiente naturalmente. No entanto, pode utilizar o calor das suas mãos para reduzir o tempo de aquecimento, mas assegure-se de que o frasco para injetáveis não ultrapassa os 25 °C.

Não use quaisquer outros métodos de aquecimento.

### 6. Por que razão é recomendada a abordagem da administração ventroglútea?

A abordagem ventroglútea, no músculo glúteo médio, é recomendada por se encontrar localizada longe dos principais nervos e vasos sanguíneos. Uma abordagem dorsoglútea, no músculo glúteo máximo, é aceitável, se preferida pelo profissional de saúde. A injeção não deve ser administrada em qualquer outro local.