

PRÍLOHA I
SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie. Informácie o tom, ako hlásiť nežiaduce reakcie, nájdete v časti 4.8.

1. NÁZOV LIEKU

REKAMBYS 600 mg injekčná suspenzia s predĺženým uvoľňovaním
REKAMBYS 900 mg injekčná suspenzia s predĺženým uvoľňovaním

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

2 ml injekčná liekovka

Jedna injekčná liekovka obsahuje 600 mg rilpivirínu.

3 ml injekčná liekovka

Jedna injekčná liekovka obsahuje 900 mg rilpivirínu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Injekčná suspenzia s predĺženým uvoľňovaním
Biela až takmer biela suspenzia.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

REKAMBYS je indikovaný v kombinácii s injekciou kabotegraviru na liečbu infekcie vírusom ľudskej imunodeficiencie typu 1 (HIV-1) dospelým a dospievajúcim pacientom (vo veku najmenej 12 rokov a s telesnou hmotnosťou najmenej 35 kg), ktorí sú virologicky suprimovaní (HIV-1 RNA < 50 kópií/ml) na stabilnom antiretrovírusovom režime, bez súčasného alebo predchádzajúceho dôkazu vírusovej rezistencie na látky triedy nenukleozidových inhibítorov reverznej transkriptázy (*non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors*, NNRTI) a inhibítorov integrázy (*integrase inhibitor*, INI) a bez predchádzajúceho virologického zlyhania pri liečbe týmito látkami (pozri časti 4.2, 4.4 a 5.1).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečbu má predpísať lekár, ktorý má skúsenosti s liečbou infekcie HIV. Každú injekciu má podávať zdravotnícky pracovník.

Pred začatím liečby REKAMBYSOM má zdravotnícky pracovník starostlivo vybrať pacientov, ktorí súhlasia s požadovanou schémou podávania injekcie, a informovať ich o dôležitosti dodržiavania plánovaných návštev s podaním dávky, čím pomôžu udržiavať potlačenie vírusu a znížiť riziko opätovného vzplanutia vírusovej infekcie a potenciálneho vzniku rezistencie spojené s vynechanými dávkami.

Po skončení liečby REKAMBYSOM v kombinácii s injekciou kabotegraviru je nevyhnutné prijať alternatívny, úplne supresívny antiretrovírusový režim najneskôr jeden mesiac po poslednej injekcii

pri dávkovaní jedenkrát za mesiac alebo dva mesiace po poslednej injekcii pri dávkovaní každé 2 mesiace (pozri časť 4.4).

Pre odporúčané dávkovanie je potrebné si prečítať informácie o predpisovaní injekcie kabotegraviru.

Dávkovanie

Liečba REKAMBYSOM (injekcia rilpivirínu) sa môže začať perorálnou prípravou liečbou alebo bez nej (priamo injekčnou aplikáciou).

Zdravotnícky pracovník a pacient môžu rozhodnúť, že použijú tablety rilpivirínu ako perorálnu prípravu liečby pred začatím liečby injekciami rilpivirínu na posúdenie znášanlivosti rilpivirínu (pozri tabuľku 1) alebo že prejdú priamo na injekcie rilpivirínu (pozri tabuľky 2 a 3 pre odporúčané dávkovanie jedenkrát za mesiac resp. každé 2 mesiace).

Dospelí a dospievajúci (vo veku najmenej 12 rokov a s telesnou hmotnosťou najmenej 35 kg)

Perorálna prípravná liečba

Ak sa pred začatím liečby REKAMBYSOM používajú ako perorálna prípravná liečba tablety rilpivirínu, pacient ich má užívať spolu s perorálnymi tabletami kabotegraviru približne 1 mesiac (najmenej 28 dní), aby sa vyhodnotila znášanlivosť rilpivirínu a kabotegraviru. Jedna 25 mg tableta rilpivirínu sa má užívať s jedlom spolu s jednou 30 mg tabletou kabotegraviru jedenkrát denne (pozri tabuľku 1).

Tabuľka 1 Schéma dávkovania perorálnej prípravnej liečby

	Perorálna prípravná liečba
Liek	Počas jedného mesiaca (najmenej 28 dní), po ktorom nasleduje úvodná injekcia^a
Rilpivirín	25 mg jedenkrát denne s jedlom
Kabotegravir	30 mg jedenkrát denne

^a pozri tabuľku 2 pre dávkovací režim injekcie jedenkrát za mesiac a tabuľku 3 pre dávkovací režim injekcie každé 2 mesiace.

Dávkovanie jedenkrát za mesiac

Úvodná injekcia (900 mg, čo zodpovedá 3 ml)

V posledný deň súbežnej antiretrovírusovej liečby alebo perorálnej prípravnej liečby je odporúčanou úvodnou injekčnou dávkou rilpivirínu jedna intramuskulárna injekcia 900 mg.

Pokračovacia injekcia (600 mg, čo zodpovedá 2 ml)

Po úvodnej injekcii je odporúčaná pokračovacia injekčná dávka rilpivirínu jedna intramuskulárna injekcia 600 mg jedenkrát mesačne. Tieto injekcie sa pacientom môžu podať až 7 dní pred dátumom alebo po dátume podania mesačnej schémy.

Tabuľka 2 Odporúčaná mesačná dávkovacia schéma intramuskulárnych injekcií

Liek	Úvodná injekcia	Pokračovacie injekcie
	Začnite s injekciou v posledný deň súbežnej ART liečby alebo perorálnej prípravnej liečby (ak bola podaná)	Jeden mesiac po úvodnej injekcii a potom raz mesačne
Rilpivirín	900 mg	600 mg
Kabotegravir	600 mg	400 mg

Dávkovanie každé 2 mesiace

Úvodné injekcie – s odstupom 1 mesiac (900 mg, čo zodpovedá 3 ml)

V posledný deň súbežnej antiretrovírusovej liečby alebo perorálnej prípravnej liečby je odporúčanou úvodnou injekčnou dávkou rilpivirínu jedna intramuskulárna injekcia 900 mg.

O mesiac neskôr sa má podať druhá intramuskulárna injekcia 900 mg. Druhá injekcia 900 mg sa pacientom môže podať až 7 dní pred plánovaným dátumom alebo po plánovanom dátume dávkovania.

Pokračovacie injekcie – s odstupom 2 mesiace (900 mg, čo zodpovedá 3 ml)

Po úvodných injekciách je odporúčaná pokračovacia injekčná dávka rilpivirínu jedna intramuskulárna injekcia 900 mg podávaná každé 2 mesiace. Tieto injekcie sa pacientom môžu podať až 7 dní pred dátumom alebo po dátume podania podľa schémy s podávaním injekcie každé 2 mesiace.

Tabuľka 3 Odporúčaná dávkovacia schéma intramuskulárnych injekcií každé 2 mesiace

Liek	Úvodné injekcie	Pokračovacie injekcie
	Začnite s injekciou v posledný deň súbežnej ART liečby alebo perorálnej prípravnej liečby (ak bola podaná). O mesiac neskôr sa má podať druhá úvodná injekcia.	Dva mesiace po poslednej úvodnej injekcii a potom každé 2 mesiace
Rilpivirín	900 mg	900 mg
Kabotegravir	600 mg	600 mg

Odporúčané dávkovanie pri prechode z injekcií jedenkrát mesačne na injekcie každé 2 mesiace

Pacienti, ktorí prechádzajú z pokračovacej injekčnej schémy jedenkrát mesačne na pokračováciu injekčnú schému každé 2 mesiace, majú dostať jednu intramuskulárnu injekciu REKAMBYSU v dávke 900 mg jeden mesiac po poslednej pokračovacej injekčnej dávke 600 mg REKAMBYSU a potom 900 mg každé 2 mesiace.

Odporúčané dávkovanie pri prechode z injekcií každé 2 mesiace na injekcie jedenkrát mesačne

Pacienti, ktorí prechádzajú z pokračovacej injekčnej schémy každé 2 mesiace na pokračováciu injekčnú schému jedenkrát mesačne, majú dostať jednu intramuskulárnu injekciu REKAMBYSU v dávke 600 mg dva mesiace po poslednej pokračovacej injekčnej dávke 900 mg REKAMBYSU a potom 600 mg jedenkrát mesačne.

Vynechanie dávok

Pacientov, ktorí vynechajú návštevu s podaním injekcie, je potrebné klinicky prehodnotiť, aby sa zabezpečilo, že pokračovanie liečby je vhodné. Odporúčania pre dávkovanie po vynechanej injekcii sú uvedené v tabuľkách 4 a 5.

Vynechanie injekcie pri dávkovaní jedenkrát mesačne (perorálne podanie, ktoré nahradí až 2 po sebe idúce mesačné injekcie)

Ak má pacient v pláne vynechať naplánovanú injekciu o viac ako 7 dní, denná perorálna liečba (jedna tableta rilpivirínu [25 mg] a jedna tableta kabotegraviru [30 mg]) môže byť použitá ako náhrada maximálne dvoch po sebe idúcich mesačných návštev s podaním injekcie. K dispozícii sú len obmedzené údaje o perorálnom preklenutí s inou úplne supresívnou antiretrovírusovou liečbou (hlavne založenou na INI), pozri časť 5.1.

Prvá dávka perorálnej liečby sa má užiť 1 mesiac ($\pm$ 7 dní) po poslednej injekčnej dávke REKAMBYSU a kabotegraviru. Injekčné dávkovanie sa má obnoviť v deň, keď sa perorálne dávkovanie skončí, ako sa odporúča v tabuľke 4.

V prípade, že je potrebné preklenúť viac ako dva mesiace, t. j. ak sa vynechajú viac ako dve mesačné injekcie, má sa začať alternatívny perorálny režim jeden mesiac ($\pm$ 7 dní) po podaní poslednej injekcie REKAMBYSU.

Tabuľka 4 Odporúčania pre dávkovanie REKAMBYSU po vynechaných injekciách alebo po perorálnej liečbe pre pacientov, ktorí dostávajú injekcie jedenkrát mesačne

Čas od poslednej injekcie	Odporúčanie
≤ 2 mesiace:	Čo najskôr pokračovať v injekčnej schéme 600 mg jedenkrát mesačne.
> 2 mesiace:	Znovu začnite úvodnou dávkou 900 mg a potom pokračujte v injekčnej schéme 600 mg jedenkrát mesačne.

Vynechanie injekcie podávanej každé 2 mesiace (perorálne dávkovanie, ktoré nahradí 1 injekciu podávanú každé 2 mesiace)

Ak má pacient v pláne vynechať naplánovanú injekciu o viac ako 7 dní, denná perorálna liečba (jedna tableta rilpivirínu [25 mg] a jedna tableta kabotegraviru [30 mg]) môže byť použitá ako náhrada maximálne jednej návštevy s podaním injekcie každé 2 mesiace. K dispozícii sú len obmedzené údaje o perorálnom preklenutí s inou úplne supresívnou antiretrovírusovou liečbou (hlavne založenou na INI), pozri časť 5.1.

Prvá dávka perorálnej liečby sa má užiť približne dva mesiace (± 7 dní) po poslednej injekčnej dávke REKAMBYSU a kabotegraviru. Injekčné dávkovanie sa má obnoviť v deň, keď sa perorálne podávanie skončí, ako sa odporúča v tabuľke 5.

V prípade, že je potrebné preklenúť viac ako dva mesiace, t. j. ak sa vynechá viac ako jedna injekcia podávaná každé 2 mesiace, má sa začať alternatívny perorálny režim dva mesiace (± 7 dní) po podaní poslednej injekcie REKAMBYSU.

Tabuľka 5 Odporúčania pre dávkovanie REKAMBYSU po vynechaných injekciách alebo po perorálnej liečbe pre pacientov, ktorí dostávajú injekcie každé 2 mesiace

Vynechaná návšteva s podaním injekcie	Čas od poslednej injekcie	Odporúčanie (všetky injekcie sú 3 ml)
2. injekcia	≤ 2 mesiace	Pokračujte čo najskôr s injekciou 900 mg a pokračujte podľa schémy s podávaním injekcie každé 2 mesiace.
	> 2 mesiace	Znovu začnite úvodnou dávkou 900 mg a následne o mesiac neskôr podajte druhú úvodnú injekciu 900 mg. Potom postupujte podľa schémy s podávaním injekcie každé 2 mesiace
3. alebo neskoršia injekcia	≤ 3 mesiace	Pokračujte čo najskôr s injekciou 900 mg a pokračujte podľa schémy s podávaním injekcie každé 2 mesiace.
	> 3 mesiace	Znovu začnite úvodnou dávkou 900 mg a následne o mesiac neskôr podajte druhú úvodnú injekciu 900 mg. Potom postupujte podľa schémy s podávaním injekcie každé 2 mesiace

Osobitné skupiny pacientov

Starší pacienti

Informácie o použití REKAMBYSU u pacientov vo veku > 65 rokov sú obmedzené. U starších pacientov nie je potrebná úprava dávkovania REKAMBYSU (pozri časti 5.1 a 5.2).

Porucha funkcie obličiek

Úprava dávkovania nie je potrebná u pacientov s miernou alebo stredne závažnou poruchou funkcie obličiek. U pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek alebo u pacientov v terminálnom štádiu ochorenia obličiek sa má kombinácia REKAMBYSU so silným inhibítorom CYP3A použiť len v tom prípade, ak prínos prevyšuje riziko. Pacienti s odhadovaným klírensom kreatinínu < 50 ml/min/1,73 m² neboli zaradení do štúdií fázy 3. Nie sú dostupné žiadne údaje o pacientoch na dialýze, hoci sa neočakávajú rozdiely vo farmakokinetike u tejto populácie (pozri časť 5.2).

Porucha funkcie pečene

U pacientov s miernou alebo stredne závažnou poruchou funkcie pečene nie je potrebná žiadna úprava dávky (trieda A alebo B podľa Childa-Pugha), avšak u pacientov so stredne závažnou poruchou funkcie pečene sa vyžaduje opatrnosť. Nie sú dostupné žiadne údaje o pacientoch so závažnou poruchou funkcie pečene (trieda C podľa Childa-Pugha), preto sa REKAMBYŠ u týchto pacientov neodporúča (pozri časť 5.2).

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť REKAMBYŠU u detí vo veku menej ako 12 rokov a u dospelých s hmotnosťou menej ako 35 kg neboli stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Spôsob podávania

Na intramuskulárne použitie.

Je potrebné dbať na to, aby nedošlo k neúmyselnému podaniu injekcie REKAMBYŠU do krvnej cievy. Suspenzia sa má injikovať pomaly (pozri časť 4.4).

Pred podaním sa má injekčná liekovka REKAMBYŠ zahriať na izbovú teplotu.

Pokyny na podávanie sú uvedené v „Návode na použitie“ v písomnej informácii pre používateľa. Tieto pokyny sa majú starostlivo dodržiavať pri príprave injekčnej suspenzie, aby ste zabránili vytekaniu tekutiny.

REKAMBYŠ sa má vždy podávať spolu s injekciou kabotegraviru. Injekcie REKAMBYŠU a kabotegraviru sa majú počas jednej návštevy podávať do rôznych miest v gluteálnej oblasti. Poradie injekcií nie je dôležité.

Pri podávaní REKAMBYŠU má zdravotnícky pracovník vziať do úvahy index telesnej hmotnosti (*body mass index*, BMI) pacienta, aby sa ubezpečil, že dĺžka ihly je dostatočná na dosiahnutie gluteálneho svalu. Balenie obsahuje 1 injekčnú ihlu (pozri časť 6.5).

Injekčná liekovka sa má držať pevne a má sa dôkladne pretrepávať celých 10 sekúnd. Injekčná liekovka sa má obrátiť hore dnom a resuspenzia má byť skontrolovaná. Obsah má mať jednotný vzhľad. Ak suspenzia nemá jednotný vzhľad, injekčná liekovka sa má znova pretrepať. Je normálne vidieť malé vzduchové bubliny.

Injekcie sa musia podávať do ventrogluteálnej (odporúčané) alebo dorzogluteálnej oblasti.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Súbežné používanie s nasledujúcimi liekmi (pozri časť 4.5):

- antikonvulzíva karbamazepín, oxkarbazepín, fenobarbital, fenytoín
- liečivá proti mykobaktériám rifabutín, rifampicín, rifapentín
- glukokortikoid dexametazón podávaný systémovo, s výnimkou liečby jednorazovou dávkou
- ľubovník bodkovaný (*Hypericum perforatum*).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Riziko rezistencie po prerušení liečby

Za účelom minimalizácie rizika vzniku vírusovej rezistencie je nevyhnutné prijať alternatívny, úplne supresívny antiretrovírusový režim najneskôr jeden mesiac po poslednej injekcii rilpivirínu pri

dávkovaní jedenkrát za mesiac alebo dva mesiace po poslednej injekcii rilpivirínu pri dávkovaní každé 2 mesiace.

Ak existuje podozrenie na virologické zlyhanie, je nutné prijať alternatívny režim čo najskôr.

Dlhodobý účinok injekcie rilpivirínu

Zvyškové koncentrácie rilpivirínu môžu zostať v systémovom obehú pacientov počas dlhšieho obdobia (u niektorých pacientov až 4 roky) a majú sa brať do úvahy pri ukončení liečby rilpivirínom (pozri časti 4.5, 4.6, 4.7, 4.9).

Východiskové faktory spojené s virologickým zlyhaním

Pred začatím liečby je potrebné vziať do úvahy, že multivariačné analýzy naznačujú, že kombinácia najmenej dvoch z nasledujúcich východiskových faktorov môže byť spojená so zvýšeným rizikom virologického zlyhania: známe mutácie rezistencie na rilpivirín, HIV-1 podtyp A6/A1 alebo BMI $\geq 30 \text{ kg/m}^2$. Dostupné údaje naznačujú, že virologické zlyhanie sa vyskytuje častejšie, keď sa títo pacienti liečia podľa dávkovacej schémy každé 2 mesiace v porovnaní s mesačným dávkovacím režimom. U pacientov s neúplnou alebo nejasnou anamnézou liečby bez predchádzajúcich analýz rezistencie sa vyžaduje opatrnosť v prípade prítomnosti BMI $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ alebo HIV-1 podtypu A6/A1 (pozri časť 5.1).

Reakcie po podaní injekcie

Náhodné intravenózne podanie môže viesť k výskytu nežiaducich reakcií z dôvodu dočasne vysokých plazmatických koncentrácií. V klinických štúdiách boli hlásené závažné reakcie po podaní injekcie do niekoľkých minút po podaní injekcie rilpivirínu. Tieto udalosti zahŕňali príznaky ako dýchavičnosť, bronchospazmus, nepokoj, kŕče v bruchu, vyrážku/žihľavku, závrat, návaly horúčavy, potenie, zníženu citlivosť ústnej dutiny, zmeny krvného tlaku a bolesť (napr. chrbta a hrudníka). Tieto udalosti boli veľmi zriedkavé a začali ustupovať v priebehu niekoľkých minút po podaní injekcie. Niektorí pacienti dostali symptomatickú liečbu podľa uváženia ošetrojúceho lekára.

Pri príprave a podávaní rilpivirínu postupujte starostlivo podľa návodu na použitie (pozri časť 4.2). Po podaní injekcie majú byť pacienti krátko (približne 10 minút) pozorovaní. Ak sa u pacienta vyskytne reakcia po podaní injekcie, má byť sledovaný a liečený podľa klinickej indikácie.

Kardiovaskulárny systém

Rilpivirín sa má používať opatrne, ak sa podáva spolu s liekom, pri ktorom je známe riziko vzniku *torsade de pointes*. Pri supratherapeutických dávkach (75 a 300 mg jedenkrát denne) sa perorálny rilpivirín spájal s predĺžením QTc intervalu na elektrokardiograme (EKG) (pozri časti 4.5, 4.8 a 5.2). Perorálny rilpivirín pri podávaní odporúčanej dávky 25 mg jedenkrát denne sa nespája s klinicky relevantným ovplyvnením intervalu QTc. Plazmatické koncentrácie rilpivirínu po injekciách rilpivirínu sú porovnateľné s koncentraciami počas perorálnej liečby rilpivirínom.

Súbežná infekcia HBV/HCV

Pacienti so súbežnou infekciou vírusom hepatitídy B boli vylúčení zo štúdií s rilpivirínom. U pacientov so súbežnou infekciou vírusom hepatitídy B sa neodporúča začínať s liečbou rilpivirínom. U pacientov so súbežnou infekciou vírusom hepatitídy B, ktorí dostávali perorálny rilpivirín, bola incidencia zvýšenia pečeňových enzýmov vyššia než u pacientov, ktorí dostávali perorálny rilpivirín a ktorí neboli súbežne infikovaní vírusom hepatitídy B. Lekári sa majú pri manažmente infekcie HIV u pacientov súbežne infikovaných vírusom hepatitídy B riadiť aktuálnymi odporúčaniami na liečbu.

O pacientoch so súbežnou infekciou vírusom hepatitídy typu C sú k dispozícii obmedzené údaje. U pacientov so súbežnou infekciou vírusom hepatitídy C, ktorí dostávali perorálny rilpivirín, bola incidencia zvýšenia pečeňových enzýmov vyššia než u pacientov, ktorí dostávali perorálny rilpivirín

a ktorí neboli súbežne infikovaní vírusom hepatitídy C. Farmakokinetická expozícia perorálneho a injekčného rilpivirínu u pacientov súbežne infikovaných vírusom hepatitídy C bola porovnateľná s expozíciou u pacientov, ktorí neboli zároveň infikovaní vírusom hepatitídy C. U pacientov so súbežnou infekciou vírusom hepatitídy typu C sa odporúča monitorovanie funkcie pečene.

Interakcie s inými liekmi

Rilpivirín sa nemá podávať s inými antiretrovírusovými liekmi s výnimkou injekcie kabotegraviru na liečbu infekcie HIV-1 (pozri časť 4.5).

Gravidita

K dispozícii sú len obmedzené údaje o používaní rilpivirínu u gravidných žien. Rilpivirín sa neodporúča používať počas gravidity, ak očakávaný prínos neodôvodňuje podstúpenie potenciálneho rizika. Keď sa užíval perorálny rilpivirín v dávke 25 mg jedenkrát denne počas gravidity, pozorovali sa nižšie expozície perorálneho rilpivirínu. V štúdiách fázy 3 s perorálnym rilpivirínom bola nižšia expozícia rilpivirínu podobná expozícii pozorovanej v gravidite spojená so zvýšeným rizikom virologického zlyhania, preto sa má dôkladne sledovať vírusová záťaž. Alternatívne sa má zvážiť prechod na iný režim antiretrovírusovej liečby (pozri časti 4.6, 5.1 a 5.2).

Syndróm reaktívácie imunitného systému

U pacientov infikovaných vírusom HIV a so závažnou imunodeficienciou v čase začatia kombinovanej antiretrovírusovej liečby (*combination antiretroviral therapy*, CART) môže vzniknúť zápalová reakcia na asymptomatické patogény alebo na reziduálne oportúnne patogény, čo môže zapríčiniť závažný klinický stav, prípadne zhoršenie príznakov. Takéto reakcie sa typicky pozorujú v prvých niekoľkých týždňoch alebo mesiacoch od začatia podávania CART. Vhodným príkladom je cytomegalovírusová retinitída, generalizované a/alebo fokálne mykobakteriálne infekcie a pneumónia vyvolaná *Pneumocystis jirovecii*. Akékoľvek príznaky zápalu treba zhodnotiť a v prípade nutnosti pristúpiť k liečbe. Boli zaznamenané aj autoimunitné ochorenia (ako je Gravesova choroba a autoimunitná hepatitída), ktoré sa objavili v prostredí imunitnej reaktívácie; avšak zaznamenaný čas do ich nástupu je rôznorodejší a tieto udalosti sa môžu vyskytnúť mnoho mesiacov po začatí liečby.

Oportúnne infekcie

Pacienti majú byť poučení, že rilpivirín a ani žiadna iná antiretrovírusová liečba nevylieči infekciu HIV a že sa u nich stále môžu vyskytnúť oportúnne infekcie a iné komplikácie infekcie HIV. Z tohto dôvodu majú pacienti zostať pod prísnyim klinickým dohľadom lekárov so skúsenosťami s liečbou týchto ochorení súvisiacich s HIV.

Pomocné látky

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej injekcii, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Rilpivirín je v kombinácii s injekciou kabotegraviru určený na použitie ako kompletný režim na liečbu infekcie HIV-1 a nemá sa podávať s inými antiretrovírusovými liekmi na liečbu HIV-1. Preto sa neposkytujú informácie týkajúce sa liekových interakcií s inými antiretrovírusovými liekmi. Z hľadiska liekových interakcií neexistujú žiadne obmedzenia týkajúce sa použitia iných antiretrovírusových liekov po ukončení liečby rilpivirínom.

Pokiaľ ide o perorálnu prípravnú liečbu rilpivirínom a v prípade, že sa vynechané dávky nahradia perorálnou liečbou rilpivirínom, pozrite si informácie o liekových interakciách v SPC pre perorálne tablety rilpivirínu.

Lieky, ktoré ovplyvňujú expozíciu rilpivirínu

Rilpivirín sa primárne metabolizuje prostredníctvom cytochrómu P450 (CYP)3A. Lieky, ktoré indukujú alebo inhibujú CYP3A, teda môžu ovplyvniť klírens rilpivirínu (pozri časť 5.2). Zaznamenalo sa, že súbežné podávanie rilpivirínu a liekov, ktoré indukujú CYP3A, znižuje plazmatickú koncentráciu rilpivirínu, čo by mohlo oslabiť terapeutický účinok rilpivirínu. Zaznamenalo sa, že súbežné podávanie rilpivirínu a liekov, ktoré inhibujú CYP3A, zvyšuje plazmatickú koncentráciu rilpivirínu.

Pri užívaní perorálneho rilpivirínu sú inhibitory protónovej pumpy kontraindikované (pozri SPC pre tablety rilpivirínu, časť 4.3).

Lieky, ktoré sú ovplyvnené používaním rilpivirínu

Nie je pravdepodobné, že by rilpivirín mal klinicky relevantný účinok na expozíciu liekov metabolizovaných prostredníctvom enzýmov CYP.

Rilpivirín v podmienkach *in vitro* inhibuje P-glykoproteín (IC_{50} je 9,2 μ M). V klinickej štúdii perorálny rilpivirín (25 mg jedenkrát denne) významne neovplyvnil farmakokinetiku digoxínu.

Rilpivirín je *in vitro* inhibitor transportéra MATE-2K s $IC_{50} < 2,7$ nM. Klinické dôsledky tohto nálezu nie sú v súčasnosti známe.

Tabuľka interakcií

Vybrané potvrdené a teoretické interakcie medzi rilpivirínom a súbežne podávanými liekmi sú uvedené v tabuľke 6 a sú založené na štúdiách uskutočnených s perorálnym rilpivirínom alebo ide o potenciálne liekové interakcie, ktoré sa môžu vyskytnúť (zvýšenie je označené ako „↑“, zníženie ako „↓“, bezo zmeny ako „↔“, neaplikovateľné ako „NA“, interval spoľahlivosti ako „IS“).

Tabuľka 6 Interakcie a odporúčania týkajúce sa dávok pri používaní s inými liekmi

Lieky podľa terapeutických oblastí	Interakcia Priemerná geometrická zmena (%) ^Ω	Odporúčania ohľadne súbežného podávania liekov
ANTIVIROTIKÁ		
Kabotegravir	kabotegravir AUC ↔ kabotegravir C_{min} ↔ kabotegravir C_{max} ↔ rilpivirín AUC ↔ rilpivirín C_{min} ↓ 8 % rilpivirín C_{max} ↔	Nie je potrebná úprava dávkovania.
Ribavirín	Neskúmal sa. Neočakávajú sa klinicky relevantné liekové interakcie.	Nie je potrebná úprava dávkovania.
ANTIKNVULZÍVA		
Karbamazepín Oxkarbazepín Fenobarbital Fenytoín	Neskúmali sa. Očakáva sa významné zníženie plazmatických koncentrácií rilpivirínu. (indukcia enzýmov CYP3A)	Rilpivirín sa nesmie používať v kombinácii s týmito antikonvulzivami, pretože súbežné podávanie môže mať za následok stratu terapeutického účinku rilpivirínu (pozri časť 4.3).

AZOLOVÉ ANTIMYKOTIKÁ		
Ketokonazol* [#] 400 mg jedenkrát denne	ketokonazol AUC ↓ 24 % ketokonazol C _{min} ↓ 66 % ketokonazol C _{max} ↔ (indukcia CYP3A z dôvodu použitia vysokej dávky rilpivirínu v štúdií) rilpivirín AUC ↑ 49 % rilpivirín C _{min} ↑ 76 % rilpivirín C _{max} ↑ 30 % (inhibícia enzýmov CYP3A)	Nie je potrebná úprava dávkovania.
Flukonazol Itrakonazol Posakonazol Vorikonazol	Neskúmali sa. Súbežné podávanie REKAMBYSU s azolovými antimykotikami môže vyvolať zvýšenie plazmatickej koncentrácie rilpivirínu. (inhibícia enzýmov CYP3A)	Nie je potrebná úprava dávkovania.
LIEČIVÁ PROTI MYKOBAKTÉRIÁM		
Rifabutín* [#] 300 mg jedenkrát denne 300 mg jedenkrát denne (+ 25 mg rilpivirínu jedenkrát denne) 300 mg jedenkrát denne (+ 50 mg rilpivirínu jedenkrát denne)	rifabutín AUC ↔ rifabutín C _{min} ↔ rifabutín C _{max} ↔ 25- <i>O</i> -desacetyl-rifabutín AUC ↔ 25- <i>O</i> -desacetyl-rifabutín C _{min} ↔ 25- <i>O</i> -desacetyl-rifabutín C _{max} ↔ rilpivirín AUC ↓ 42 % rilpivirín C _{min} ↓ 48 % rilpivirín C _{max} ↓ 31 % rilpivirín AUC ↑ 16 %* rilpivirín C _{min} ↔* rilpivirín C _{max} ↑ 43 %* * v porovnaní so samotným rilpivirínom 25 mg jedenkrát denne (indukcia enzýmov CYP3A)	Rilpivirín sa nesmie používať v kombinácii s rifabutínom, pretože neboli stanovené osobitné odporúčania pre dávkovanie. Súbežné podávanie pravdepodobne povedie k strate terapeutického účinku rilpivirínu (pozri časť 4.3).
Rifampicín* [#] 600 mg jedenkrát denne	rifampicín AUC ↔ rifampicín C _{min} ↔ NA rifampicín C _{max} ↔ 25-desacetyl-rifampicín AUC ↓ 9 % 25-desacetyl-rifampicín C _{min} NA 25-desacetyl-rifampicín C _{max} ↔ rilpivirín AUC ↓ 80 % rilpivirín C _{min} ↓ 89 % rilpivirín C _{max} ↓ 69 % (indukcia enzýmov CYP3A)	Rilpivirín sa nesmie používať v kombinácii s rifampicínom, pretože súbežné podávanie by pravdepodobne malo za následok stratu terapeutického účinku rilpivirínu (pozri časť 4.3).
Rifapentín	Neskúmal sa. Očakáva sa významné zníženie plazmatických koncentrácií rilpivirínu. (indukcia enzýmov CYP3A)	Rilpivirín sa nesmie používať v kombinácii s rifapentínom, pretože súbežné podávanie by pravdepodobne malo za následok stratu terapeutického účinku rilpivirínu (pozri časť 4.3).
MAKROLIDOVÉ ANTIBIOTIKÁ		
Klaritromycín Erytromycín	Neskúmali sa. Očakáva sa zvýšená expozícia rilpivirínu. (inhibícia enzýmov CYP3A)	Kde je to možné, je potrebné zvážiť alternatívne možnosti, napríklad azitromycín.

GLUKOKORTIKOIDY ALEBO KORTIKOSTEROIDY		
Dexametazón (podávaný systémovo, s výnimkou použitia jednorazovej dávky)	Neskúmal sa. Očakáva sa zníženie plazmatických koncentrácií rilpivirínu závislé od dávky. (indukcia enzýmov CYP3A)	Rilpivirín sa nemá používať v kombinácii so systémovo podávaným dexametazónom (s výnimkou jednorazovej dávky), pretože súbežné podávanie môže mať za následok stratu terapeutického účinku rilpivirínu (pozri časť 4.3). Je potrebné zvážiť alternatívne možnosti, najmä pri dlhodobom podávaní.
NARKOTICKÉ ANALGETIKÁ		
Metadón* 60 – 100 mg jedenkrát denne, individuálna dávka	R(-) metadón AUC ↓ 16 % R(-) metadón C _{min} ↓ 22 % R(-) metadón C _{max} ↓ 14 % rilpivirín AUC ↔* rilpivirín C _{min} ↔* rilpivirín C _{max} ↔* * na základe kontrol anamnézy	Na začiatku súbežného podávania metadónu s rilpivirínom nie je potrebná úprava dávkovania. Odporúča sa však klinické monitorovanie, pretože u niektorých pacientov môže byť potrebná úprava udržiavacej liečby metadónom.
ANTIARYTMIKÁ		
Digoxín*	digoxín AUC ↔ digoxín C _{min} NA digoxín C _{max} ↔	Nie je potrebná úprava dávkovania.
ANTIDIABETIKÁ		
Metformín*	metformín AUC ↔ metformín C _{min} NA metformín C _{max} ↔	Nie je potrebná úprava dávkovania.
RASTLINNÉ PRÍPRAVKY		
Ľubovník bodkovaný (<i>Hypericum perforatum</i>)	Neskúmal sa. Očakáva sa významné zníženie plazmatických koncentrácií rilpivirínu. (indukcia enzýmov CYP3A)	Rilpivirín sa nesmie podávať v kombinácii s prípravkami, ktoré obsahujú ľubovník bodkovaný, pretože súbežné podávanie môže mať za následok stratu terapeutického účinku rilpivirínu (pozri časť 4.3).
ANALGETIKÁ		
Paracetamol*# 500 mg jednorazová dávka	paracetamol AUC ↔ paracetamol C _{min} NA paracetamol C _{max} ↔ rilpivirín AUC ↔ rilpivirín C _{min} ↑ 26 % rilpivirín C _{max} ↔	Nie je potrebná úprava dávkovania.
PERORÁLNE KONTRACEPTÍVA		
Etinylestradiol* 0,035 mg jedenkrát denne Noretindrón* 1 mg jedenkrát denne	etinylestradiol AUC ↔ etinylestradiol C _{min} ↔ etinylestradiol C _{max} ↑ 17 % noretindrón AUC ↔ noretindrón C _{min} ↔ noretindrón C _{max} ↔ rilpivirín AUC ↔* rilpivirín C _{min} ↔* rilpivirín C _{max} ↔* * na základe kontrol anamnézy	Nie je potrebná úprava dávkovania.
INHIBÍTORE HMG-CoA-REDUKTÁZY		
Atorvastatín*# 40 mg jedenkrát denne	atorvastatín AUC ↔ atorvastatín C _{min} ↓ 15 % atorvastatín C _{max} ↑ 35 % rilpivirín AUC ↔ rilpivirín C _{min} ↔ rilpivirín C _{max} ↓ 9 %	Nie je potrebná úprava dávkovania.

INHIBITORY FOSFODIESTERÁZY TYPU 5 (PDE-5)		
Sildenafil* [#] 50 mg jednorazová dávka	sildenafil AUC ↔ sildenafil C _{min} NA sildenafil C _{max} ↔ rilpivirín AUC ↔ rilpivirín C _{min} ↔ rilpivirín C _{max} ↔	Nie je potrebná úprava dávkovania.
Vardenafil Tadalafil	Neskúmali sa.	Nie je potrebná úprava dávkovania.

^Ω % zvýšenia/zníženia na základe štúdií liekových interakcií s perorálnym rilpivirínom

* Interakcia medzi rilpivirínom a uvedeným liekom sa hodnotila v klinickej štúdii. Všetky ostatné liekové interakcie sú predikované.

[#] Táto interakčná štúdia sa uskutočnila s vyššou dávkou, než je odporúčaná dávka pre rilpivirín, a hodnotila maximálny účinok na súbežne podávaný liek. Odporúčanie ohľadom dávkovania platí pre odporúčanú dávku rilpivirínu 25 mg jedenkrát denne.

Lieky, ktoré predlžujú QT interval

Perorálny rilpivirín pri podávaní odporúčanej dávky 25 mg jedenkrát denne sa nespája s klinicky relevantným ovplyvnením intervalu QTc. Plazmatické koncentrácie rilpivirínu po injekciách rilpivirínu pri odporúčanej dávke 600 mg mesačne alebo 900 mg každé 2 mesiace sú porovnateľné s koncentraciami dosiahnutými pri perorálnom podávaní rilpivirínu v dávke 25 mg jedenkrát denne. V štúdii s účasťou zdravých jedincov sa ukázalo, že supratherapeutické dávky perorálneho rilpivirínu (75 mg jedenkrát denne a 300 mg jedenkrát denne) predlžujú QTc interval na EKG (pozri časť 5.1). Rilpivirín sa má používať opatrne, ak sa podáva spolu s liekom, pri ktorom je známe riziko vzniku *torsade de pointes* (pozri časť 4.4).

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Účinok rilpivirínu na graviditu u ľudí nie je známy.

Primerané množstvo údajov o gravidných ženách (od 300 do 1000 výsledkov gravidity) poukazuje na neprítomnosť malformačných alebo toxických účinkov rilpivirínu na stav plodu/zdravie novorodenca.

Štúdia s účasťou 19 gravidných žien liečených perorálnym rilpivirínom v kombinácii so základným režimom počas druhého a tretieho trimestra a po pôrode ukázala nižšie expozície perorálnemu rilpivirínu počas gravidity, a preto sa vírusová záťaž musí starostlivo monitorovať, ak sa rilpivirín používa počas gravidity.

Štúdie na zvieratách nepreukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3).

Rilpivirín sa neodporúča používať počas gravidity, ak očakávaný prínos neodôvodňuje podstúpenie potenciálneho rizika.

Alternatívny perorálny režim sa má zvážiť v súlade s aktuálnymi odporúčaniami na liečbu. Po prerušení liečby rilpivirínom môže rilpivirín u niektorých pacientov zostať v systémovom obehú až 4 roky (pozri časť 4.4).

Dojčenie

Na základe údajov zo štúdií na zvieratách sa predpokladá, že rilpivirín sa bude vylučovať do ľudského materského mlieka, hoci sa to u ľudí nepotvrdilo. Rilpivirín sa môže u niektorých pacientok vyskytovať v ľudskom materskom mlieku až 4 roky po ukončení liečby rilpivirínom.

Odporúča sa, aby ženy žijúce s HIV svoje deti nedojčili, aby sa zabránilo prenosu HIV.

Fertilita

Nie sú k dispozícii žiadne údaje o vplyve rilpivirínu na fertilitu u ľudí. V štúdiách na zvieratách sa nepozorovali žiadne klinicky relevantné účinky na fertilitu (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Pacienti majú byť informovaní o tom, že pri liečbe rilpivirínom sa môže objaviť únava, závrat a somnolencia (pozri časť 4.8).

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Najčastejšie hlásenými nežiaducimi reakciami boli reakcie v mieste podania injekcie, bolesti hlavy a pyrexia.

Tabuľkový súhrn nežiaducich reakcií

Nežiaduce reakcie identifikované pre rilpivirín a/alebo kabotegravir sú uvedené podľa triedy orgánových systémov a frekvencie (pozri tabuľku 7). Skupiny frekvencií sú definované ako veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$) a menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$).

Tabuľka 7 Tabuľkový súhrn nežiaducich reakcií¹

Trieda orgánových systémov podľa databázy MedDRA	Kategória frekvencie	Nežiaduce reakcie pre režim rilpivirín + kabotegravir
Poruchy krvi a lymfatického systému	Časté	zníženie počtu bielych krviniek ² , zníženie hladiny hemoglobínu ² , zníženie počtu krvných doštičiek ²
Poruchy imunitného systému	Menej časté	syndróm reaktívacie imunitného systému ²
Poruchy metabolizmu a výživy	Veľmi časté	zvýšenie celkového cholesterolu (nalačno) ² , zvýšenie LDL cholesterolu (nalačno) ²
	Časté	znížená chuť do jedla ² , zvýšenie triacylglycerolov (nalačno) ²
Psychické poruchy	Časté	depresia, úzkosť, abnormálne sny, nespavosť, poruchy spánku ² , depresívna nálada ²
Poruchy nervového systému	Veľmi časté	bolesť hlavy
	Časté	závrat
	Menej časté	ospalosť, vazovagálne reakcie (v reakcii na injekcie)
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Veľmi časté	zvýšenie pankreatickej amylázy ²
	Časté	nevoľnosť, vracanie, bolesť brucha ³ , plynatosť, hnačka, abdominálny diskomfort ² , sucho v ústach ² , zvýšenie lipázy ²
Poruchy pečene a žlčových ciest	Menej časté	hepatotoxicita
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Časté	vyrážka ⁴
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Časté	myalgia
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Veľmi časté	reakcie v mieste podania injekcie (bolesť a nepríjemný pocit, nodulus, indurácia), pyrexia ⁵

	Časté	reakcie v mieste podania injekcie (opuch, erytém, svrbenie, podliatiny, teplo, hematóm), únava, asténia, malátnosť
	Menej časté	reakcie v mieste podania injekcie (celulitída, absces, anestézia, krvácanie, zmena farby)
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	Časté	nárast hmotnosti
	Menej časté	zvýšená hladina transaminázy, zvýšená hladina bilirubínu v krvi

¹ Frekvencia zistených nežiaducich reakcií je založená na všetkých hlásených udalostiach a neobmedzuje sa len na tie, ktoré skúšajúci lekár považuje za prinajmenšom pravdepodobne súvisiace s používaným liekom.

² Ďalšie nežiaduce reakcie na liek pozorované pri perorálnom rilpiviríne v iných štúdiách.

³ Bolesť brucha zahŕňa nasledujúci zoskupený preferovaný termín MedDRA: bolesť brucha, bolesť v hornej časti brucha.

⁴ Vyrážka zahŕňa nasledujúce zoskupené preferované termíny MedDRA: vyrážka, erytematózna vyrážka, generalizovaná vyrážka, makulárna vyrážka, makulopapulárna vyrážka, morbiliformná vyrážka, papulárna vyrážka, svrbivá vyrážka.

⁵ Pyrexia zahŕňa nasledujúce zoskupené preferované termíny MedDRA: pyrexia, pocit horúčavy, zvýšenie telesnej teploty. Väčšina prípadov pyrexie bola hlásená do jedného týždňa po podaní injekcie.

Celkový bezpečnostný profil v 96. a 124. týždni v štúdiu FLAIR bol konzistentný s bezpečnostným profilom pozorovaným v 48. týždni, pričom neboli identifikované žiadne nové bezpečnostné nálezy. V predĺženej fáze štúdie FLAIR nebolo začatie injekčného režimu rilpivirín plus kabotegravir bez perorálnej prípravnej liečby (začiatok priamo injekciami) spojené so žiadnymi novými bezpečnostnými obavami súvisiacimi s vynechaním perorálnej prípravnej fázy.

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Lokálne reakcie v mieste podania injekcie

Do 1 % pacientov prerušilo liečbu injekciami rilpivirínu a kabotegraviru z dôvodu reakcie v mieste podania injekcie.

Reakcie v mieste podania boli zvyčajne mierne (1. stupeň, 70 % – 75 % pacientov) alebo stredne závažné (2. stupeň, 27 % – 36 % pacientov). U 3 – 4 % pacientov sa vyskytli závažné reakcie v mieste podania injekcie (3. stupeň). Medián trvania reakcií v mieste podania bol 3 dni. Percento pacientov hlásiacich reakciu v mieste podania injekcie sa časom znížilo.

Nárast hmotnosti

V čase 48 týždňov od začiatku liečby dosiahli pacienti v štúdiách fázy 3 FLAIR a ATLAS, ktorí dostávali rilpivirín plus kabotegravir, medián nárastu hmotnosti 1,5 kg; pacienti, ktorí pokračovali v liečbe v rámci svojej skupiny s dovtedajším antiretrovírusovým režimom, dosiahli medián nárastu hmotnosti 1,0 kg (súhrnná analýza).

V jednotlivých štúdiách FLAIR a ATLAS bol priemerný nárast hmotnosti v skupinách s rilpivirínom a kabotegravirom 1,3 kg respektíve 1,8 kg, zatiaľ čo v skupinách s dovtedajším antiretrovírusovým režimom to bolo 1,5 kg respektíve 0,3 kg.

V čase 48 týždňov od začiatku liečby bol medián nárastu hmotnosti v štúdiu ATLAS-2M 1,0 kg v skupine s rilpivirínom + kabotegravirom podávaným jedenkrát mesačne aj každé 2 mesiace.

Zmeny laboratórnych chemických parametrov

Zvýšené hladiny transamináz (ALT/AST) boli pozorované u pacientov, ktorí dostávali rilpivirín plus kabotegravir v priebehu klinických štúdií. Toto zvýšenie bolo primárne pripisované akútnej vírusovej hepatitíde. U niekoľkých účastníkov liečených perorálnym rilpivirínom plus perorálnym kabotegravirom boli zaznamenané zvýšené hladiny transamináz pripisované suspektné hepatotoxicite súvisiacej s liekmi; tieto zmeny boli reverzibilné po prerušení liečby.

Pri liečbe rilpivirínom a kabotegravirom sa pozorovalo malé, neprogresívne zvýšenie celkového bilirubínu (bez klinickej žltacky). Tieto zmeny sa nepovažujú za klinicky relevantné, pretože

pravdepodobne odrážajú skutočnosť, že kabotegravir a nekonjugovaný bilirubín používajú spoločnú cestu klírensu (UGT1A1).

V priebehu klinických štúdií s rilpivirínom plus kabotegravirom bolo pozorované zvýšenie hladín lipázy. Zvýšenie hladín lipázy 3. a 4. stupňa malo vyššiu incidencia počas liečby s rilpivirínom plus kabotegravirom v porovnaní s doterajším antiretrovírusovým režimom. Tieto zvýšenia boli všeobecne asymptomatické a nevedli k ukončeniu liečby rilpivirínom plus kabotegravirom. V štúdií ATLAS-2M bol hlásený jeden prípad fatálnej pankreatitídy s eleváciou lipázy 4. stupňa a skresľujúcimi faktormi (vrátane anamnézy pankreatitídy), u ktorého nebolo možné vylúčiť príčinnú súvislosť s injekčným režimom.

Pediatrická populácia

Na základe údajov z analýz 16. týždňa (kohorta 1; n = 25) a 24. týždňa (kohorta 2; n = 144) štúdie MOCHA (IMPAACT 2017) sa u dospievajúcich (vo veku najmenej 12 rokov a s hmotnosťou 35 kg alebo viac) nezistili žiadne nové bezpečnostné obavy v porovnaní s bezpečnostným profilom stanoveným u dospelých.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

4.9 Predávkovanie

S predávkovaním rilpivirínom sú v súčasnosti len obmedzené skúsenosti. Ak dôjde k predávkovaniu, pacient má dostávať podpornú liečbu podľa klinickej indikácie, v prípade potreby pri súčasnom sledovaní životných funkcií a EKG (QT interval). Vzhľadom na to, že rilpivirín sa vo vysokej miere viaže na bielkoviny plazmy, nie je pravdepodobné, že by pomocou dialýzy bolo možné odstrániť významné množstvo liečiva z krvi.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antivirotiká na systémové použitie, nenukleozidové inhibítory reverznej transkriptázy, ATC kód: J05AG05

Mechanizmus účinku

Rilpivirín je diarylpyrimidínový NNRTI vírusu HIV-1. Pôsobenie rilpivirínu je sprostredkované nekompetitívnou inhibíciou reverznej transkriptázy (RT) HIV-1. Rilpivirín neinhibuje ľudské bunkové DNA polymerázy α , β a γ .

Antivírusová aktivita *in vitro*

Rilpivirín vykazuje aktivitu proti laboratórnym kmeňom divokého typu vírusu HIV-1 v akútne infikovaných líniiach T-buniek so strednou hodnotou EC_{50} pre HIV1/IIIB 0,73 nM (0,27 ng/ml). Aj keď rilpivirín vykazoval obmedzenú aktivitu *in vitro* proti vírusu HIV-2 s hodnotami EC_{50} v rozmedzí 2 510 až 10 830 nM (920 až 3 970 ng/ml), liečba infekcie HIV-2 rilpivirínom sa pri absencii klinických údajov neodporúča.

Rilpivirín vykazoval antivírusovú aktivitu taktiež voči širokému spektru primárnych izolátov zo skupiny M HIV-1 (podtyp A, B, C, D, F, G, H) s hodnotami EC_{50} v rozmedzí 0,07 až 1,01 nM (0,03 až

0,37 ng/ml) a primárnych izolátov zo skupiny O s hodnotami EC_{50} v rozmedzí 2,88 až 8,45 nM (1,06 až 3,10 ng/ml).

Rezistencia

Ak sa zoberú do úvahy všetky dostupné údaje *in vitro* a údaje *in vivo* získané skúmaním perorálneho rilpivirínu u predtým neliečených pacientov, aktivitu rilpivirínu môžu ovplyvňovať nasledujúce mutácie súvisiace s rezistenciou v prípade, že sú prítomné na začiatku liečby: K101E, K101P, E138A, E138G, E138K, E138R, E138Q, V179L, Y181C, Y181I, Y181V, Y188L, H221Y, F227C, M230I, M230L a kombinácia L100I a K103N.

V bunkovej kultúre

Kmene rezistentné na rilpivirín boli vybrané v bunkovej kultúre počínajúc od vírusu HIV-1 divokého typu rozličného pôvodu a podtypov, ako aj vírusu HIV-1 rezistentného na NNRTI. Medzi najčastejšie pozorované mutácie súvisiace s rezistenciou, ktoré sa objavili, patrí L100I, K101E, V108I, E138K, V179F, Y181C, H221Y, F227C a M230I.

Virologicky suprimovaní dospelí

Počet pacientov, ktorí splnili kritériá potvrdeného virologického zlyhania (CVF, z angl. confirmed virologic failure), bol nízky v rámci súhrnných údajov zo štúdií fázy 3 ATLAS a FLAIR. Vyskytlo sa 7 prípadov CVF pri liečbe rilpivirínom v kombinácii s kabotegravirom (7/591, 1,2 %) a 7 prípadov CVF pri liečbe dovtedajším antiretrovírusovým režimom (7/591, 1,2 %) do 48. týždňa. V skupine s rilpivirínom a kabotegravirom v súhrnnej analýze sa u 5/591 (0,8 %) pacientov vyvinula rezistencia: 5/591 (0,8 %) a 4/591 (0,7 %) s mutáciami spojenými s rezistenciou na rilpivirín (K101E [n = 1], E138A/E/K/T [n = 1], E138A [n = 1] alebo E138K [n = 2]) a/alebo kabotegravir (G140R [n = 1], Q148R [n = 2] alebo N155H [n = 1]) v uvedenom poradí. Štyria pacienti s CVF na liečbe kabotegravirom plus rilpivirín v štúdii FLAIR mali HIV-1 podtyp A1 (n = 3) alebo AG (n = 1). Jeden pacient s CVF v štúdii FLAIR nikdy nedostal injekciu. Traja pacienti s CVF na liečbe kabotegravirom plus rilpivirín v štúdii ATLAS mali HIV-1 podtyp A, A1 alebo AG. V 2 z týchto 3 prípadov CVF sa mutácie spojené s rezistenciou na rilpivirín pozorované pri zlyhaní pozorovali aj na začiatku liečby v DNA HIV-1 v mononukleárných bunkách periférnej krvi (peripheral blood mononuclear cells, PBMC).

V štúdii ATLAS-2M splňalo do 48. týždňa kritériá CVF 10 pacientov: 8/522 (1,5 %) v skupine Q8W a 2/523 (0,4 %) v skupine Q4W. V skupine Q8W sa vyvinula rezistencia u 5/522 (1,0 %) pacientov: 4/522 (0,8 %) a 5/522 (1,0 %) s mutáciami spojenými s rezistenciou na rilpivirín (E138A [n = 1], E138K [n = 1], K101E [n = 2] alebo Y188L [n = 1]) a/alebo kabotegravir (Q148R [n = 3] alebo N155H [n = 4]) v uvedenom poradí. V skupine Q4W sa vyvinula rezistencia u 2/523 (0,4 %) pacientov: 1/523 (0,2 %) a 2/523 (0,4 %) mali mutácie spojené s rezistenciou na rilpivirín (K101E [n = 1], M230L [n = 1]) a/alebo kabotegravir (E138K [n = 1], Q148R [n = 1] alebo N155H [n = 1]) v uvedenom poradí. Na začiatku liečby malo v skupine Q8W 5 pacientov mutácie spojené s rezistenciou na rilpivirín a 1 z týchto pacientov mal mutáciu spojenú s rezistenciou na kabotegravir. Ani jeden z pacientov v skupine Q4W nemal na začiatku liečby žiadnu mutáciu spojenú s rezistenciou na rilpivirín alebo kabotegravir. Desať pacientov s CVF pri liečbe kabotegravirom plus rilpivirínom v štúdii ATLAS-2M malo HIV-1 podtyp A (n = 1), A1 (n = 2), B (n = 4), C (n = 2) alebo komplex (n = 1).

Skrížená rezistencia

Miestne ciele mutanty vírusu rezistentné voči NNRTI

V súbore 67 rekombinantných laboratórnych kmeňov vírusu HIV-1 s jednou mutáciou na pozíciách reverznej transkriptázy spojených s rezistenciou voči NNRTI, vrátane najčastejšie prítomného K103N a Y181C, rilpivirín vykazoval antivírusovú aktivitu proti 64 (96 %) z týchto kmeňov. Jediné mutácie súvisiace s rezistenciou spojené so stratou citlivosti na rilpivirín boli K101P, Y181I a Y181V. Samotná substitúcia K103N nevedla k zníženiu citlivosti na rilpivirín, ale kombinácia K103N a L100I viedla k 7-násobnému zníženiu citlivosti na rilpivirín.

Rekombinantné klinické izoláty

Rilpivirín si zachovával citlivosť (násobná zmena $\leq$ biologická hraničná hodnota) proti 62 % zo 4 786 rekombinantných klinických izolátov vírusu HIV-1, ktoré boli rezistentné na efavirenz a/alebo nevirapín.

Virologicky suprimovaní dospelí

V analýze vykonanej v 48. týždni v štúdiách fázy 3 ATLAS a FLAIR malo 5 zo 7 pacientov s CVF fenotypovú rezistenciu voči rilpivirínu pri zlyhaní. U týchto 5 pacientov bola pozorovaná fenotypová skrížená rezistencia proti efavirenzu ($n = 4$), etravirínu ($n = 3$) a nevirapínu ($n = 4$).

Vplyv na elektrokardiogram

V randomizovanej, placebom aj aktívne (moxifloxacín v dávke 400 mg jedenkrát denne) kontrolovanej skríženej štúdií s účasťou 60 zdravých dospelých, v ktorej sa vykonalo 13 meraní počas 24 hodín v rovnovážnom stave, sa nepreukázal žiadny vplyv na interval QTcF pri perorálnom rilpiviríne pri odporúčanej dávke 25 mg jedenkrát denne. Plazmatické koncentrácie rilpivirínu po injekciách REKAMBYSU sú porovnateľné s koncentraciami dosiahnutými pri perorálnej liečbe rilpivirínom v dávke 25 mg jedenkrát denne. REKAMBYS pri podávaní odporúčanej dávky 600 mg mesačne alebo 900 mg každé 2 mesiace sa nespája s klinicky relevantným ovplyvnením intervalu QTc.

Keď sa skúmali supratherapeutické dávky perorálneho rilpivirínu 75 mg jedenkrát denne a 300 mg jedenkrát denne u zdravých dospelých, maximálne priemerné časovo zhodné (horná hranica 95 % intervalu spoľahlivosti) rozdiely v intervale QTcF oproti placebu po korekcii východiskovej hodnoty boli 10,7 (15,3) a 23,3 (28,4) ms, v tomto poradí. Podávanie perorálneho rilpivirínu v rovnovážnom stave v dávke 75 mg jedenkrát denne a 300 mg jedenkrát denne malo za následok priemernú hodnotu C_{max} približne 4,4-násobne resp. 11,6-násobne vyššiu, než je priemerná rovnovážna hodnota C_{max} pozorovaná pri odporúčanej dávke REKAMBYSU 600 mg jedenkrát mesačne. Podávanie perorálneho rilpivirínu v rovnovážnom stave v dávke 75 mg jedenkrát denne a 300 mg jedenkrát denne malo za následok priemernú C_{max} približne 4,1-násobne resp. 10,7-násobne vyššiu, než je priemerná rovnovážna C_{max} pozorovaná pri odporúčanej dávke REKAMBYSU 900 mg každé 2 mesiace.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Dospelí

Dávkovanie jedenkrát za mesiac

Účinnosť injekcie REKAMBYSU a kabotegraviru sa hodnotila v dvoch randomizovaných, multicentrických, aktívne kontrolovaných, otvorených štúdiách non-inferiority fázy 3 s paralelným usporiadaním skupín s názvom FLAIR (201584) a ATLAS (201585). Primárna analýza sa uskutočnila po tom, ako všetci pacienti ukončili návštevu v 48. týždni alebo predčasne ukončili účasť v štúdií.

Pacienti s virologickou supresiou (na predchádzajúcom režime na báze dolutegraviru počas 20 týždňov)

V štúdií FLAIR dostávalo 629 pacientov infikovaných HIV-1 bez predchádzajúcej antiretrovírusovej liečby (ART) INI dolutegravir po dobu 20 týždňov (buď dolutegravir/abakavir/lamivudín alebo dolutegravir + 2 ďalšie nukleozidové inhibitory reverznej transkriptázy, ak boli pacienti pozitívni na HLA-B*5701). Pacienti, ktorí dosiahli virologickú supresiu (HIV-1 RNA < 50 kópií na ml, $n = 566$), boli následne randomizovaní (v pomere 1:1) na režim rilpivirín plus kabotegravir, alebo na pokračovanie v dovtedajšom antiretrovírusovom režime. Pacienti randomizovaní na liečbu režimom rilpivirín plus kabotegravir začali liečbu prípravným perorálnym dávkovaním, ktoré pozostávalo z jednej tablety kabotegraviru (30 mg) a jednej tablety rilpivirínu (25 mg) jedenkrát denne počas najmenej 4 týždňov; potom nasledovala liečba kabotegravirom (1. mesiac: 600 mg, od 2. mesiaca: 400 mg injekcia) plus injekcia rilpivirínu (1. mesiac: injekcia 900 mg, od 2. mesiaca: injekcia 600 mg), mesačne, až do 96 týždňov.

Pacienti s virologickou supresiou (stabilní na predchádzajúcej ART po dobu najmenej 6 mesiacov)

V štúdií ATLAS bolo 616 pacientov infikovaných HIV-1 s predchádzajúcou liečbou ART a s virologickou supresiou (najmenej počas 6 mesiacov) (HIV-1 RNA < 50 kópií na ml) randomizovaných (v pomere 1:1) s následným podávaním rilpivirínu v kombinácii s kabotegravirom alebo pokračovaním v dovtedajšom antiretrovírusovom režime. Pacienti randomizovaní na liečbu režimom rilpivirín plus kabotegravir začali liečbu prípravným perorálnym dávkovaním, ktoré pozostávalo z jednej tablety kabotegraviru (30 mg) a jednej tablety rilpivirínu (25 mg) jedenkrát denne počas najmenej 4 týždňov; potom nasledovala liečba kabotegravirom (1. mesiac: 600 mg, od 2. mesiaca: 400 mg injekcia) plus injekcia rilpivirínu (1. mesiac: injekcia 900 mg, od 2. mesiaca: injekcia 600 mg), mesačne, až ďalších 44 týždňov. V štúdií ATLAS dostalo 50 % pacientov NNRTI, 17 % pacientov PI a 33 % pacientov INI ako tretie východiskové liečivo pred randomizáciou, a to bolo podobné medzi liečebnými skupinami.

Súhrnné štúdie fázy 3

Zo súhrnnej analýzy vyplýva, že na začiatku štúdie bol v skupine s rilpivirínom plus kabotegravirom medián veku pacientov 38 rokov, 27 % bolo žien, 27 % bolo inej ako bielej rasy, 1 % bolo vo veku ≥ 65 rokov a 7 % malo počet buniek CD4+ menej ako 350 buniek na mm³; tieto charakteristiky boli medzi liečebnými skupinami podobné.

Primárnym cieľovým ukazovateľom oboch štúdií bol podiel účastníkov s plazmatickou hladinou HIV-1 RNA ≥ 50 kópií/ml v 48. týždni (snapshot algoritmus pre populáciu ITT-E).

V súhrnnej analýze dvoch štúdií fázy 3 bol rilpivirín plus kabotegravir neinferiorný v porovnaní s dovtedajším antiretrovírusovým režimom, pokiaľ ide o podiel pacientov s plazmatickou hladinou HIV-1 RNA ≥ 50 kópií/ml (1,9 % a 1,7 %, v tomto poradí) v 48. týždni. Upravený rozdiel v liečbe medzi rilpivirínom v kombinácii s kabotegravirom a dovtedajším antiretrovírusovým režimom (0,2; 95 % IS: -1,4; 1,7) splnil kritérium non-inferiority (horná hranica 95 % IS menej ako 4 %) [pozri tabuľku 8].

Primárny cieľový ukazovateľ a ďalšie výsledky v 48. týždni vrátane výsledkov podľa základných východiskových faktorov pre údaje zo štúdií FLAIR, ATLAS a súhrnné údaje sú uvedené v tabuľke 8 a v tabuľke 9.

Tabuľka 8 Virologické výsledky randomizovanej liečby v štúdiách FLAIR a ATLAS v 48. týždni (snapshot analýza)

	FLAIR		ATLAS		Súhrnné údaje	
	RPV + CAB N = 283	CAR N = 283	RPV + CAB N = 308	CAR N = 308	RPV + CAB N = 591	CAR N = 591
HIV-1 RNA ≥ 50 kópií/ml[†]	6 (2,1)	7 (2,5)	5 (1,6)	3 (1,0)	11 (1,9)	10 (1,7)
Rozdiel v liečbe % (95 % IS)*	-0,4 (-2,8; 2,1)		0,7 (-1,2; 2,5)		0,2 (-1,4; 1,7)	
HIV-1 RNA < 50 kópií/ml	265 (93,6)	264 (93,3)	285 (92,5)	294 (95,5)	550 (93,1)	558 (94,4)
Rozdiel v liečbe % (95 % IS)*	0,4 (-3,7; 4,5)		-3,0 (-6,7; 0,7)		-1,4 (-4,1; 1,4)	
Žiadne virologické údaje z 48. týždňa	12 (4,2)	12 (4,2)	18 (5,8)	11 (3,6)	30 (5,1)	23 (3,9)
Dôvody						
Ukončili štúdiu/skúšaný liek z dôvodu nežiaducej udalosti alebo smrti	8 (2,8)	2 (0,7)	11 (3,6)	5 (1,6)	19 (3,2)	7 (1,2)

Ukončili štúdiu/skúšaný liek z iných dôvodov	4 (1,4)	10 (3,5)	7 (2,3)	6 (1,9)	11 (1,9)	16 (2,7)
Chýbajú údaje počas okna, ale pokračovali v štúdiu	0	0	0	0	0	0

* Upravené vzhľadom na východiskové stratifikačné faktory.

† Zahŕňa pacientov, ktorí ukončili účasť v štúdiu z dôvodu nedostatočnej účinnosti, ukončili účasť bez supresie.

N = počet pacientov v každej liečenej skupine, IS = interval spoľahlivosti, CAR = dovtedajší antiretrovírusový režim, RPV = rilpivirín, CAB = kabotegravir.

Tabuľka 9 Podiel pacientov s plazmatickou hladinou HIV-1 RNA ≥ 50 kópií/ml v 48. týždni pre kľúčové východiskové faktory (snapshot výsledky)

Základné faktory		Súhrnné údaje z klinických štúdií FLAIR a ATLAS	
		RPV + CAB N = 591 n/N (%)	CAR N = 591 n/N (%)
Východisková hodnota CD4+ (buniek/ mm³)	< 350	0/42	2/54 (3,7)
	≥ 350 až < 500	5/120 (4,2)	0/117
	≥ 500	6/429 (1,4)	8/420 (1,9)
Pohlavie	Muži	6/429 (1,4)	9/423 (2,1)
	Ženy	5/162 (3,1)	1/168 (0,6)
Rasa	Biela	9/430 (2,1)	7/408 (1,7)
	Čierna/afroamerická	2/109 (1,8)	3/133 (2,3)
	Ázijská/iná	0/52	0/48
BMI	< 30 kg/m ²	6/491 (1,2)	8/488 (1,6)
	≥ 30 kg/m ²	5/100 (5,0)	2/103 (1,9)
Vek (roky)	< 50	9/492 (1,8)	8/466 (1,7)
	≥ 50	2/99 (2,0)	2/125 (1,6)
Základná antivírusová liečba pri randomizácii	PI	1/51 (2,0)	0/54
	INI	6/385 (1,6)	9/382 (2,4)
	NNRTI	4/155 (2,6)	1/155 (0,6)

BMI = index telesnej hmotnosti, PI = inhibitor proteázy, INI = inhibitor integrázy, NNRTI = nenukleozidový inhibitor reverznej transkriptázy, RPV = rilpivirín, CAB = kabotegravir, CAR = dovtedajší antiretrovírusový režim

V štúdiách FLAIR a ATLAS boli rozdiely v liečbe medzi východiskovými charakteristikami (počet CD4 +, pohlavie, vek, rasa, BMI, tretie východiskové liečivo) porovnateľné.

96. týždeň štúdie FLAIR

V štúdiu FLAIR zostali výsledky po 96 týždňoch konzistentné s výsledkami po 48 týždňoch. Podiel pacientov s plazmatickou hladinou HIV-1 RNA ≥ 50 kópií/ml v skupine s rilpivirínom v kombinácii s kabotegravirom (n = 283) a v skupine s CAR (n = 283) bol 3,2 % respektíve 3,2 % (upravený rozdiel v liečbe medzi režimom rilpivirín plus kabotegravir a CAR [0,0; 95 % IS: (-2,9; 2,9)]) Podiel pacientov s plazmatickou hladinou HIV-1 RNA < 50 kópií/ml v skupine s rilpivirínom v kombinácii s kabotegravirom a v skupine s CAR bol 87 % respektíve 89 % (upravený rozdiel v liečbe medzi rilpivirínom plus kabotegravir a CAR [-2,8; 95 % IS: -8,2; 2,5]).

124. týždeň štúdie FLAIR – Začiatok priamo injekciami oproti perorálnej prípravnej liečbe

V štúdiu FLAIR sa v 124. týždni uskutočnilo hodnotenie bezpečnosti a účinnosti u pacientov, ktorí boli v 100. týždni vybratí na prechod z abakaviru / dolutegraviru / lamivudínu na rilpivirín plus kabotegravir vo fáze predĺženia. Pacienti dostali možnosť prejsť na liečbu s perorálnou prípravou

fázou alebo bez nej, čím bola vytvorená skupina s perorálnou prípravňou liečbou a skupina, v ktorej sa začalo priamo injekciami.

V 124. týždni bol podiel pacientov s plazmatickou HIV-1 RNA ≥ 50 c/ml 1/121 (0,8 %) v skupine s perorálnou prípravňou liečbou resp. 1/111 (0,9 %) v skupine, v ktorej sa začalo priamo injekciami. Miera virologickej supresie (HIV-1 RNA < 50 c/ml) bola v skupine s perorálnou prípravňou liečbou (113/121 [93,4 %]) a v skupine, v ktorej sa začalo priamo injekciami (110/111 [99,1 %], podobná).

Dávkovanie každé 2 mesiace

Pacienti s virologickou supresiou (stabilní na predchádzajúcej ART po dobu najmenej 6 mesiacov)

Účinnosť a bezpečnosť injekcie rilpivirínu podávanej každé 2 mesiace sa hodnotili v jednej randomizovanej, multicentrickej, otvorenej štúdii non-inferiority fázy 3b s paralelným usporiadaním skupín ATLAS-2M (207966). Primárna analýza sa uskutočnila po tom, ako všetci pacienti ukončili návštevu v 48. týždni alebo predčasne ukončili účasť v štúdii.

V štúdii ATLAS-2M bolo 1045 pacientov infikovaných HIV-1 s predchádzajúcou liečbou ART a s virologickou supresiou randomizovaných (v pomere 1:1) na režim rilpivirín plus kabotegravir podávaný injekčne každé 2 mesiace alebo jedenkrát mesačne. Pacienti, ktorí neboli pôvodne liečení kabotegravírom/rilpivirínom, dostali prípravňu perorálnu liečbu, ktorá pozostávala z jednej tablety rilpivirínu (25 mg) a z jednej tablety kabotegraviru (30 mg) denne, najmenej počas 4 týždňov. Pacienti randomizovaní do skupiny, ktorá dostávala jedenkrát mesačne injekcie rilpivirínu (mesiac 1: injekcia 900 mg, od mesiaca 2: injekcia 600 mg) a injekcie kabotegraviru (1. mesiac: injekcia 600 mg, od 2. mesiaca: injekcia 400 mg), boli liečení ďalších 44 týždňov. Pacienti randomizovaní do skupiny, ktorá dostávala každé 2 mesiace injekcie rilpivirínu (injekcia 900 mg v 1., 2., 4. mesiaci a potom každé 2 mesiace) a injekcie kabotegraviru (injekcia 600 mg v 1., 2., 4. mesiaci a potom každé 2 mesiace) dostávali liečbu počas ďalších 44 týždňov. Pred randomizáciou dostávalo 63 %, 13 % a 24 % pacientov rilpivirín plus kabotegravir po dobu 0 týždňov, 1 až 24 týždňov a > 24 týždňov v uvedenom poradí.

Na začiatku bol medián veku pacientov 42 rokov, 27 % bolo žien, 27 % bolo inej ako bielej rasy, 4 % bolo vo veku ≥ 65 rokov a 6 % malo počet buniek CD4+ menej ako 350 buniek na mm^3 ; tieto charakteristiky boli medzi liečenými skupinami podobné.

Primárnym cieľovým ukazovateľom štúdie ATLAS-2M bol podiel účastníkov s plazmatickou hladinou HIV-1 RNA ≥ 50 kópií/ml v 48. týždni (snapshot algoritmus pre populáciu ITT-E).

V štúdii ATLAS-2M bol rilpivirín plus kabotegravir podávaný každé 2 mesiace neinferiorný v porovnaní s kabotegravírom a rilpivirínom podávaným každý mesiac, pokiaľ ide o podiel pacientov s plazmatickou hladinou HIV-1 RNA ≥ 50 kópií/ml (1,7 % a 1,0 % v tomto poradí) v 48. týždni. Upravený rozdiel v liečbe medzi režimom kabotegravir plus rilpivirín podávaným každé 2 mesiace a každý mesiac (0,8; 95 % IS: -0,6; 2,2) splnil kritérium non-inferiority (horná hranica 95 % IS menej ako 4 %).

Tabuľka 10 Virologické výsledky randomizovanej liečby v štúdii ATLAS-2M po 48 týždňoch (snapshot analýza)

	Dávkovanie každé 2 mesiace (Q8W)	Mesačné dávkovanie (Q4W)
	N = 522 (%)	N = 523 (%)
HIV-1 RNA ≥ 50 kópií/ml[†]	9 (1,7)	5 (1,0)
Rozdiel v liečbe % (95 % IS)*	0,8 (-0,6; 2,2)	
HIV-1 RNA < 50 kópií/ml	492 (94,3)	489 (93,5)
Rozdiel v liečbe % (95 % IS)*	0,8 (-2,1; 3,7)	
Žiadne virologické údaje zo 48. týždňa	21 (4,0)	29 (5,5)
Dôvody:		

Ukončili štúdiu z dôvodu nežiaducej udalosti alebo smrti	9 (1,7)	13 (2,5)
Ukončili štúdiu z iných dôvodov	12 (2,3)	16 (3,1)
Pokračovali v štúdiu, ale chýbajú údaje počas okna	0	0

* Upravené vzhľadom na východiskové stratifikačné faktory.

† Zahŕňa pacientov, ktorí ukončili účasť v štúdiu z dôvodu nedostatočnej účinnosti, ukončili účasť bez supresie.

N = počet pacientov v každej liečenej skupine, IS = interval spoľahlivosti, CAR = dovtedajší antiretrovirový režim.

Tabuľka 11 Podiel pacientov s plazmatickou hladinou HIV-1 RNA ≥ 50 kópií/ml v štúdiu ATLAS-2M v 48. týždni pre kľúčové východiskové faktory (snapshot výsledky).

<u>Východiskové faktory</u>		Počet s HIV-1 RNA ≥ 50 kópií/ml/celkovo hodnotených (%)	
		Dávkovanie každé 2 mesiace (Q8W)	Mesačné dávkovanie (Q4W)
Východiskový počet buniek CD4+ (bunky/mm³)	< 350	1/35 (2,9)	1/27 (3,7)
	350 až < 500	1/96 (1,0)	0/89
	≥ 500	7/391 (1,8)	4/407 (1,0)
Pohlavie	Muži	4/385 (1,0)	5/380 (1,3)
	Ženy	5/137 (3,5)	0/143
Rasa	Biela	5/370 (1,4)	5/393 (1,3)
	Iná ako biela	4/152 (2,6)	0/130
	Čierna/afroamerická	4/101 (4,0)	0/90
	Iná ako čierna/afroamerická	5/421 (1,2)	5/421 (1,2)
BMI	< 30 kg/m ²	3/409 (0,7)	3/425 (0,7)
	≥ 30 kg/m ²	6/113 (5,3)	2/98 (2,0)
Vek (roky)	< 35	4/137 (2,9)	1/145 (0,7)
	35 až < 50	3/242 (1,2)	2/239 (0,8)
	≥ 50	2/143 (1,4)	2/139 (1,4)
Predchádzajúca expozícia CAB/RPV	Žiadna	5/327 (1,5)	5/327 (1,5)
	1 – 24 týždňov	3/69 (4,3)	0/68
	> 24 týždňov	1/126 (0,8)	0/128

BMI = index telesnej hmotnosti, CAB = kabotegravir, RPV = rilpivirín

V štúdiu ATLAS-2M neboli liečebné rozdiely v primárnom cieľovom ukazovateli medzi východiskovými charakteristikami (počet CD4+ lymfocytov, pohlavie, rasa, BMI, vek a predchádzajúca expozícia kabotegraviru/rilpivirínu) klinicky významné.

Výsledky účinnosti v 96. týždni sú v súlade s výsledkami primárneho ukazovateľa v 48. týždni. Injekcie rilpivirínu a kabotegraviru podávané každé 2 mesiace splnili kritérium non-inferiority v porovnaní s rilpivirínom a kabotegravirom podávanými každý mesiac. Podiel pacientov s plazmatickou hladinou HIV-1 RNA ≥ 50 kópií/ml v 96. týždni v skupine s rilpivirínom a kabotegravirom každé 2 mesiace (n = 522) a v skupine s rilpivirínom a kabotegravirom každý mesiac (n = 523) bol 2,1 % respektíve 1,1 % (upravený rozdiel v liečbe medzi dávkovaním rilpivirínu a kabotegraviru každé 2 mesiace a každý mesiac [1,0; 95 % IS: -0,6; 2,5]). Podiel pacientov s plazmatickou hladinou HIV-1 RNA < 50 kópií/ml v 96. týždni v skupine s rilpivirínom a kabotegravirom každé 2 mesiace a v skupine s rilpivirínom a kabotegravirom každý mesiac bol 91 % respektíve 90,2 % (upravený rozdiel v liečbe medzi dávkovaním rilpivirínu a kabotegraviru každé 2 mesiace a každý mesiac [0,8; 95 % IS: -2,8; 4,3]).

Výsledky účinnosti v 152. týždni sú v súlade s výsledkami primárneho ukazovateľa v 48. týždni a v 96. týždni. Injekcie rilpivirínu a kabotegraviru podávané každé 2 mesiace splnili kritérium non-inferiority v porovnaní s rilpivirínom a kabotegravirom podávanými každý mesiac. V ITT analýze bol

podiel pacientov s plazmatickou hladinou HIV-1 RNA ≥ 50 kópií/ml v 152. týždni v skupine s rilpivirínom a kabotegravirom každé 2 mesiace ($n = 522$) a v skupine s rilpivirínom a kabotegravirom každý mesiac ($n = 523$) 2,7 % respektíve 1,0 % (upravený rozdiel v liečbe medzi dávkovaním rilpivirínu a kabotegraviru každé 2 mesiace a každý mesiac [1,7; 95 % IS: 0,1; 3,3]). V ITT analýze bol podiel pacientov s plazmatickou hladinou HIV-1 RNA < 50 kópií/ml v 152. týždni v skupine s rilpivirínom a kabotegravirom každé 2 mesiace a v skupine s rilpivirínom a kabotegravirom každý mesiac 87 % respektíve 86 % (upravený rozdiel v liečbe medzi dávkovaním rilpivirínu a kabotegraviru každé 2 mesiace a každý mesiac [1,5; 95 % IS: -2,6; 5,6]).

Post-hoc analýzy

Multivariačné analýzy súhrnných štúdií fázy 3 (ATLAS do 96 týždňov, FLAIR do 124 týždňov, ATLAS-2M do 152 týždňov) skúmali vplyv rôznych faktorov na riziko CVF. Analýza východiskových faktorov (*baseline factor analysis*, BFA) skúmala základné vírusové charakteristiky a charakteristiky účastníkov a dávkovací režim; a multivariačná analýza (MVA) zahŕňala východiskové faktory a post-východiskové predpokladané plazmatické koncentrácie liečiva pri CVF pomocou regresného modelovania s postupom výberu premenných. Po celkovom počte 4 291 osoborokov bola neupravená miera incidencie CVF 0,54 na 100 osoborokov; bolo hlásených 23 prípadov CVF (1,4 % z 1 651 osôb v týchto štúdiách).

BFA preukázala, že mutácie rezistencie na rilpivirín (pomer incidencie IRR = 21,65; $p < 0,0001$), HIV-1 podtyp A6/A1 (IRR = 12,87; $p < 0,0001$) a index telesnej hmotnosti (IRR = 1,09 na 1 jednotku zvýšenia, $p = 0,04$; IRR = 3,97 pri ≥ 30 kg/m², $p = 0,01$) boli spojené s CVF. Iné premenné vrátane dávkovania Q4W alebo Q8W, ženského pohlavia alebo mutácií rezistencie CAB/INI nemali významnú súvislosť s CVF. Kombinácia najmenej 2 z nasledujúcich východiskových kľúčových faktorov bola spojená so zvýšeným rizikom výskytu CVF: mutácie spojené s rezistenciou na rilpivirín, HIV-1 podtyp A6/A1 alebo BMI ≥ 30 kg/m² (tabuľka 12).

Tabuľka 12 Virologické výsledky podľa prítomnosti kľúčových východiskových faktorov mutácií rezistencie na rilpivirín, HIV-1 podtyp A6/A1¹ a BMI ≥ 30 kg/m²

Východiskové faktory (počet)	Virologické úspechy ²	Potvrdené virologické zlyhanie (%) ³
0	844/970 (87,0)	4/970 (0,4)
1	343/404 (84,9)	8/404 (2,0) ⁴
≥ 2	44/57 (77,2)	11/57 (19,3) ⁵
SPOLU (95 % interval spoľahlivosti)	1 231/1 431 (86/0) (84,1 %; 87,8 %)	23/1 431 (1,6) ⁶ (1,0 %; 2,4 %)

¹ Klasifikácia HIV-1 podtypu A1 alebo A6 na základe panela národnej knižnice Los Alamos z databázy sekvencií HIV (Jún 2020).

² Na základe algoritmu FDA Snapshot RNA < 50 kópií/ml v 48. týždni pre ATLAS v 124. týždni pre FLAIR v 152. týždni pre ATLAS-2M.

³ Definované ako dve po sebe idúce hodnoty HIV RNA ≥ 200 kópií/ml.

⁴ Pozitívna prediktívna hodnota (PPV) < 1 %; negatívna prediktívna hodnota (NPV) 98,5 %; citlivosť 34,8 %; špecifickosť 71,9 %

⁵ PPV 19,3 %; NPV 99,1 %; citlivosť 47,8 %; špecifickosť 96,7 %.

⁶ Analytický súbor údajov so všetkými nechýbajúcimi kovariátmi pre východiskové faktory (z celkového počtu 1 651 osôb).

U pacientov s aspoň dvoma z týchto rizikových faktorov bol podiel pacientov, ktorí mali CVF, vyšší ako u pacientov so žiadnym alebo jedným rizikovým faktorom, pričom CVF bolo identifikované u 6/24 pacientov [25,0 %, 95 % IS (9,8 %, 46,7 %)] liečených dávkovacím režimom každé 2 mesiace a 5/33 pacientov [15,2 %, 95 % IS (5,1 %, 31,9 %)] liečených mesačným dávkovacím režimom.

Perorálne preklenutie s inou antiretrovírusovou liečbou

V retrospektívnej analýze súhrnných údajov z 3 klinických štúdií (FLAIR, ATLAS-2M a LATTE-2/štúdia 200056) bolo zahrnutých 29 pacientov, ktorí dostali orálne preklenutie s mediánom trvania 59 dní (25. a 75. percentil 53-135) s inou antiretrovírusovou liečbou ako rilpivirín v kombinácii s kabotegravirom (alternatívne orálne preklenutie) počas liečby s rilpivirínom v kombinácii s dlhodobou

pôsobiaci intramuskulárnymi (i.m.) injekciami kabotegraviru. Medián veku pacientov bol 32 rokov, 14 % bolo žien, 31 % bolo inej ako bielej rasy, 97 % dostalo režim založený na INI pre alternatívne perorálne preklopenie, 41 % dostalo NNRTI ako súčasť režimu alternatívneho perorálneho preklopenia (vrátane rilpivirínu v 11/12 prípadov) a 62 % dostalo NRTI. Traja pacienti boli vylúčení počas perorálneho preklopenia alebo krátko po perorálnom preklopení z dôvodov nesúvisiacich s bezpečnosťou. Väčšina (≥ 96 %) pacientov si udržala virologickú supresiu (plazmatická HIV-1 RNA < 50 c/ml). Počas preklopenia s alternatívnym perorálnym preklopením a počas periódy nasledujúcej po perorálnom preklopení (až do 2 injekcií rilpivirínu v kombinácii s kabotegravirom nasledujúcich perorálne preklopenie), neboli pozorované žiadne prípady CVF (potvrdená plazmatická HIV-1 RNA ≥ 200 c/ml).

Pediatrická populácia

Bezpečnosť, prijateľnosť, znášanlivosť a farmakokinetika rilpivirínu a kabotegraviru sa hodnotili v prebiehajúcej multicentrickej, otvorenej, nekomparatívnej štúdii fázy 1/2, MOCHA (IMPAACT 2017).

V kohorte 2 tejto štúdie 144 virologicky suprimovaných dospievajúcich prerušilo pred štúdiou režim cART a dostávalo jednu 25 mg tabletu rilpivirínu plus jednu 30 mg tabletu kabotegraviru denne počas najmenej 4 týždňov, po ktorých nasledovali každé 2 mesiace i.m. injekcie rilpivirínu (1. a 2. mesiac: 900 mg injekcia a potom 600 mg injekcia každé 2 mesiace) a i.m. injekcie kabotegraviru (1. a 2. mesiac: 600 mg injekcia a potom 600 mg injekcia každé 2 mesiace).

Na začiatku bol medián veku účastníkov 15,0 rokov, medián hmotnosti 48,5 kg (rozsah: 35,2; 100,9), medián BMI bol 19,5 kg/m² (rozsah: 16,0; 34,3), 51,4 % boli ženy, 98,6 % boli účastníci inej ako bielej rasy a 4 účastníci mali počet CD4⁺ buniek nižší ako 350 buniek na mm³.

Antivírusová aktivita sa hodnotila ako sekundárny cieľ, pričom 139 zo 144 účastníkov (96,5 % [snapshot algoritmus]) zostalo v 24. týždni virologicky suprimovaných (hodnota HIV-1 RNA v plazme < 50 c/ml).

Európska agentúra pre lieky udelila odklad z povinnosti predložiť výsledky štúdií s injekciou rilpivirínu v jednej alebo vo viacerých podskupinách pediatrickej populácie v liečbe infekcie HIV-1 (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Populačné farmakokinetické vlastnosti rilpivirínu sa hodnotili u zdravých dospelých a dospelých infikovaných vírusom HIV-1.

Tabuľka 13 Farmakokinetické parametre rilpivirínu po perorálnom podávaní jedenkrát denne a po úvodnej, mesačnej alebo dvojmesačnej intramuskulárnej injekcii rilpivirínu u dospelých

Dávkovacia fáza	Dávkovací režim	Geometrický priemer (5.; 95. percentil)		
		AUC _(0-tau) ^b (ng•h/ml)	C _{max} (ng/ml)	C _{tau} ^b (ng/ml)
Perorálna prípravná liečba ^c	25 mg p.o. jedenkrát denne	2 083 (1 125; 3 748)	116 (49; 244)	79 (32; 177)
Úvodná injekcia ^{a,d}	900 mg i.m. úvodná dávka	44 842 (21 712; 87 575)	144 (94; 221)	42 (22; 79)
Mesačná injekcia ^{a,e}	600 mg i.m. mesačne	68 324 (39 042; 118 111)	121 (68; 210)	86 (50; 147)
Injekcia každé 2 mesiace ^{a,e}	900 mg i.m. každé 2 mesiace	132 450 (76 638; 221 783)	138 (81; 228)	69 (38; 119)

-
- ^a Na základe individuálnych post-hoc odhadov z farmakokinetického modelu populácie s i.m. rilpivirínom (súhrnné údaje zo štúdií FLAIR, ATLAS a ATLAS-2M).
- ^b tau je dávkovací interval: 24 hodín pre perorálne podávanie; 1 alebo 2 mesiace pre i.m. injekcie jedenkrát mesačne alebo každé 2 mesiace.
- ^c V prípade perorálneho rilpivirínu predstavuje C_{tau} pozorované súhrnné údaje zo štúdií FLAIR, ATLAS a ATLAS-2M, $AUC_{(0-\text{tau})}$ a C_{max} predstavujú farmakokinetické údaje zo štúdií fázy 3 s perorálnym rilpivirínom.
- ^d Pri použití perorálnej prípravnej liečby C_{max} pre úvodnú injekciu primárne odráža perorálne dávkovanie, pretože úvodná injekcia bola podaná v ten istý deň ako posledná perorálna dávka. Pri liečbe bez perorálnej prípravnej fázy (začalo sa priamo injekciami, $n = 110$) pozorovaný geometrický priemer C_{max} rilpivirínu (5., 95. percentil) (1 týždeň po úvodnej injekcii) bol 68 ng/ml (28; 220) a hodnota C_{tau} bola 49 ng/ml (18; 138).
- ^e Údaje zo 48. týždňa.

Absorpcia

Injekcia s predĺženým uvoľňovaním rilpivirínu vykazuje kinetiku s obmedzenou rýchlosťou absorpcie (t. j. flip-flop farmakokinetika), ktorá je dôsledkom pomalej absorpcie z gluteálneho svalu do systémového obehu, čo vedie k dlhodobým plazmatickým koncentráciám rilpivirínu.

Po jednorazovej intramuskulárnej dávke sú plazmatické koncentrácie rilpivirínu detegovateľné v prvý deň a postupne stúpajú a maximálne plazmatické koncentrácie dosahujú po mediáne 3 až 4 dní. Rilpivirín bol zistený v plazme až 52 týždňov alebo dlhšie po podaní jednej dávky rilpivirínu. Po 1 roku injekcií podávaných jedenkrát mesačne alebo každé 2 mesiace sa dosiahne približne 80 % farmakokinetickej expozície rilpivirínu v rovnovážnom stave.

Po jednorazovej a opakovaných intramuskulárnych injekciách dávok v rozsahu od 300 do 1 200 mg sa expozícia rilpivirínu v plazme zvyšuje úmerne alebo mierne menej ako úmerne dávke.

Distribúcia

Rilpivirín sa približne v 99,7 % viaže na bielkoviny plazmy v podmienkach *in vitro*, prevažne na albumín. Na základe populačnej farmakokinetickej analýzy bol odhadnutý typický zdanlivý objem centrálneho kompartmentu (V_c/F) rilpivirínu po i.m. podaní na 132 l, čo odráža miernu distribúciu do periférnych tkanív.

Rilpivirín je prítomný v mozgovomiechovom moku (CSF, z angl. cerebrospinal fluid). U pacientov infikovaných HIV-1, ktorí dostávali režim pozostávajúci z injekcie rilpivirínu a injekcie kabotegraviru, bol medián pomeru koncentrácie rilpivirínu v CSF ku koncentrácii v plazme ($n = 16$) 1,07 až 1,32 % (rozsah: nekvantifikovateľná hodnota až 1,69 %). V súlade s terapeutickými koncentráciami rilpivirínu v CSF bola koncentrácia HIV-1 RNA v CSF ($n = 16$) < 50 kópií/ml u 100 % a < 2 kópie/ml u 15/16 (94 %) jedincov. V rovnakom časovom bode bola koncentrácia HIV-1 RNA v plazme ($n = 18$) < 50 kópií/ml u 100 % a < 2 kópie/ml u 12/18 (66,7 %) jedincov.

Biotransformácia

Experimenty v podmienkach *in vitro* naznačujú, že rilpivirín podlieha najmä oxidačnému metabolizmu sprostredkovanému systémom cytochrómu P450 (CYP) 3A.

Eliminácia

Priemerný zdanlivý polčas eliminácie rilpivirínu po podaní rilpivirínu je obmedzený mierou absorpcie a odhaduje sa na 13 – 28 týždňov.

Zdanlivý plazmatický klírens (CL/F) rilpivirínu sa odhadoval na 5,08 l/h.

Po podaní jednorazovej dávky perorálneho rilpivirínu označeného ^{14}C sa v priemere 85 % rádioaktivity zachytí v stolici a 6,1 % v moči. V stolici nezmenený rilpivirín predstavoval v priemere 25 % z podanej dávky. V moči sa zistilo len stopové množstvo nezmeneného rilpivirínu (< 1 % dávky).

Osobitné skupiny pacientov

Pohlavie

Medzi mužmi a ženami sa po intramuskulárnom (i.m.) podaní nepozorovali žiadne klinicky významné rozdiely v expozícii rilpivirínu.

Rasa

Po intramuskulárnom podaní sa nepozoroval žiadny klinicky relevantný účinok rasy na expozíciu rilpivirínu.

BMI

Po intramuskulárnom podaní sa nepozoroval žiadny klinicky relevantný účinok BMI na expozíciu rilpivirínu.

Starší pacienti

Po intramuskulárnom podaní sa nepozoroval žiadny klinicky relevantný účinok veku na expozíciu rilpivirínu. Farmakokinetické údaje o rilpiviríne u osôb starších ako 65 rokov sú obmedzené.

Porucha funkcie obličiek

Farmakokinetika rilpivirínu sa neskúmala u pacientov s obličkovou nedostatočnosťou. Vylučovanie rilpivirínu obličkami je zanedbateľné. Nie je potrebná úprava dávkovania u pacientov s miernou alebo stredne závažnou poruchou funkcie obličiek. Pacientom so závažnou poruchou funkcie obličiek alebo pacientom v terminálnom štádiu ochorenia obličiek sa má rilpivirín podávať opatrne, pretože plazmatická koncentrácia sa môže zvýšiť z dôvodu zmenenej absorpcie liečiva, jeho distribúcie a/alebo metabolizmu podmienených dysfunkciou obličiek. U pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek alebo u pacientov v terminálnom štádiu ochorenia obličiek sa má kombinácia rilpivirínu so silným inhibítorom CYP3A použiť len v tom prípade, ak prínos prevyšuje riziko. Keďže rilpivirín sa vo vysokej miere viaže na bielkoviny plazmy, nie je pravdepodobné, že by sa pomocou hemodialýzy alebo peritoneálnej dialýzy mohlo odstrániť významnejšie množstvo liečiva (pozri časť 4.2).

Porucha funkcie pečene

Rilpivirín sa primárne metabolizuje a vylučuje pečeňou. V štúdií porovnávajúcej 8 pacientov s miernou poruchou funkcie pečene (trieda A podľa Childa-Pugha) voči 8 zodpovedajúcim kontrolám, ako aj porovnávajúcej 8 pacientov so stredne závažnou poruchou funkcie pečene (trieda B podľa Childa-Pugha) voči 8 zodpovedajúcim kontrolám bola expozícia perorálnemu rilpivirínu po opakovanom podávaní o 47 % vyššia u pacientov s miernou poruchou funkcie pečene a o 5 % vyššia u pacientov so stredne závažnou poruchou funkcie pečene. Nemožno však vylúčiť, že sa pri stredne závažnej poruche funkcie pečene významne zvyšuje expozícia farmakologicky aktívnemu, neviazanému rilpivirínu. Nie je nutná úprava dávky, ale u pacientov so stredne závažnou poruchou funkcie pečene sa odporúča zvýšená opatrnosť. Rilpivirín sa neskúmal u pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene (trieda C podľa Childa-Pugha). Z tohto dôvodu sa rilpivirín neodporúča podávať pacientom so závažnou poruchou funkcie pečene (pozri časť 4.2).

Pacienti súbežne infikovaní HBV/HCV

Pri analýze populačnej farmakokinetiky sa ukázalo, že súbežná infekcia vírusom hepatitídy B a/alebo C nemala klinicky významný účinok na expozíciu rilpivirínu po perorálnom užití rilpivirínu.

Pediatrickí pacienti

Farmakokinetika rilpivirínu u detí vo veku menej ako 12 rokov a dospievajúcich s hmotnosťou nižšou ako 35 kg nebola pre rilpivirín stanovená.

Dospievajúci

Populačné farmakokinetické analýzy neodhalili žiadne klinicky relevantné rozdiely v expozícii medzi dospievajúcimi účastníkmi (vo veku najmenej 12 rokov a s hmotnosťou 35 kg alebo viac) a dospelými účastníkmi infikovanými a neinfikovanými HIV-1. Preto u dospievajúcich s hmotnosťou ≥ 35 kg nie je potrebná úprava dávkovania.

Tabuľka 14 Farmakokinetické parametre rilpivirínu po perorálnom podávaní jedenkrát denne a po úvodnej, mesačnej alebo dvojmesačnej intramuskulárnej injekcii rilpivirínu u dospelých (vo veku 12 až menej ako 18 rokov a s hmotnosťou ≥ 35 kg)

Populácia	Dávkovacia fáza	Dávkovací režim	Geometrický priemer (5.; 95. percentil)		
			AUC _(0-tau) ^b (ng•h/ml)	C _{max} (ng/ml)	C _{tau} ^b (ng/ml)
Dospelí	Perorálna prípravna liečba ^c	25 mg p.o. jedenkrát denne	2 389 (1 259; 4 414)	144 (81; 234)	76 (28; 184)
	Úvodná injekcia ^{a,d}	900 mg i. m. úvodná dávka	35 259 (20 301; 63 047)	135 (86; 211)	37 (22; 59)
	Mesačná injekcia ^{a,e}	600 mg i. m. mesačne	84 280 (49 444; 156 987)	146 (85; 269)	109 (65; 202)
	Injekcia každé 2 mesiace ^{a,f}	900 mg i. m. každé 2 mesiace	110 686 (78 480; 151 744)	108 (68; 164)	62 (45; 88)

^a Na základe individuálnych post-hoc odhadov z farmakokinetického modelu populácie s i. m. rilpivirínom (MOCHA, IMPAACT 2017).

^b tau je dávkovací interval: 24 hodín pre perorálne podávanie; 1 alebo 2 mesiace pre i. m. injekcie jedenkrát mesačne alebo každé 2 mesiace.

^c Hodnoty parametra OLI PK predstavujú rovnovážny stav.

^d Pri použití perorálnej prípravnej liečby C_{max} pre úvodnú injekciu primárne odráža perorálne dávkovanie, pretože úvodná injekcia bola podaná v ten istý deň ako posledná perorálna dávka; hodnota AUC_{tau} a C_{tau} v 4. týždni však odráža počiatočnú injekciu.

^e Injekcia každý mesiac: 11. injekcia RPV LA podávaná i.m. (40 – 44 týždňov po úvodnej injekcii).

^f Injekcia každé 2 mesiace 6. injekcia RPV LA podávaná i.m. (36 – 44 týždňov po úvodnej injekcii).

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Všetky štúdie sa uskutočňovali s rilpivirínom na perorálne použitie okrem štúdií lokálnej tolerancie s injekciami rilpivirínu.

Toxicita po opakovanej dávke

U hlodavcov sa pozorovala hepatotoxicita súvisiaca s indukciou pečenej enzýmov. U psov sa pozorovali účinky podobné cholestáze.

Štúdie reprodukčnej toxicity

Štúdie na zvieratách nepriniesli žiaden dôkaz o relevantnej embryonálnej alebo fetálnej toxicite alebo o účinku na reprodukčné funkcie. Pri potkanoch a králikoch sa nezistila žiadna teratogenita perorálneho rilpivirínu. Expozícia najvyššej embryofetálnej hladine bez nežiaducich účinkov (NOAEL, z angl. *No Observed Adverse Effects Levels*) bola pri potkanoch ≥ 12 -násobne vyššia a pri králikoch ≥ 57 -násobne vyššia než expozícia u ľudí pri maximálnej odporúčanej dennej dávke pre človeka 25 mg jedenkrát denne u pacientov infikovaných HIV-1 alebo 600 mg alebo 900 mg intramuskulárna injekčná dávka dlhodobu pôsobiacej injekčnej suspenzie rilpivirínu.

Karcinogenéza a mutagenéza

Perorálny rilpivirín sa hodnotil z hľadiska karcinogénneho potenciálu pri podávaní liečiva myšiam a potkanom sondou do žalúdka počas 104 týždňov. V štúdiách karcinogenity pri najnižších testovaných dávkach bola systémová expozícia rilpivirínu (podľa AUC) ≥ 17 -násobne vyššia (u myši) a ≥ 2 -násobne vyššia (u potkanov) než expozícia u ľudí pri maximálnej odporúčanej dennej dávke pre človeka 25 mg jedenkrát denne u pacientov infikovaných HIV-1 alebo 600 mg alebo 900 mg intramuskulárna injekčná dávka dlhodobu pôsobiacej injekčnej suspenzie rilpivirínu. Pri potkanoch sa

nezistili nijaké novotvary súvisiace s podávaným liečivom. Pri myšiach sa zaznamenala pozitivita rilpivirínu na vznik hepatocelulárnych novotvarov u samcov aj samíc. Pozorované hepatocelulárne nálezy pri myšiach môžu byť špecificky príznačné pre hlodavce.

Testy potvrdili negativitu rilpivirínu pri absencii aj v prítomnosti systému metabolickej aktivácie v Amesovom teste reverznej mutácie *in vitro* a v teste klastogenity na myšacom lymfóme *in vitro*. Rilpivirín nevyvolával poškodenie chromozómov v mikronukleovom teste na myšiach *in vivo*.

Lokálna tolerancia pre rilpivirín

Po dlhodobom opakovanom i.m. podaní rilpivirínu psom a miniprasiatkam sa pozoroval mierny krátkodobý (t. j. 1 – 4 dni pri miniprasiatkach) erytém (na miestach podania injekcie sa okrem toho pri pitve pozorovali biele ložiská) sprevádzaný opuchom a zmenou farby drenážnych lymfatických uzlín. Mikroskopické vyšetrenie preukázalo infiltráciu makrofágov a eozinofilné ložiská v miestach podania injekcie. V drenážnych/regionálnych lymfatických uzlinách bola zaznamenaná aj reakcia v podobe infiltrácie makrofágov. Tieto zistenia sa považovali za reakciu na deponovaný materiál a nie za prejav lokálneho podráždenia.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

poloxamér 338
monohydrát kyseliny citrónovej (E330)
monohydrát glukózy
monohydrát dihydrogenfosforečnanu sodného
hydroxid sodný (E524) (na úpravu pH a zabezpečenie izotonicity)
voda na injekcie

6.2 Inkompatibility

Tento liek sa nesmie miešať s inými liekmi alebo rozpúšťadlami.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

Chemická a fyzikálna stabilita pri použití bola preukázaná počas 6 hodín pri 25 °C.

Po natiiahnutí suspenzie do injekčnej striekačky sa má injekcia podať čo najskôr, ale môže zostať v injekčnej striekačke až 2 hodiny. Ak sa prekročí časový limit 2 hodín, liek, injekčná striekačka a ihla sa musia zlikvidovať.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte v chladničke (2 °C – 8 °C).
Neuchovávajúte v mrazničke.

Pred podaním sa má injekčná liekovka zohriať na izbovú teplotu (neprevyšujúcu 25 °C). Injekčná liekovka môže zostať v skatuli pri izbovej teplote až 6 hodín; nedávajte ju späť do chladničky. Ak sa nepoužije počas 6 hodín, liekovka sa musí zlikvidovať (pozri časť 6.3).

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Injekčná liekovka zo skla typu I.

600 mg balenie

Každé balenie obsahuje jednu 4 ml injekčnú liekovku z číreho skla s butyl elastomérovou zátkou a hliníkovým viečkom s plastovým vyklápacím uzáverom, 1 injekčnú striekačku (stupnica po 0,2 ml), 1 adaptér na injekčnú liekovku a 1 ihlu na injekciu (veľkosť 23 G, 1½ palca (38,1 mm)).

900 mg balenie

Každé balenie obsahuje jednu 4 ml injekčnú liekovku z číreho skla s butyl elastomérovou zátkou a hliníkovým viečkom s plastovým vyklápacím uzáverom, 1 injekčnú striekačku (stupnica po 0,2 ml), 1 adaptér na injekčnú liekovku a 1 ihlu na injekciu (veľkosť 23 G, 1½ palca (38,1 mm)).

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

Úplný návod na použitie a zaobchádzanie s REKAMBYSOM je uvedený v písomnej informácii pre používateľa (pozri Návod na použitie).

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

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

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 17. decembra 2020
Dátum posledného predĺženia registrácie:

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <https://www.ema.europa.eu>.

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ
(ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA
VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. OSOBITNÉ PODMIENKY A POŽIADAVKY
REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA
BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ (ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu (výrobcov) zodpovedného (zodpovedných) za uvoľnenie šarže

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgicko

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

C. OSOBITNÉ PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)**

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).
- **Povinnosť vykonať postregistračné opatrenia**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii do určeného termínu vykoná tieto opatrenia:

Popis	Termín vykonania
Držiteľ rozhodnutia o registrácii uskutoční prospektívnu kohortnú štúdiu (štúdia COMBINE-2) za účelom vyzbierania údajov od pacientov s cieľom posúdiť klinickú účinnosť, adhérenciu, trvanie a prerušenia liečby po začatí dlhodobého režimu liečby kabotegravirom a rilpivirínom. Štúdia bude monitorovať aj rezistenciu a odpoveď na následné antiretrovírusové režimy u pacientov, ktorí prešli z dlhodobého režimu liečby kabotegravirom a rilpivirínom na iný režim. Držiteľ rozhodnutia o registrácii bude každoročne predkladať priebežné výsledky štúdie a finálne výsledky štúdie predloží do septembra 2026.	September 2026

Držiteľ rozhodnutia o registrácii uskutoční päťročnú štúdiu užívania liekov zo sveta klinickej praxe (tzv. real-world five-year Drug Utilisation Study – DUS). Cieľom tejto observačnej kohortnej štúdie bude lepšie porozumieť populácii pacientov, ktorí dostávajú dlhodobu pôsobiacu injekciu kabotegraviru a/alebo dlhodobu pôsobiacu injekciu rilpivirínu ako súčasť liečebných režimov v rutinej klinickej praxi. Štúdia posúdi vzorce používania, adhérenciu a postmarketingovú klinickú účinnosť týchto režimov a bude monitorovať rezistenciu medzi virologickými zlyhaniami, pre ktoré sú k dispozícii údaje o testovaní rezistencie. Držiteľ rozhodnutia o registrácii bude každoročne predkladať priebežné výsledky štúdie užívania liekov a finálne výsledky štúdie predloží do septembra 2027.	September 2027
---	-----------------------

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

ŠKATUĽA – 600 mg

1. NÁZOV LIEKU

REKAMBYS 600 mg injekčná suspenzia s predĺženým uvoľňovaním
rilpivirín

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Jedna injekčná liekovka obsahuje 600 mg rilpivirínu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky: poloxamér 338, monohydrát kyseliny citrónovej, monohydrát glukózy, monohydrát dihydrogenfosforečnanu sodného, hydroxid sodný na úpravu pH a zabezpečenie izotonicity, voda na injekcie

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Injekčná suspenzia s predĺženým uvoľňovaním

Obsah:

1 injekčná liekovka

1 adaptér na injekčnú liekovku

1 injekčná striekačka

1 injekčná ihla

2 ml

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Na intramuskulárne použitie.

Tu otvorte.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávať pri teplote 2 °C – 8 °C. Neuchovávať v mrazničke.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/20/1482/001

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME****17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VNÚTORNOM OBALE NA PODKLADOVEJ KARTE (V ŠKATULI) – 600 mg

1. NÁZOV LIEKU

REKAMBYS 600 mg injekčná suspenzia s predĺženým uvoľňovaním
rilpivirín

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

2 ml

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Na intramuskulárne použitie.

Pred prípravou REKAMBYSU si prečítajte návod na použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLADU A DOSAHU DEŤÍ

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/20/1482/001

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATELNÉ ĽUDSKÝM OKOM

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE INJEKČNÁ LIEKOVKA – 600 mg
--

1. NÁZOV LIEKU

REKAMBYS 600 mg injekčná suspenzia s predĺženým uvoľňovaním
rilpivirín
i.m.

2. SPÔSOB PODÁVANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH
--

2 ml

6. INÉ

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

ŠKATUĽA – 900 mg

1. NÁZOV LIEKU

REKAMBYS 900 mg injekčná suspenzia s predĺženým uvoľňovaním
rilpivirín

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Jedna injekčná liekovka obsahuje 900 mg rilpivirínu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky: poloxamér 338, monohydrát kyseliny citrónovej, monohydrát glukózy, monohydrát dihydrogenfosforečnanu sodného, hydroxid sodný na úpravu pH a zabezpečenie izotonicity, voda na injekcie

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Injekčná suspenzia s predĺženým uvoľňovaním

Obsah:

1 injekčná liekovka

1 adaptér na injekčnú liekovku

1 injekčná striekačka

1 injekčná ihla

3 ml

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Na intramuskulárne použitie.

Tu otvorte.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávať pri teplote 2 °C – 8 °C. Neuchovávať v mrazničke.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/20/1482/002

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME****17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VNÚTORNOM OBALE NA PODKLADOVEJ KARTE (V ŠKATULI) – 900 mg

1. NÁZOV LIEKU

REKAMBYS 900 mg injekčná suspenzia s predĺženým uvoľňovaním
rilpivirín

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

3 ml

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Na intramuskulárne použitie.

Pred prípravou REKAMBYSU si prečítajte návod na použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLADU A DOSAHU DETÍ

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/20/1482/002

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE
INJEKČNÁ LIEKOVKA – 900 mg

1. NÁZOV LIEKU

REKAMBYS 900 mg injekčná suspenzia s predĺženým uvoľňovaním
rilpivirín
i.m.

2. SPÔSOB PODÁVANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

3 ml

6. INÉ

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

REKAMBY 600 mg injekčná suspenzia s predĺženým uvoľňovaním rilpivirín

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Môžete prispieť tým, že nahlásite akékoľvek vedľajšie účinky, ak sa u vás vyskytnú. Informácie o tom, ako hlásiť vedľajšie účinky, nájdete na konci časti 4.

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete používať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je REKAMBY a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete REKAMBY
3. Ako sa REKAMBY podáva
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať REKAMBY
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je REKAMBY a na čo sa používa

REKAMBY obsahuje liečivo rilpivirín. Je to liek zo skupiny liekov nazývaných nenukleozidové inhibitory reverznej transkriptázy (*non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors*, NNRTI), ktoré sa používajú na liečbu infekcie vírusom ľudskej imunitnej nedostatočnosti typu 1 (HIV-1).

REKAMBY účinkuje spolu s inými liekmi proti HIV tak, že blokuje schopnosť vírusu vytvárať ďalšie kópie seba samého. Injekcie REKAMBYSU nevyliečia infekciu HIV, ale pomáhajú znižovať množstvo HIV vo vašom tele a udržiavajú ho na nízkej úrovni. To bráni poškodeniu imunitného systému a rozvoju infekcií a chorôb spojených s AIDS.

REKAMBY sa vždy podáva s ďalším liekom proti HIV nazývaným injekcia kabotegraviru. Používajú sa spolu u dospelých a dospievajúcich (vo veku najmenej 12 rokov a s hmotnosťou najmenej 35 kg), ktorých infekcia HIV-1 je už pod kontrolou.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete REKAMBY

Nepoužívajte REKAMBY, ak ste alergický na rilpivirín alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).

Nepoužívajte REKAMBY, ak užívate niektorý z nasledujúcich liekov, pretože môžu ovplyvňovať spôsob, akým REKAMBY alebo iné lieky účinkujú:

- karbamazepín, oxkarmazepín, fenobarbital, fenytoín (lieky na liečbu epilepsie a prevenciu záchvatov)
- rifabutín, rifampicín, rifapentín (lieky na liečbu niektorých bakteriálnych infekcií, ako napríklad tuberkulóza)
- dexametazón (kortikosteroid používaný na rôzne stavy, ako napríklad zápal a alergické reakcie), keď sa používa ako liečba cez ústa alebo injekčne
- prípravky s obsahom ľubovníka bodkovaného (*Hypericum perforatum*, rastlinný prípravok používaný pri depresii).

Ak užívate čokoľvek z vyššie uvedeného, poraďte sa so svojim lekárom o alternatívach.

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete používať REKAMBYS, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.

Oboznámte lekára so svojou situáciou

Prejdite si nasledujúce body a oznámte svojmu lekárovi, ak sa vás niektorý z nich týka.

- Povedzte svojmu lekárovi, ak ste niekedy mali **t ŕa ŕzkosti s peče ŕnou**, vrátane hepatitídy B alebo C alebo **t ŕa ŕzkosti s obličkami**. Lekár môže skontrolovať, ako dobre pracuje vaša peče ŕ alebo obličky, aby rozhodol, či môžete používať REKAMBYS. Pozri „Menej časté vedľajšie účinky“ v časti 4 tejto písomnej informácie, kde sú uvedené prejavy poškodenia pečene.
- Ihneď povedzte lekárovi, ak spozorujete akékoľvek **príznaky infekcie** (napríklad horúčka, zimnica, potenie). U niektorých pacientov s HIV sa môže krátko po začatí liečby HIV vyskytnúť zápal z predošlých infekcií. Predpokladá sa, že tieto príznaky sú dôsledkom zlepšenia imunitnej odpovede organizmu, čo umožňuje telu bojovať proti infekciám, ktoré boli v tele prítomné už predtým, ale bez zjavných príznakov.
- Ak spozorujete akékoľvek príznaky, ako je svalová slabosť, slabosť začínajúca v rukách a nohách a prechádzajúca smerom k trupu, búšenie srdca, tras alebo hyperaktivita, takisto to ihneď povedzte svojmu lekárovi. Je to preto, lebo autoimunitné poruchy (stavy, pri ktorých imunitný systém omylom napáda zdravé telesné tkanivo) sa môžu vyskytnúť aj po začatí používania liekov na liečbu infekcie HIV. Autoimunitné poruchy sa môžu vyskytnúť mnoho mesiacov po začatí liečby.
- Povedzte svojmu lekárovi, ak užívate nejaké lieky, o ktorých vás informovali, že môžu spôsobiť nepravidelný srdcový tep ohrozujúci život (*torsade de pointes*).

Reakcie na injekcie

Po podaní injekcie rilpivirínu sa v priebehu niekoľkých minút u niektorých ľudí vyskytli príznaky reakcie po podaní injekcie. Väčšina príznakov ustúpila do niekoľkých minút po podaní injekcie. Príznaky reakcií po podaní injekcie môžu zahŕňať: ŕa ŕzkosti s dýchaním, kŕče v žalúdku, vyrážku, potenie, znecitlivenie úst, úzkosť, pocit tepla, točenie hlavy alebo pocit, akoby ste mali omdlieť, zmeny krvného tlaku a bolesť (napr. chrbta a hrudníka). Ak sa u vás vyskytnú tieto príznaky po podaní injekcie, povedzte to svojmu lekárovi.

Pravidelné návštevy u lekára sú dôležité

Je dôležité, aby ste **prišli na plánované návštevy u lekára**, aby ste dostali REKAMBYS, ktorý slúži na udržiavanie infekcie HIV pod kontrolou a bráni zhoršovaniu vášho ochorenia. Nevynechajte ani jednu návštevu, je to veľmi dôležité pre úspech vašej liečby. Ak nemôžete prísť na plánovanú návštevu, čo najskôr informujte svojho lekára. Ak uvažujete o ukončení liečby, obráťte sa na svojho lekára. Ak dostanete injekciu REKAMBYSU oneskorene, alebo ak prestanete dostávať REKAMBYS, bude nutné, aby ste užívali iné lieky na liečbu infekcie HIV a na zníženie rizika, že sa vírus stane odolným, pretože hladiny lieku vo vašom tele budú príliš nízke na liečbu infekcie HIV.

Deti

REKAMBYS nie je určený na použitie u detí mladších ako 12 rokov alebo dospievajúcich s hmotnosťou nižšou ako 35 kg, pretože sa u týchto pacientov neskúmal.

Iné lieky a REKAMBYS

Ak teraz užívate, alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu poskytovateľovi zdravotnej starostlivosti. Niektoré lieky môžu ovplyvniť hladinu REKAMBYSU v krvi, ak ich užívate počas liečby REKAMBYSOM, alebo REKAMBYS môže ovplyvniť účinok iných liekov.

REKAMBYS sa nesmie užívať spolu s niektorými ďalšími liekmi (viac informácií nájdete v časti 2 „Nepoužívajte REKAMBYS“).

Účinky REKAMBYSU alebo iných liekov sa môžu zmeniť, ak používate REKAMBYS súbežne s niektorým z nasledujúcich liekov:

- klaritromycín, erytromycín (antibiotiká)
- metadón (používaný na liečbu abstinenčných príznakov a závislosti)

Ak užívate čokoľvek z vyššie uvedeného, poraďte sa so svojim lekárom o alternatívach.

Tehotenstvo a dojčenie

Ihneď oznámte lekárovi, ak ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť. Váš lekár zváži prínos a riziko užívania REKAMBYSU počas tehotenstva pre vás a vaše dieťa. Ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojim lekárom vopred, pretože rilpivirín môže zostať vo vašom tele až 4 roky od poslednej injekcie REKAMBYSU.

Dojčenie sa neodporúča u žien žijúcich s HIV, pretože infekcia HIV sa môže materským mliekom preniesť na dieťa.

Ak dojčíte alebo uvažujete o dojčení, čo najskôr sa o tom porozprávajte so svojim lekárom.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Niektorí pacienti môžu počas liečby REKAMBYSOM pociťovať únavu, závrat alebo ospalosť. Nevedzte vodiť a neobsluhujte stroje, ak sa u vás vyskytne niektorý z týchto vedľajších účinkov.

REKAMBYS obsahuje sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v 2 ml injekcii, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

3. Ako sa REKAMBYS podáva

Zdravotná sestra alebo lekár vám podajú REKAMBYS ako injekciu do sedacieho svalu (*intramuskulárna alebo i.m. injekcia*).

Injekciu budete dostávať **jedenkrát mesačne alebo jedenkrát každé dva mesiace** spolu s ďalším injekčným liekom nazývaným kabotegravir. Váš lekár vám vysvetlí, ako často sa liek bude podávať.

Keď budete začínať liečbu REKAMBYSOM, vy a váš lekár sa môžete rozhodnúť začať dennou liečbou jednou 25 mg tabletou rilpivirínu s jedlom a jednou 30 mg tabletou kabotegraviru počas jedného mesiaca pred prvou injekciou REKAMBYSU. Nazýva sa to **prípravné obdobie** – užívanie tabliet skôr, ako začnete dostávať injekcie REKAMBYSU a kabotegraviru, umožní lekárovi otestovať, nakoľko sú tieto lieky pre vás vhodné.

Druhou možnosťou je, že vy a váš lekár sa môžete rozhodnúť začať priamo injekciami REKAMBYSU.

Ak budete dostávať REKAMBYS každý mesiac, vaša liečba bude prebiehať nasledovne:

Liek	Kedy	
	Prvá injekcia	Počnúc druhou injekciou, každý mesiac
Rilpivirín	jednorazová injekcia 900 mg	600 mg injekčne každý mesiac
Kabotegravir	jednorazová injekcia 600 mg	400 mg, injekčne každý mesiac

Ak budete dostávať REKAMBYŠ jedenkrát každé 2 mesiace, vaša liečba bude prebiehať nasledovne:

Liek	Kedy	
	Prvá a druhá injekcia, s odstupom jedného mesiaca	Počnúc tretiou injekciou každé dva mesiace
Rilpivirín	jednorazová injekcia 900 mg	900 mg injekčne, každé 2 mesiace
Kabotegravir	jednorazová injekcia 600 mg	600 mg injekčne, každé 2 mesiace

Ak vynecháte injekciu REKAMBYŠU

Je dôležité, aby ste chodili na pravidelné plánované návštevy, kde dostávate injekciu. Ak niektorú návštevu vynecháte, ihneď kontaktujte svojho lekára a požiadajte ho o nový termín.

Ak si myslíte, že nebudete môcť dostať injekciu REKAMBYŠU v obvyklom čase, **obráťte sa na svojho lekára**. Lekár vám môže odporučiť, aby ste namiesto toho užívali tablety, až kým nebudete môcť znova dostať injekciu REKAMBYŠU.

Ak dostanete príliš veľa REKAMBYŠU

Tento liek vám bude podávať lekár alebo zdravotná sestra, preto je nepravdepodobné, že dostanete príliš veľkú dávku. Ak máte obavy, povedzte to lekárovi alebo zdravotnej sestře.

Neprestávajú používať REKAMBYŠ bez toho, aby ste sa poradili so svojim lekárom.

REKAMBYŠ používajte tak dlho, ako vám lekár odporučí. Neprestaňte, pokiaľ vám to neodporučí lekár.

Nízke hladiny rilpivirínu (liečivo REKAMBYŠU) môžu zostať vo vašom tele až 4 roky po ukončení liečby. Po podaní poslednej injekcie REKAMBYŠU však nízke hladiny rilpivirínu, ktoré zostanú vo vašom tele, nebudú dostatočne účinkovať proti vírusu, ktorý sa potom môže stať odolným. Aby ste udržali infekciu HIV-1 pod kontrolou a aby ste zabránili tomu, že sa vírus stane odolným, musíte začať s inou liečbou HIV v čase, keď bola naplánovaná ďalšia injekcia REKAMBYŠU.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Nasleduje zoznam vedľajších účinkov, ktoré boli hlásené pri používaní REKAMBYŠU s injekciou kabotegraviru.

Veľmi časté vedľajšie účinky (postihujú najmenej 1 z 10 osôb)

- bolesť hlavy
- reakcie v mieste podania injekcie – tieto reakcie sú zvyčajne mierne až stredne závažné a časom sa stali menej častými. Príznaky môžu zahŕňať: bolesť a nepríjemný pocit, stvrdnuté tkanivo alebo hrčku
- pocit horúčavy/horúčky (*pyrexia*), ktorý sa môže vyskytnúť do jedného týždňa po podaní injekcie.

Časté vedľajšie účinky (postihujú menej ako 1 z 10 osôb)

- depresia
- úzkosť
- neprirodzené sny
- ťažkosti so spánkom (*insomnia*)
- závrat
- nevoľnosť (*nausea*)
- vracanie
- bolesť brucha (*abdominálna bolesť*)
- vetry (*plynatosť*)

- hnačka
- vyrážka
- bolesť svalov (*myalgia*)
- únava (*vyčerpanosť*)
- pocit slabosti (*asténia*)
- celkový pocit nepohodlia (*malátnosť*)
- zvýšenie telesnej hmotnosti
- reakcie v mieste podania injekcie – zvyčajne sú mierne až stredne závažné a v priebehu času sa stali menej častými. Príznaky môžu zahŕňať: sčervenenie, svrbenie, opuch, teplo alebo podliatiny (ktoré môžu zahŕňať zmenu farby alebo nahromadenie krvi pod kožou).

Menej časté vedľajšie účinky (postihujú menej ako 1 zo 100 osôb)

- pocit ospalosti (*somnolencia*)
- točenie hlavy počas podania injekcie alebo po ňom. Môže to viesť k mdlobe.
- poškodenie pečene (prejavy môžu zahŕňať žltnutie kože a očných bielok, stratu chuti do jedla, svrbenie, citlivosť brucha, bledú stolicu alebo nezvyčajne tmavý moč).
- zmeny v krvných testoch pečene (zvýšenie hladiny *transamináz*)
- zvýšenie *bilirubínu* (látka, ktorá sa tvorí v pečeni) v krvi
- reakcie v mieste podania injekcie – zvyčajne sú mierne až stredne závažné a v priebehu času sa stali menej častými. Príznaky môžu zahŕňať: zníženú citlivosť, mierne krvácanie, absces (nahromadenie hnisu) alebo celulitídu (teplo, opuch alebo sčervenenie).

Ostatné vedľajšie účinky

- silná bolesť v oblasti brucha spôsobená zápalom pankreasu (*pankreatitída*).

Nasledujúce vedľajšie účinky, ktoré sa môžu vyskytnúť pri tabletách rilpivirínu, sa môžu vyskytnúť aj pri podávaní injekcie REKAMBYSU:

Veľmi časté vedľajšie účinky (postihujú najmenej 1 z 10 osôb)

- zvýšenie hladiny cholesterolu a/alebo pankreatickej amylázy vo vašej krvi

Časté vedľajšie účinky (postihujú menej ako 1 z 10 osôb)

- znížená chuť do jedla
- poruchy spánku
- depresívna nálada
- žalúdočné ťažkosti
- sucho v ústach
- nízky počet bielych krviniek a/alebo krvných doštičiek, zníženie hladiny hemoglobínu vo vašej krvi, zvýšenie hladiny triacylglycerolov a/alebo lipázy vo vašej krvi

Menej časté vedľajšie účinky (postihujú menej ako 1 zo 100 osôb)

- prejavy alebo príznaky zápalu alebo infekcie, napríklad horúčka, zimnica, potenie (*syndróm reaktívacie imunitného systému, viac informácií nájdete v časti 2*)

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať REKAMBYS

Tento liek uchováajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuli po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Uchovávajte v chladničke (2 °C – 8 °C). Neuchovávajte v mrazničke.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo REKAMBYs obsahuje

- Liečivo je rilpivirín. Jedna 2 ml injekčná liekovka obsahuje 600 mg rilpivirínu.
- Ďalšie zložky sú poloxamér 338, monohydrát kyseliny citrónovej (E330), monohydrát glukózy, monohydrát dihydrogenfosforečnanu sodného, hydroxid sodný (E524) na úpravu pH a zabezpečenie izotonicity a voda na injekcie.

Ako vyzerá REKAMBYs a obsah balenia

Injekčná suspenzia s predĺženým uvoľňovaním. REKAMBYs sa dodáva v sklenenej injekčnej liekovke. Balenie obsahuje aj 1 injekčnú striekačku, 1 adaptér na injekčnú liekovku a 1 injekčnú ihlu.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

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

Výrobca

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgicko

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

AM MANGION LTD
Tel: +356 2397 6000

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

Janssen-Cilag Φαρμακευτική 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

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ
Τηλ: +357 22 207 700

Latvija

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky:
<https://www.ema.europa.eu>.

Nasledujúce informácie sú určené len pre zdravotníckych pracovníkov:

Návod na použitie injekcie REKAMBYSU 2 ml

Prehľad

Úplná dávka vyžaduje dve injekcie:

2 ml kabotegravíru a 2 ml rilpivirínu.

Kabotegravir a rilpivirín sú suspenzie, ktoré nevyžadujú ďalšie riedenie alebo rekonštitúciu. Kroky prípravy oboch liekov sú rovnaké. Pri príprave injekčnej suspenzie starostlivo dodržiavajte tieto pokyny, aby ste zabránili vytekaniu tekutiny.

Kabotegravir a rilpivirín sú určené iba na intramuskulárne použitie. Obe injekcie sa musia podať do rôznych miest gluteálnej oblasti.

Poznámka: Odporúča sa ventrogluteálna oblasť. **Poradie podania nie je dôležité.**



Informácie o uchovávaní

- Uchovávať v chladničke pri teplote 2 °C až 8 °C.

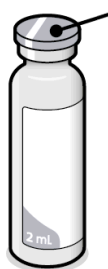
Neuchovávať v mrazničke.

Obsah balenia

- 1 injekčná liekovka s rilpivirínom
- 1 adaptér na injekčnú liekovku
- 1 injekčná striekačka
- 1 injekčná ihla (veľkosť 23 G, 1½ palca (38,1 mm))

Vezmite do úvahy konštitúciu pacienta a pri výbere vhodnej dĺžky injekčnej ihly použite lekársky úsudok.

Injekčná liekovka s rilpivirínom

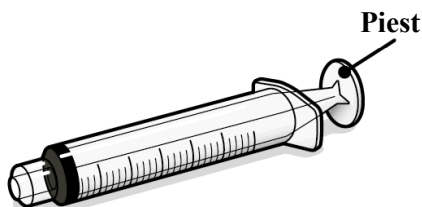


Uzáver injekčnej
liekovky
(Gumová zátka
pod uzáverom)

Adaptér na injekčnú liekovku

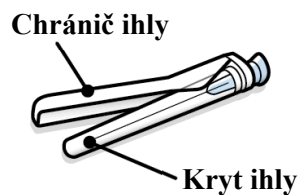


Injekčná striekačka



Piest

Injekčná ihla



Chránič ihly

Kryt ihly

Okrem toho budete potrebovať

- Nesterilné rukavice
- 2 alkoholové tampóny
- 2 gázové vankúšiky
- Vhodnú nádobu na ostré predmety

+ 1 balenie kabotegraviru 2 ml

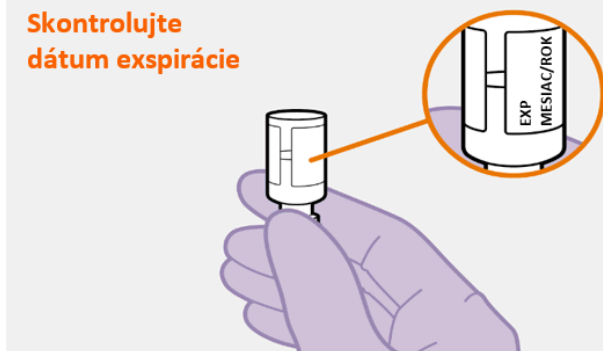


Uistite sa, že ešte pred začiatkom máte poruke balenie kabotegraviru.

Príprava

1. Skontrolujte injekčnú liekovku

**Skontrolujte
dátum expirácie**



- Skontrolujte, či neuplynul dátum expirácie.
- Injekčné liekovky okamžite skontrolujte. Ak vidíte cudzorodé častice, liek nepoužívajte.

Nepoužívajte po uplynutí dátumu expirácie.

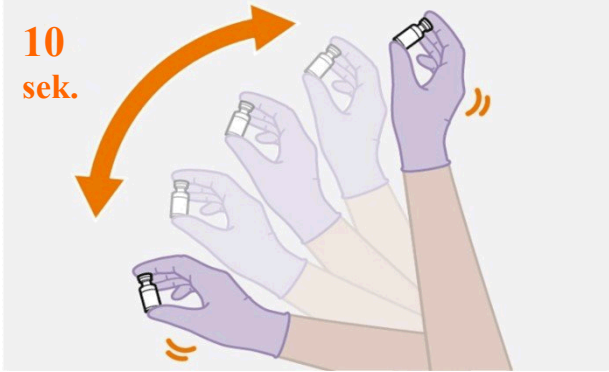
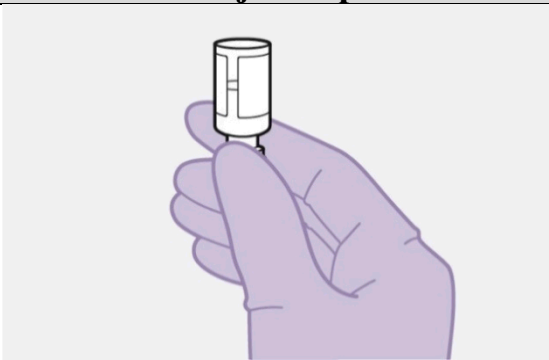
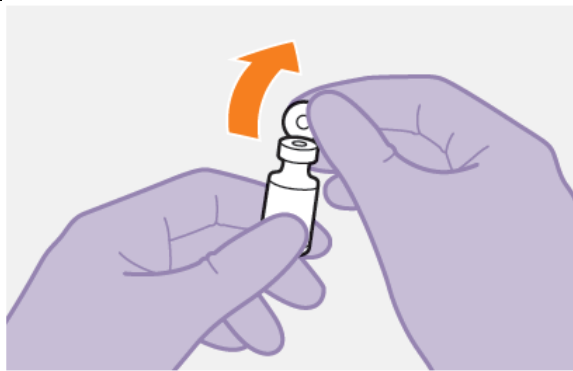
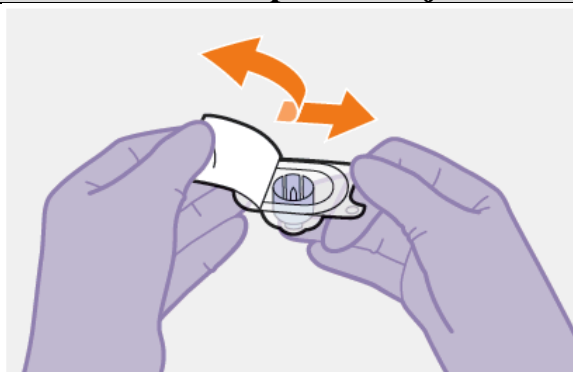
2. Počkajte 15 minút

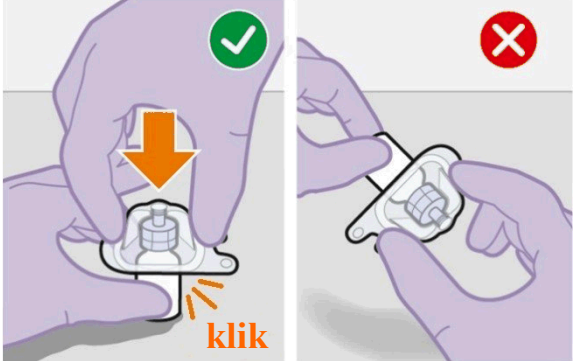
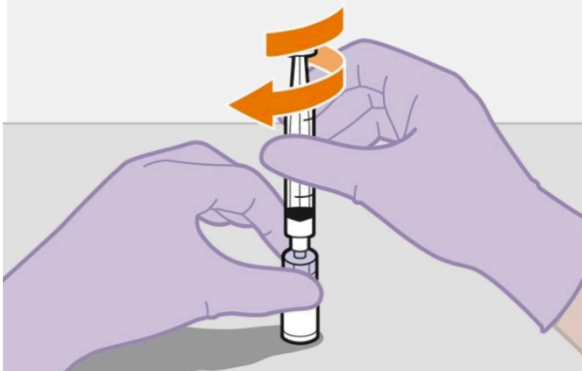


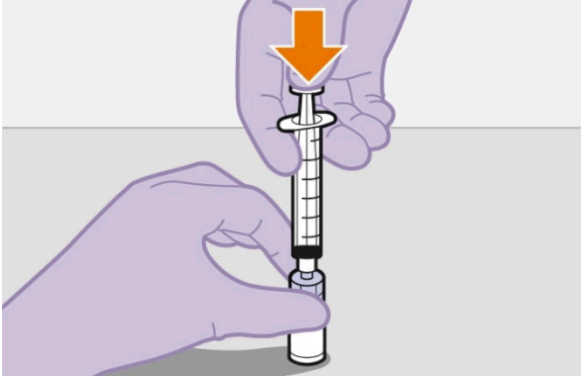
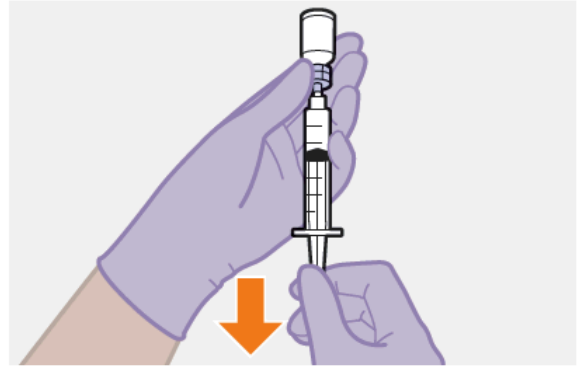
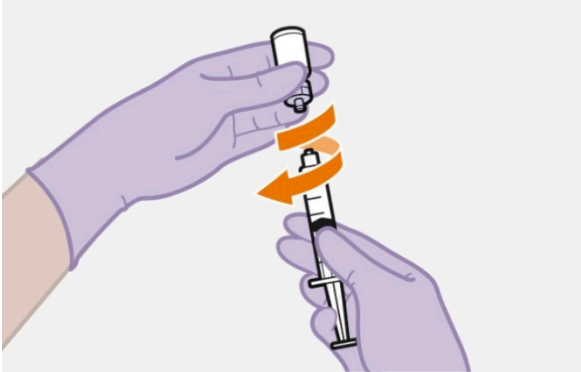
Počkajte 15 minút

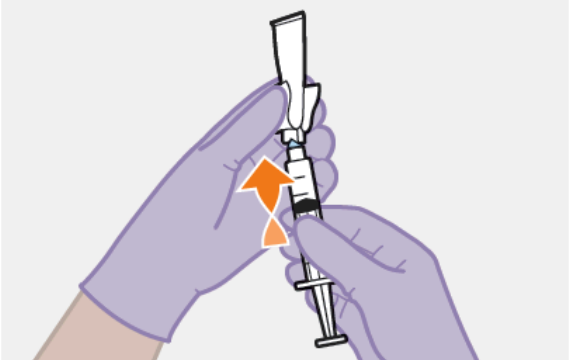
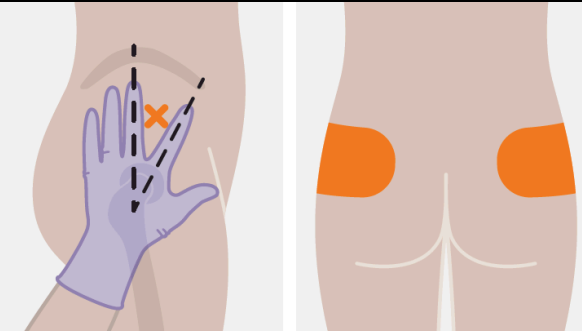
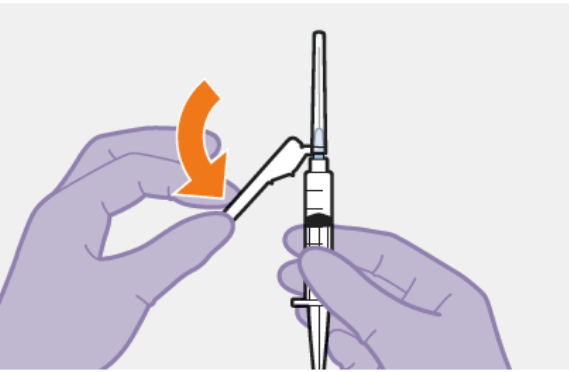
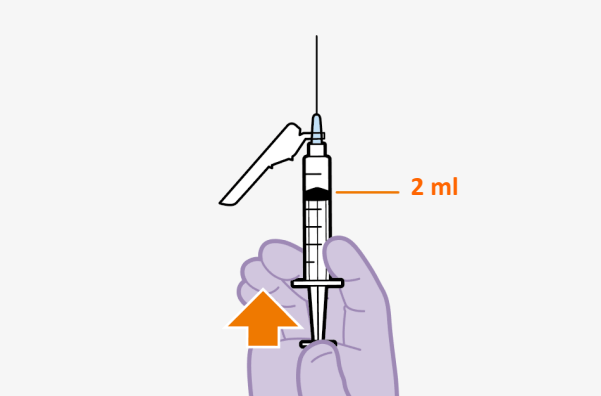


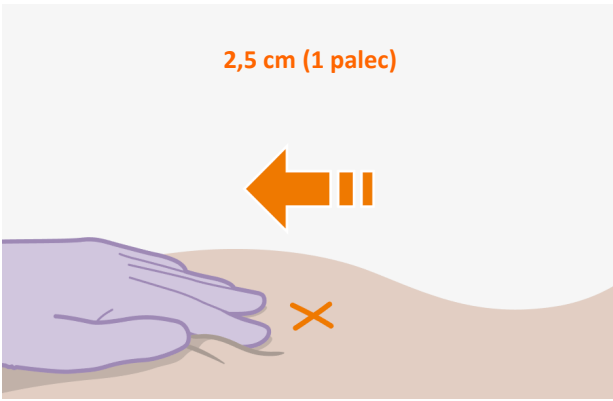
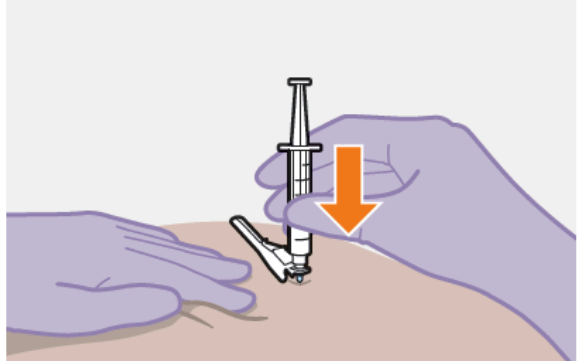
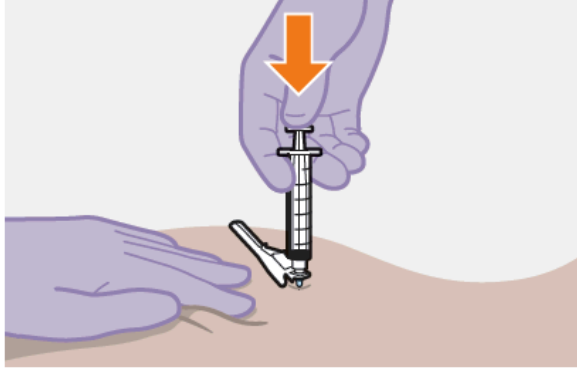
- Počkajte najmenej 15 minút, kým budete pripravený podať injekciu, aby sa liek zahrial na izbovú teplotu.

3. Silne pretrepte	
	Injekčnú liekovku držte pevne a dôkladne pretrepávajte celých 10 sekúnd, ako je to znázornené.
4. Skontrolujte suspenziu	
	- Obráťte injekčnú liekovku hore dnom a skontrolujte resuspenziu. Obsah má mať jednotný vzhľad. Ak suspenzia nemá jednotný vzhľad, injekčnú liekovku znova pretrepte. - Je tiež normálne vidieť malé vzduchové bubliny. Poznámka: Poradie prípravy injekčnej liekovky nie je dôležité.
5. Odstráňte uzáver injekčnej liekovky	
	- Odstráňte uzáver z injekčnej liekovky. - Gumovú zátku utrite alkoholovým tampónom. Nedovoľte, aby sa niečo dotklo gumovej zátky po tom, ako ju utriete.
6. Otvorte adaptér na injekčnú liekovku	
	Odlepte papierovú podložku z balenia adaptéra na injekčnú liekovku. Poznámka: Nevyberajte adaptér z obalu pre ďalší krok. Adaptér nevypadne, keď sa obal otočí vrchnou stranou nadol.

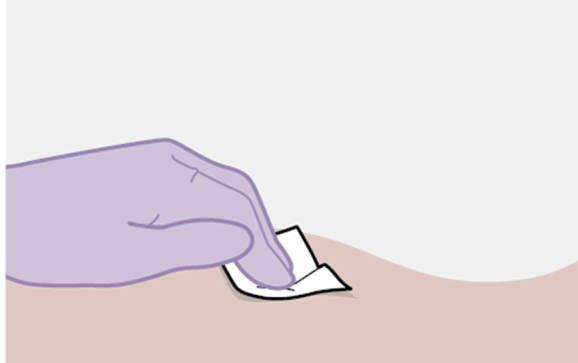
7. Pripojte adaptér na injekčnú liekovku	
	• Položte injekčnú liekovku na rovný povrch. • Adaptér na injekčnú liekovku zatlačte priamo nadol na injekčnú liekovku, ako je to znázornené. • Adaptér na injekčnú liekovku má bezpečne zaklíknúť na svoje miesto.
8. Vyberte obal	
	• Vyberte obal adaptéra na injekčnú liekovku, ako je to znázornené.
9. Pripravte si injekčnú striekačku	
	• Vyberte injekčnú striekačku z obalu. • Do injekčnej striekačky natiahnite 1 ml vzduchu. To uľahčí neskoršie natiahnutie kvapaliny.
10. Pripojte injekčnú striekačku	
	• Adaptér na injekčnú liekovku a injekčnú liekovku držte pevne, ako je to znázornené. • Naskrutkujte injekčnú striekačku pevne na adaptér na injekčnú liekovku.

11. Zatlačte piest	
	• Zatlačte piest úplne nadol a vytlačte vzduch do injekčnej liekovky.
12. Pomaly natiahnite dávku	
	• Obráťte injekčnú striekačku a injekčnú liekovku a pomaly natiahnite do injekčnej striekačky čo najviac tekutiny. Tekutiny môže byť viac, ako je objem dávky. Poznámka: Injekčnú striekačku držte vo zvislej polohe, aby ste zabránili vytekaniu tekutiny.
13. Odskrutkujte injekčnú striekačku	
	• Držte piest injekčnej striekačky pevne na mieste, ako je znázornené, aby ste zabránili vytekaniu tekutiny. Je normálne cítiť určitý protitlak. • Odskrutkujte injekčnú striekačku z adaptéra na injekčnú liekovku a držte adaptér injekčnej liekovky, ako je to znázornené. Poznámka: Skontrolujte, či má suspenzia homogénny a mliečnobiely vzhľad.

14. Nasad'ite ihlu	
	• Otvorte časť obalu ihly tak, aby ste odkryli spodnú časť ihly. • Držte injekčnú striekačku vo zvislej polohe a pevne ju točivým pohybom nasad'ite na ihlu. • Odstráňte obal ihly z ihly.
Podanie injekcie	
15. Pripravte miesto podania injekcie	
 Ventrogluteálne Dorzogluteálne	Injekcie sa musia podať do gluteálnej oblasti. Na podanie injekcie vyberte z nasledujúcich oblastí: • Ventrogluteálne (odporúčané) • Dorzogluteálne (horný vonkajší kvadrant) Poznámka: Iba na intramuskulárne podanie do gluteálneho svalu. Neinjikujte intravenózne.
16. Odstráňte kryt	
	• Zložte chránič ihly smerom od ihly. • Vytiahnite kryt ihly na injekciu.
17. Odstráňte prebytočnú tekutinu	
	• Držte injekčnú striekačku ihlou smerom nahor. Vytlačte piest na dávku 2 ml, aby ste odstránili prebytočnú tekutinu a prípadné vzduchové bubliny. Poznámka: Miesto podania injekcie očistite alkoholovým tampónom. Pred pokračovaním nechajte pokožku na vzduchu uschnúť.

18. Napnite kožu	
	Na minimalizáciu úniku liečiva z miesta podania injekcie podajte injekciu metódou Z-traktu. • Pevne potiahnite kožu pokrývajúcu miesto podania injekcie a posuňte ju asi o 2,5 cm (1 palec). • Držte ju v tejto polohe na podanie injekcie.
19. Ihlu vpichnete	
	• Ihlu vpichnete v plnej dĺžke alebo dosť hlboko na to, aby ste dosiahli sval.
20. Injikujte dávku	
	• Zatiaľ čo držíte kožu napnutú, pomaly stláčajte piest až úplne nadol. • Skontrolujte, či je injekčná striekačka prázdna. • Vytiahnite ihlu a napnutú kožu ihneď uvoľnite.

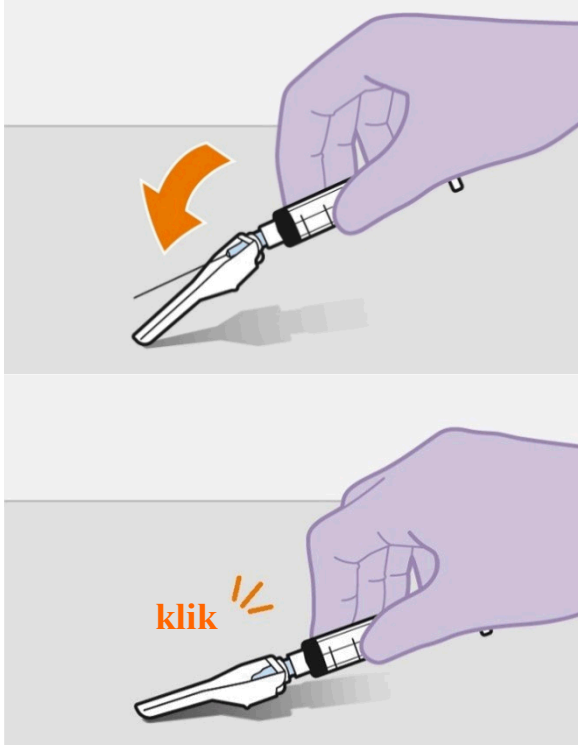
21. Zhodnot'te miesto podania injekcie



- Na miesto podania injekcie zatlačte pomocou gázy.
- V prípade krvácania sa môže použiť obväz.

▮ Miesto podania injekcie **nemasírujte**.

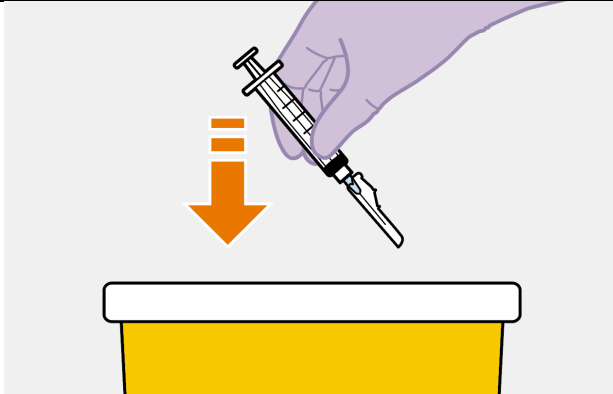
22. Zabezpečte ihlu



- Zaklapnite chránič ihly cez ihlu.
- Jemným tlakom na tvrdý povrch zaistíte chránič ihly.
- Keď sa chránič ihly zaistí, klikne.

Po podaní injekcie

23. Bezpečne zlikvidujte



- Použité ihly, injekčné striekačky, injekčné liekovky a adaptéry na injekčné liekovky zlikvidujte v súlade s miestnymi zákonmi o ochrane zdravia a bezpečnosti.

Zopakujte pre druhý liek	
 Zopakujte všetky kroky pre druhý liek.	Ak ste si ešte nepodali injekciu kabotegraviru, postupujte podľa jeho vlastného špecifického návodu na použitie, na prípravu a podanie lieku.
Otázky a odpovede	
1. Ako dlho je možné liek nechať vonku z chladničky?	
Najlepšie je podať injekciu lieku hneď po tom, ako dosiahne izbovú teplotu. Injekčná liekovka však môže byť ponechaná v škatuli pri izbovej teplote (maximálna teplota 25 °C) až 6 hodín; nedávajte ju späť do chladničky. Ak sa nepoužije počas 6 hodín, liekovka sa musí zlikvidovať.	
2. Ako dlho je možné liek nechať v injekčnej striekačke?	
Najlepšie je liek (s izbovou teplotou) podať čo najskôr po natiahnutí do injekčnej striekačky. Liek však môže zostať v injekčnej striekačke až 2 hodiny pred podaním. Ak sa prekročí časový limit 2 hodín, liek, injekčná striekačka a ihla sa musia zlikvidovať.	
3. Prečo je potrebné do injekčnej liekovky injikovať vzduch?	
Injikovanie 1 ml vzduchu do injekčnej liekovky uľahčuje natiahnutie dávky do injekčnej striekačky. Bez vzduchu sa môže určité množstvo tekutiny neúmyselne vrátiť späť do injekčnej liekovky a v striekačke zostane menej, ako je potrebné.	
4. Záleží na poradí, v akom tieto lieky podám?	
Nie, poradie nie je dôležité.	
5. Je bezpečné injekčnú liekovku zohriať na izbovú teplotu rýchlejšie?	
Najlepšie je nechať injekčnú liekovku prirodzene sa zohriať na izbovú teplotu. Na urýchlenie času zahrievania však môžete použiť aj teplo rúk, ale uistite sa, že injekčná liekovka neprekročí teplotu 25 °C. Nepoužívajte žiadne iné metódy zahrievania.	
6. Prečo sa odporúča podávanie ventrogluteálne?	
Ventrogluteálny prístup, podanie do svalu gluteus medius, sa odporúča preto, lebo sa nachádza mimo veľkých nervov a krvných ciev. Dorzogluteálny prístup, podanie do svalu gluteus maximus, je prijateľný, ak to uprednostňuje zdravotnícky pracovník. Injekcia sa nemá podávať na nijaké iné miesto.	

Písomná informácia pre používateľa

REKAMBY 900 mg injekčná suspenzia s predĺženým uvoľňovaním rilpivirín

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Môžete prispieť tým, že nahlásite akékoľvek vedľajšie účinky, ak sa u vás vyskytnú. Informácie o tom, ako hlásiť vedľajšie účinky, nájdete na konci časti 4.

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete používať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je REKAMBY a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete REKAMBY
3. Ako sa REKAMBY podáva
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať REKAMBY
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je REKAMBY a na čo sa používa

REKAMBY obsahuje liečivo rilpivirín. Je to liek zo skupiny liekov nazývaných nenukleozidové inhibitory reverznej transkriptázy (*non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors*, NNRTI), ktoré sa používajú na liečbu infekcie vírusom ľudskej imunitnej nedostatočnosti typu 1 (HIV-1).

REKAMBY účinkuje spolu s inými liekmi proti HIV tak, že blokuje schopnosť vírusu vytvárať ďalšie kópie seba samého. Injekcie REKAMBYSU nevyliečia infekciu HIV, ale pomáhajú znižovať množstvo HIV vo vašom tele a udržiavajú ho na nízkej úrovni. To bráni poškodeniu imunitného systému a rozvoju infekcií a chorôb spojených s AIDS.

REKAMBY sa vždy podáva s ďalším liekom proti HIV nazývaným injekcia kabotegraviru. Používajú sa spolu u dospelých a dospelievajúcich (vo veku najmenej 12 rokov a s hmotnosťou najmenej 35 kg), ktorých infekcia HIV-1 je už pod kontrolou.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete REKAMBY

Nepoužívajte REKAMBY, ak ste alergický na rilpivirín alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).

Nepoužívajte REKAMBY, ak užívate niektorý z nasledujúcich liekov, pretože môžu ovplyvňovať spôsob, akým REKAMBY alebo iné lieky účinkujú:

- karbamazepín, oxkarbazepín, fenobarbital, fenytoín (lieky na liečbu epilepsie a prevenciu záchvatov)
- rifabutín, rifampicín, rifapentín (lieky na liečbu niektorých bakteriálnych infekcií, ako napríklad tuberkulóza)
- dexametazón (kortikosteroid používaný na rôzne stavy, ako napríklad zápal a alergické reakcie), keď sa používa ako liečba cez ústa alebo injekčne
- prípravky s obsahom ľubovníka bodkovaného (*Hypericum perforatum*, rastlinný prípravok používaný pri depresii).

Ak užívate čokoľvek z vyššie uvedeného, poraďte sa so svojim lekárom o alternatívach.

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete používať REKAMBYŠ, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.

Oboznámte lekára so svojou situáciou

Prejdite si nasledujúce body a oznámte svojmu lekárovi, ak sa vás niektorý z nich týka.

- Povedzte svojmu lekárovi, ak ste niekedy mali **ťažkosti s pečeňou**, vrátane hepatitídy B alebo C alebo **ťažkosti s obličkami**. Lekár môže skontrolovať, ako dobre pracuje vaša pečeň alebo obličky, aby rozhodol, či môžete používať REKAMBYŠ. Pozri „Menej časté vedľajšie účinky“ v časti 4 tejto písomnej informácie, kde sú uvedené prejavy poškodenia pečene.
- Ihneď povedzte lekárovi, ak spozorujete akékoľvek **príznaky infekcie** (napríklad horúčka, zimnica, potenie). U niektorých pacientov s HIV sa môže krátko po začatí liečby HIV vyskytnúť zápal z predošlých infekcií. Predpokladá sa, že tieto príznaky sú dôsledkom zlepšenia imunitnej odpovede organizmu, čo umožňuje telu bojovať proti infekciám, ktoré boli v tele prítomné už predtým, ale bez zjavných príznakov.
- Ak spozorujete akékoľvek príznaky, ako je svalová slabosť, slabosť začínajúca v rukách a nohách a prechádzajúca smerom k trupu, búšenie srdca, tras alebo hyperaktivita, takisto to ihneď povedzte svojmu lekárovi. Je to preto, lebo autoimunitné poruchy (stavy, pri ktorých imunitný systém omylom napáda zdravé telesné tkanivo) sa môžu vyskytnúť aj po začatí používania liekov na liečbu infekcie HIV. Autoimunitné poruchy sa môžu vyskytnúť mnoho mesiacov po začatí liečby.
- Povedzte svojmu lekárovi, ak užívate nejaké lieky, o ktorých vás informovali, že môžu spôsobiť nepravidelný srdcový tep ohrozujúci život (*torsade de pointes*).

Reakcie na injekcie

Po podaní injekcie rilpivirínu sa v priebehu niekoľkých minút u niektorých ľudí vyskytli príznaky reakcie po podaní injekcie. Väčšina príznakov ustúpila do niekoľkých minút po podaní injekcie. Príznaky reakcií po podaní injekcie môžu zahŕňať: ťažkosti s dýchaním, kŕče v žalúdku, vyrážku, potenie, znecitlivenie úst, úzkosť, pocit tepla, točenie hlavy alebo pocit, akoby ste mali omdlieť, zmeny krvného tlaku a bolesť (napr. chrbta a hrudníka). Ak sa u vás vyskytnú tieto príznaky po podaní injekcie, povedzte to svojmu lekárovi.

Pravidelné návštevy u lekára sú dôležité

Je dôležité, aby ste **prišli na plánované návštevy u lekára**, aby ste dostali REKAMBYŠ, ktorý slúži na udržiavanie infekcie HIV pod kontrolou a bráni zhoršovaniu vášho ochorenia. Nevynechajte ani jednu návštevu, je to veľmi dôležité pre úspech vašej liečby. Ak nemôžete prísť na plánovanú návštevu, čo najskôr informujte svojho lekára. Ak uvažujete o ukončení liečby, obráťte sa na svojho lekára. Ak dostanete injekciu REKAMBYŠU oneskorene, alebo ak prestanete dostávať REKAMBYŠ, bude nutné, aby ste užívali iné lieky na liečbu infekcie HIV a na zníženie rizika, že sa vírus stane odolným, pretože hladiny lieku vo vašom tele budú príliš nízke na liečbu infekcie HIV.

Deti

REKAMBYŠ nie je určený na použitie u detí mladších ako 12 rokov alebo dospievajúcich s hmotnosťou nižšou ako 35 kg, pretože sa u týchto pacientov neskúmal.

Iné lieky a REKAMBYŠ

Ak teraz užívate, alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu poskytovateľovi zdravotnej starostlivosti. Niektoré lieky môžu ovplyvniť hladinu REKAMBYŠU v krvi, ak ich užívate počas liečby REKAMBYŠOM, alebo REKAMBYŠ môže ovplyvniť účinok iných liekov.

REKAMBYŠ sa nesmie užívať spolu s niektorými ďalšími liekmi (viac informácií nájdete v časti 2 „Nepoužívajte REKAMBYŠ“).

Účinky REKAMBYSU alebo iných liekov sa môžu zmeniť, ak používate REKAMBYS súbežne s niektorým z nasledujúcich liekov:

- klaritromycín, erytromycín (antibiotiká)
- metadón (používaný na liečbu abstinenčných príznakov a závislosti)

Ak užívate čokoľvek z vyššie uvedeného, poraďte sa so svojim lekárom o alternatívach.

Tehotenstvo a dojčenie

Ihneď oznámte lekárovi, ak ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť. Váš lekár zváži prínos a riziko užívania REKAMBYSU počas tehotenstva pre vás a vaše dieťa. Ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojim lekárom vopred, pretože rilpivirín môže zostať vo vašom tele až 4 roky od poslednej injekcie REKAMBYSU.

Dojčenie sa neodporúča u žien žijúcich s HIV, pretože infekcia HIV sa môže materským mliekom preniesť na dieťa.

Ak dojčíte alebo uvažujete o dojčení, čo najskôr sa o tom porozprávajte so svojim lekárom.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Niektorí pacienti môžu počas liečby REKAMBYSOM pociťovať únavu, závrat alebo ospalosť. Nevedzte vodiť a neobsluhujte stroje, ak sa u vás vyskytne niektorý z týchto vedľajších účinkov.

REKAMBYS obsahuje sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v 3 ml injekcii, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

3. Ako sa REKAMBYS podáva

Zdravotná sestra alebo lekár vám podajú REKAMBYS ako injekciu do sedacieho svalu (*intramuskulárna alebo i.m. injekcia*).

Injekciu budete dostávať **jedenkrát mesačne alebo jedenkrát každé dva mesiace** spolu s ďalším injekčným liekom nazývaným kabotegravir. Váš lekár vám vysvetlí, ako často sa liek bude podávať.

Keď budete začínať liečbu REKAMBYSOM, vy a váš lekár sa môžete rozhodnúť začať dennou liečbou jednou 25 mg tabletou rilpivirínu s jedlom a jednou 30 mg tabletou kabotegraviru počas jedného mesiaca pred prvou injekciou REKAMBYSU. Nazýva sa to **prípravné obdobie** – užívanie tabliet skôr, ako začnete dostávať injekcie REKAMBYSU a kabotegraviru, umožní lekárovi otestovať, nakoľko sú tieto lieky pre vás vhodné.

Druhou možnosťou je, že vy a váš lekár sa môžete rozhodnúť začať priamo injekciami REKAMBYSU.

Ak budete dostávať REKAMBYS každý mesiac, vaša liečba bude prebiehať nasledovne:

Liek	Kedy	
	Prvá injekcia	Počnúc druhou injekciou každý mesiac
Rilpivirín	jednorazová injekcia 900 mg	600 mg injekčne každý mesiac
Kabotegravir	jednorazová injekcia 600 mg	400 mg injekčne každý mesiac

Ak budete dostávať REKAMBYŠ jedenkrát každé 2 mesiace, vaša liečba bude prebiehať nasledovne:

Liek	Kedy	
	Prvá a druhá injekcia, s odstupom jedného mesiaca	Počnúc tretou injekciou každé dva mesiace
Rilpivirín	jednorazová injekcia 900 mg	900 mg injekčne, každé 2 mesiace
Kabotegravir	jednorazová injekcia 600 mg	600 mg injekčne, každé 2 mesiace

Ak vynecháte injekciu REKAMBYŠU

Je dôležité, aby ste chodili na pravidelné plánované návštevy, kde dostávate injekciu. Ak niektorú návštevu vynecháte, ihneď kontaktujte svojho lekára a požiadajte ho o nový termín.

Ak si myslíte, že nebudete môcť dostať injekciu REKAMBYŠU v obvyklom čase, **obráťte sa na svojho lekára**. Lekár vám môže odporučiť, aby ste namiesto toho užívali tablety, až kým nebudete môcť znova dostať injekciu REKAMBYŠU.

Ak dostanete príliš veľa REKAMBYŠU

Tento liek vám bude podávať lekár alebo zdravotná sestra, preto je nepravdepodobné, že dostanete príliš veľkú dávku. Ak máte obavy, povedzte to lekárovi alebo zdravotnej sestře.

Neprestávajú používať REKAMBYŠ bez toho, aby ste sa poradili so svojím lekárom.

REKAMBYŠ používajte tak dlho, ako vám lekár odporučí. Neprestaňte, pokiaľ vám to neodporučí lekár.

Nízke hladiny rilpivirínu (liečivo REKAMBYŠU) môžu zostať vo vašom tele až 4 roky po ukončení liečby. Po podaní poslednej injekcie REKAMBYŠU však nízke hladiny rilpivirínu, ktoré zostanú vo vašom tele, nebudú dostatočne účinkovať proti vírusu, ktorý sa potom môže stať odolným. Aby ste udržali infekciu HIV-1 pod kontrolou a aby ste zabránili tomu, že sa vírus stane odolným, musíte začať s inou liečbou HIV v čase, keď bola naplánovaná ďalšia injekcia REKAMBYŠU.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Nasleduje zoznam vedľajších účinkov, ktoré boli hlásené pri používaní REKAMBYŠU s injekciou kabotegraviru.

Veľmi časté vedľajšie účinky (postihujú najmenej 1 z 10 osôb)

- bolesť hlavy
- reakcie v mieste podania injekcie – tieto reakcie sú zvyčajne mierne až stredne závažné a časom sa stali menej častými. Príznaky môžu zahŕňať: bolesť a nepríjemný pocit, stvrdnuté tkanivo alebo hrčku
- pocit horúčavy/horúčky (*pyrexia*), ktorý sa môže vyskytnúť do jedného týždňa po podaní injekcie.

Časté vedľajšie účinky (postihujú menej ako 1 z 10 osôb)

- depresia
- úzkosť
- neprirodzené sny
- ťažkosti so spánkom (*insomnia*)
- závrat
- nevoľnosť (*nausea*)
- vracanie
- bolesť brucha (*abdominálna bolesť*)

- vetry (*plynatosť*)
- hnačka
- vyrážka
- bolesť svalov (*myalgia*)
- únava (*vyčerpanosť*)
- pocit slabosti (*asténia*)
- celkový pocit nepohodlia (*malátnosť*)
- zvýšenie telesnej hmotnosti
- reakcie v mieste podania injekcie – zvyčajne sú mierne až stredne závažné a v priebehu času sa stali menej častými. Príznaky môžu zahŕňať: sčervenenie, svrbenie, opuch, teplo alebo podliatiny (ktoré môžu zahŕňať zmenu farby alebo nahromadenie krvi pod kožou).

Menej časté vedľajšie účinky (postihujú menej ako 1 zo 100 osôb)

- pocit ospalosti (*somnolencia*)
- točenie hlavy počas podania injekcie alebo po ňom. Môže to viesť k mdlobe.
- poškodenie pečene (prejavy môžu zahŕňať žltnutie kože a očných bielok, stratu chuti do jedla, svrbenie, citlivosť brucha, bledú stolicu alebo nezvyčajne tmavý moč).
- zmeny v krvných testoch pečene (zvýšenie hladiny *transamináz*)
- zvýšenie *bilirubínu* (látka, ktorá sa tvorí v pečeni) v krvi
- reakcie v mieste podania injekcie – zvyčajne sú mierne až stredne závažné a v priebehu času sa stali menej častými. Príznaky môžu zahŕňať: zníženú citlivosť, mierne krvácanie, absces (nahromadenie hnisu) alebo celulitídu (teplo, opuch alebo sčervenenie).

Ostatné vedľajšie účinky

- silná bolesť v oblasti brucha spôsobená zápalom pankreasu (*pankreatitída*).

Nasledujúce vedľajšie účinky, ktoré sa môžu vyskytnúť pri tabletách rilpivirínu, sa môžu vyskytnúť aj pri podávaní injekcie REKAMBYSU:

Veľmi časté vedľajšie účinky (postihujú najmenej 1 z 10 osôb)

- zvýšenie hladiny cholesterolu a/alebo pankreatickej amylázy vo vašej krvi

Časté vedľajšie účinky (postihujú menej ako 1 z 10 osôb)

- znížená chuť do jedla
- poruchy spánku
- depresívna nálada
- žalúdočné ťažkosti
- sucho v ústach
- nízky počet bielych krviniek a/alebo krvných doštičiek, zníženie hladiny hemoglobínu vo vašej krvi, zvýšenie hladiny triacylglycerolov a/alebo lipázy vo vašej krvi

Menej časté vedľajšie účinky (postihujú menej ako 1 zo 100 osôb)

- prejavy alebo príznaky zápalu alebo infekcie, napríklad horúčka, zimnica, potenie (*syndróm reaktívacie imunitného systému, viac informácií nájdete v časti 2*)

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnik. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať REKAMBYS

Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuli po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Uchovávajte v chladničke (2 °C – 8 °C). Neuchovávajte v mrazničke.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo REKAMBYs obsahuje

- Liečivo je rilpivirín. Jedna 3 ml injekčná liekovka obsahuje 900 mg rilpivirínu.
- Ďalšie zložky sú poloxamér 338, monohydrát kyseliny citrónovej (E330), monohydrát glukózy, monohydrát dihydrogenfosforečnanu sodného, hydroxid sodný (E524) na úpravu pH a zabezpečenie izotonicity a voda na injekcie.

Ako vyzerá REKAMBYs a obsah balenia

Injekčná suspenzia s predĺženým uvoľňovaním. REKAMBYs sa dodáva v sklenenej injekčnej liekovke. Balenie obsahuje aj 1 injekčnú striekačku, 1 adaptér na injekčnú liekovku a 1 injekčnú ihlu.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

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

Výrobca

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgicko

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

AM MANGION LTD
Tel: +356 2397 6000

Deutschland

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ
Τηλ: +357 22 207 700

Latvija

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

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
viiiv.fi.pt@viiivhealthcare.com

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky:
<https://www.ema.europa.eu>.

Nasledujúce informácie sú určené len pre zdravotníckych pracovníkov:

Návod na použitie injekcie REKAMBYSU 3 ml

Prehľad

Úplná dávka vyžaduje dve injekcie:

3 ml kabotegraviru a 3 ml rilpivirínu.

Kabotegravir a rilpivirín sú suspenzie, ktoré nevyžadujú ďalšie riedenie alebo rekonštitúciu. Kroky prípravy oboch liekov sú rovnaké. Pri príprave injekčnej suspenzie starostlivo dodržiavajte tieto pokyny, aby ste zabránili vytekaniu tekutiny.

Kabotegravir a rilpivirín sú určené iba na intramuskulárne použitie. Obe injekcie sa musia podať do rôznych miest gluteálnej oblasti.

Poznámka: Odporúča sa ventrogluteálna oblasť. **Poradie podania nie je dôležité.**



Informácie o uchovávaní

- Uchovávať v chladničke pri teplote 2 °C až 8 °C.

Neuchovávať v mrazničke.

Obsah balenia

- 1 injekčná liekovka s rilpivirínom
- 1 adaptér na injekčnú liekovku
- 1 injekčná striekačka
- 1 injekčná ihla (veľkosť 23 G, 1½ palca (38,1 mm))

Vezmite do úvahy konštitúciu pacienta a pri výbere vhodnej dĺžky injekčnej ihly použite lekársky úsudok.

Injekčná liekovka s rilpivirínom

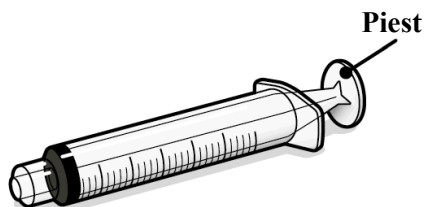


Uzáver
injekčnej
liekovky
(Gumová zátka
pod uzáverom)

Adaptér na injekčnú liekovku

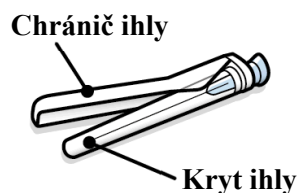


Injekčná striekačka



Piest

Injekčná ihla



Chránič ihly

Kryt ihly

Okrem toho budete potrebovať

- Nesterilné rukavice
- 2 alkoholové tampóny
- 2 gázové vankúšiky
- Vhodnú nádobu na ostré predmety

+ 1 balenie kabotegraviru 3 ml

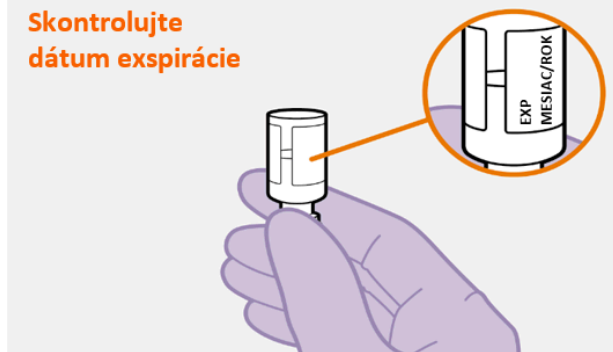


Uistite sa, že ešte pred začiatkom máte poruke balenie kabotegraviru.

Príprava

1. Skontrolujte injekčnú liekovku

**Skontrolujte
dátum expirácie**



- Skontrolujte, či neuplynul dátum expirácie.
- Injekčné liekovky okamžite skontrolujte. Ak vidíte cudzorodé častice, liek nepoužívajte.

Nepoužívajte po uplynutí dátumu expirácie.

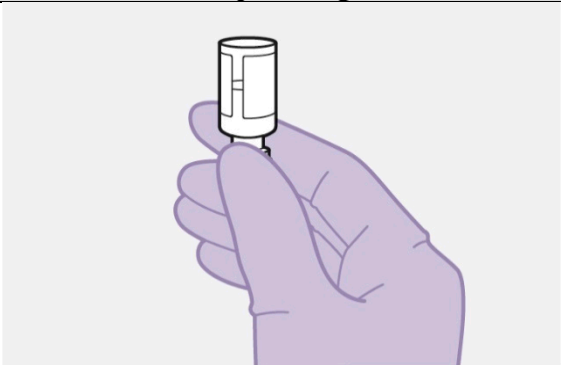
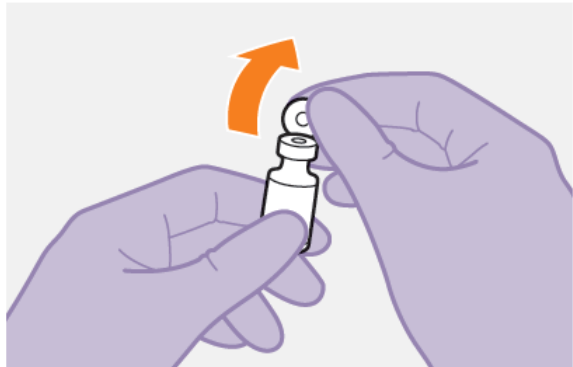
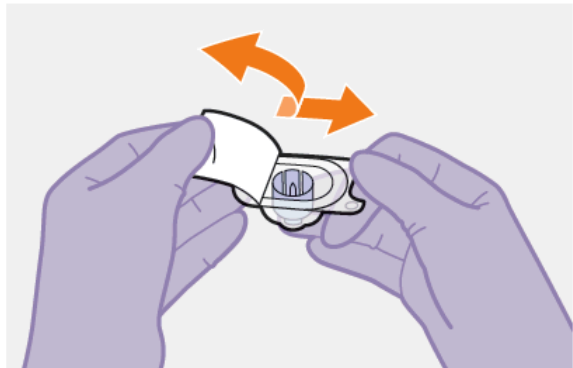
2. Počkejte 15 minút



Počkejte 15 minút



- Počkejte najmenej 15 minút, kým budete pripravený podať injekciu, aby sa liek zahrial na izbovú teplotu.

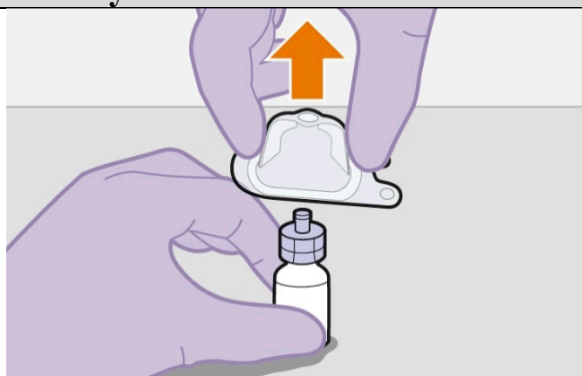
3. Silne pretrepte	
	Injekčnú liekovku držte pevne a dôkladne pretrepávajte celých 10 sekúnd, ako je to znázornené.
4. Skontrolujte suspenziu	
	- Obráťte injekčnú liekovku hore dnom a skontrolujte resuspenziu. Obsah má mať jednotný vzhľad. Ak suspenzia nemá jednotný vzhľad, injekčnú liekovku znova pretrepte. - Je tiež normálne vidieť malé vzduchové bubliny. Poznámka: Poradie prípravy injekčnej liekovky nie je dôležité.
5. Odstráňte uzáver injekčnej liekovky	
	- Odstráňte uzáver z injekčnej liekovky. - Gumovú zátku utrite alkoholovým tampónom. Nedovoľte, aby sa niečo dotklo gumovej zátky po tom, ako ju utriete.
6. Otvorte adaptér na injekčnú liekovku	
	Odlepte papierovú podložku z balenia adaptéra na injekčnú liekovku. Poznámka: Nevyberajte adaptér z obalu pre ďalší krok. Adaptér nevypadne, keď sa obal otočí vrchnou stranou nadol.

7. Pripojte adaptér na injekčnú liekovku



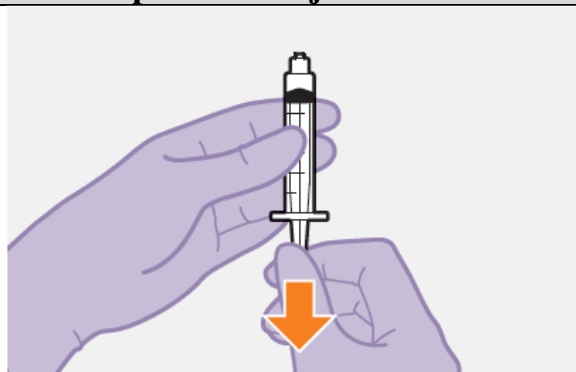
- Položte injekčnú liekovku na rovný povrch.
- Adaptér na injekčnú liekovku zatlačte priamo nadol na injekčnú liekovku, ako je to znázornené.
- Adaptér na injekčnú liekovku má bezpečne zakliknúť na svoje miesto.

8. Vyberte obal



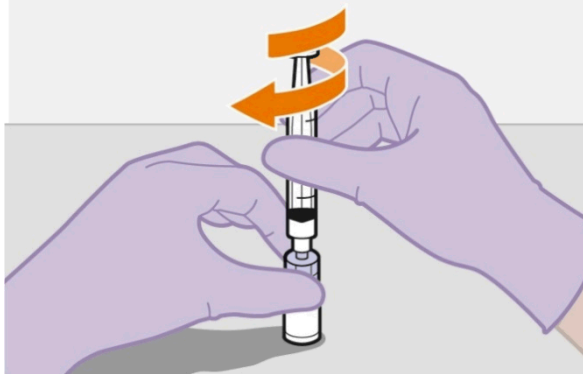
- Vyberte obal adaptéra na injekčnú liekovku, ako je to znázornené.

9. Pripravte si injekčnú striekačku



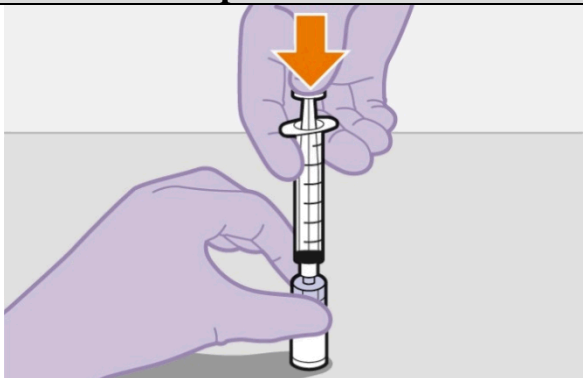
- Vyberte injekčnú striekačku z obalu.
- Do injekčnej striekačky natiahnite 1 ml vzduchu. To uľahčí neskoršie natiahnutie kvapaliny.

10. Pripojte injekčnú striekačku



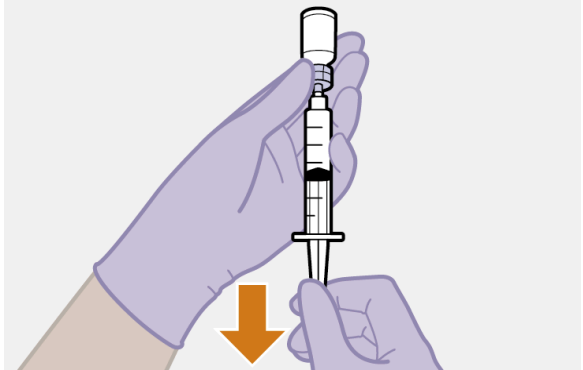
- Adaptér na injekčnú liekovku a injekčnú liekovku držte pevne, ako je to znázornené.
- Naskrutkujte injekčnú striekačku pevne na adaptér na injekčnú liekovku.

11. Zatlačte piest



- Zatlačte piest úplne nadol a vytlačte vzduch do injekčnej liekovky.

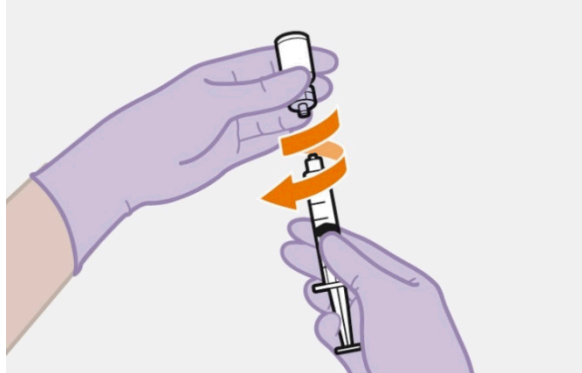
12. Pomaly natiahnite dávku



- Obráťte injekčnú striekačku a injekčnú liekovku a pomaly natiahnite do injekčnej striekačky čo najviac tekutiny. Tekutiny môže byť viac, ako je objem dávky.

Poznámka: Injekčnú striekačku držte vo zvislej polohe, aby ste zabránili vytekaniu tekutiny.

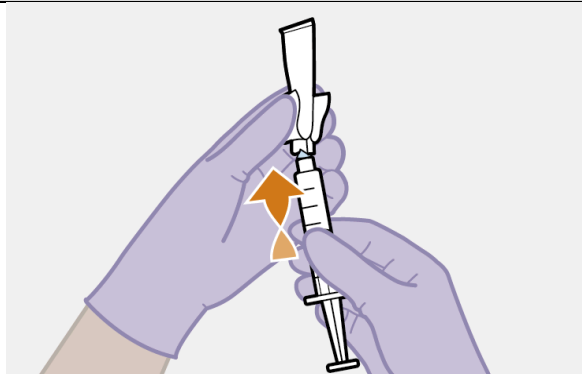
13. Odskrutkujte injekčnú striekačku



- Držte piest injekčnej striekačky pevne na mieste, ako je znázornené, aby ste zabránili vytekaniu tekutiny. Je normálne cítiť určitý protitlak.
- Odskrutkujte injekčnú striekačku z adaptéra na injekčnú liekovku a držte adaptér injekčnej liekovky, ako je to znázornené.

Poznámka: Skontrolujte, či má suspenzia homogénny a mliečnobiely vzhľad.

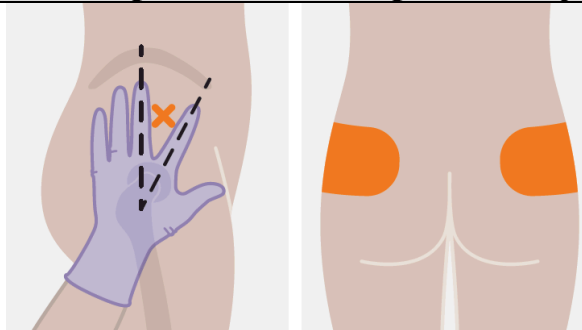
14. Nasad'ite ihlu



- Otvorte časť obalu ihly tak, aby ste odkryli spodnú časť ihly.
- Držte injekčnú striekačku vo zvislej polohe a pevne ju točivým pohybom nasad'ite na ihlu.
- Odstráňte obal ihly z ihly.

Podanie injekcie

15. Pripravte si miesto podania injekcie



Ventrogluteálne

Dorzogluteálne

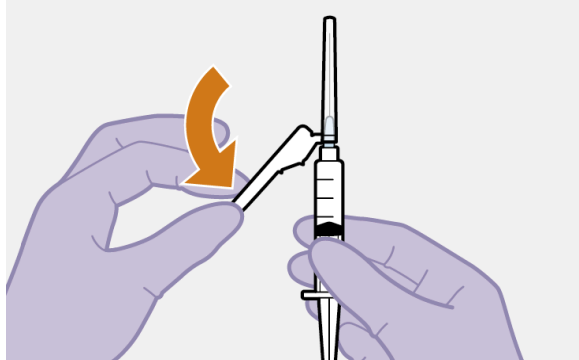
Injekcie sa musia podať do gluteálnej oblasti. Na podanie injekcie vyberte z nasledujúcich oblastí:

- Ventrogluteálne (odporúčané)
- Dorzogluteálne (horný vonkajší kvadrant)

Poznámka: Iba na intramuskulárne podanie do gluteálneho svalu.

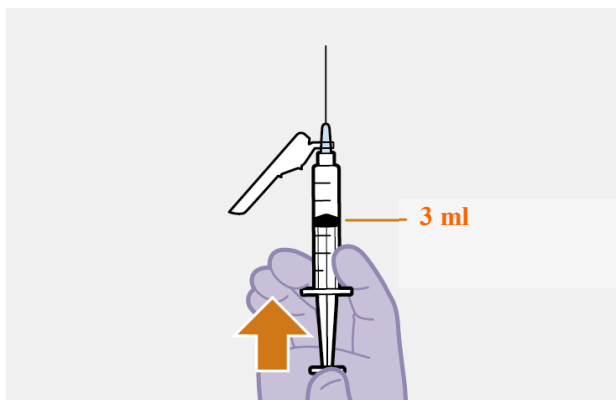
Neinjikujte intravenózne.

16. Odstráňte kryt



- Zložte chránič ihly smerom od ihly.
- Vytiahnite kryt ihly na injekciu.

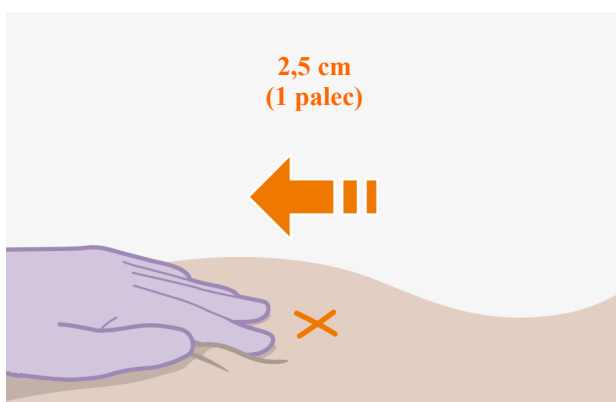
17. Odstráňte prebytočnú tekutinu



- Držte injekčnú striekačku ihlou smerom nahor. Vytlačte piest na dávku 3 ml, aby ste odstránili prebytočnú tekutinu a prípadné vzduchové bubliny.

Poznámka: Miesto podania injekcie očistite alkoholovým tampónom. Pred pokračovaním nechajte pokožku na vzduchu uschnúť.

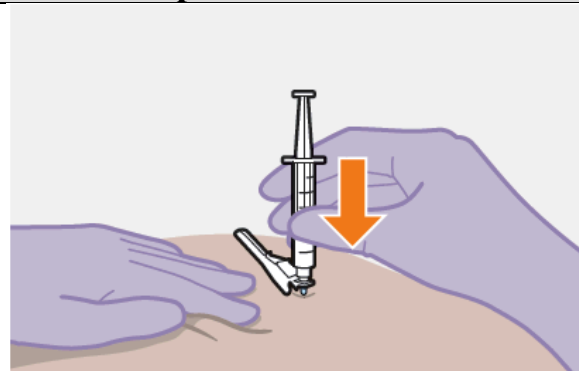
18. Napnite kožu



Na minimalizáciu úniku liečiva z miesta podania injekcie podajte injekciu metódou Z-traktu.

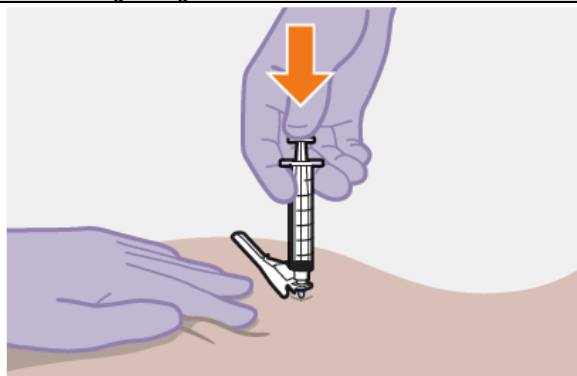
- Pevne potiahnite kožu pokrývajúcu miesto podania injekcie a posuňte ju asi o 2,5 cm (1 palec).
- Držte ju v tejto polohe na podanie injekcie.

19. Ihlu vpichnete



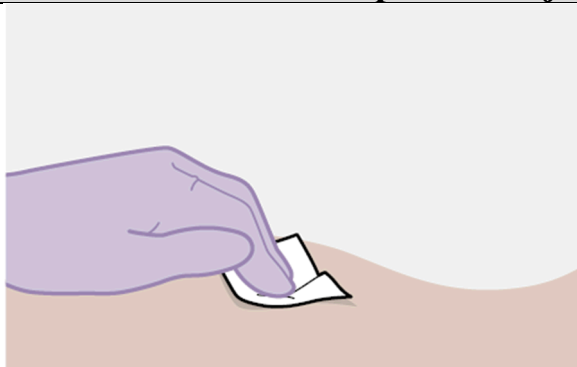
- Ihlu vpichnete v plnej dĺžke alebo dosť hlboko na to, aby ste dosiahli sval.

20. Injikujte dávku



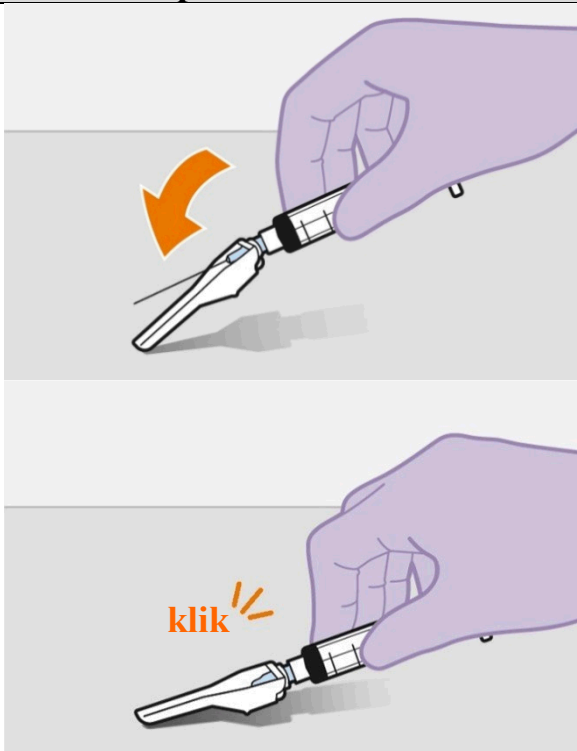
- Zatiaľ čo držíte kožu napnutú, pomaly stláčajte piest až úplne nadol.
- Skontrolujte, či je injekčná striekačka prázdna.
- Vytiahnite ihlu a napnutú kožu ihneď uvoľnite.

21. Zhodnoťte miesto podania injekcie



- Na miesto podania injekcie zatlačte pomocou gázy.
 - V prípade krvácania sa môže použiť obväz.
- ▮ Miesto podania injekcie **nemasírujte**.

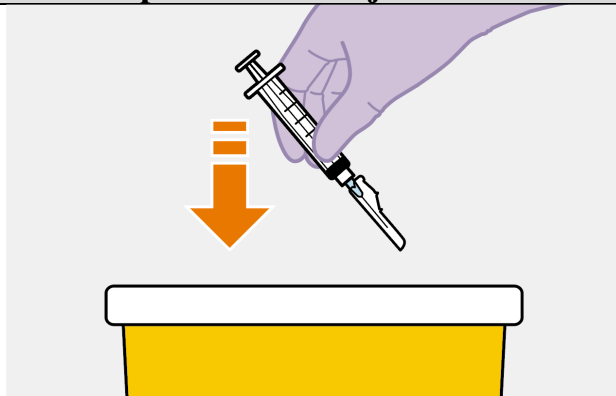
22. Zabezpečte ihlu



- Zaklapnite chránič ihly cez ihlu.
- Jemným tlakom na tvrdý povrch zaistíte chránič ihly.
- Keď sa chránič ihly zaistí, klikne.

Po podaní injekcie

23. Bezpečne zlikvidujte



- Použité ihly, injekčné striekačky, injekčné liekovky a adaptéry na injekčné liekovky zlikvidujte v súlade s miestnymi zákonmi o ochrane zdravia a bezpečnosti.

Zopakujte pre druhý liek



Ak ste si ešte nepodali injekciu kabotegraviru, postupujte podľa jeho vlastného špecifického návodu na použitie, na prípravu a podanie lieku.

Otázky a odpovede

1. Ako dlho je možné liek nechať vonku z chladničky?

Najlepšie je podať injekciu lieku hneď po tom, ako dosiahne izbovú teplotu. Injekčná liekovka však môže byť ponechaná v škatuli pri izbovej teplote (maximálna teplota 25 °C) až 6 hodín; nedávajte ju späť do chladničky. Ak sa nepoužije počas 6 hodín, liekovka sa musí zlikvidovať.

2. Ako dlho je možné liek nechať v injekčnej striekačke?

Najlepšie je liek (s izbovou teplotou) podať čo najskôr po natiiahnutí do injekčnej striekačky. Liek však môže zostať v injekčnej striekačke až 2 hodiny pred podaním.

Ak sa prekročí časový limit 2 hodín, liek, injekčná striekačka a ihla sa musia zlikvidovať.

3. Prečo je potrebné do injekčnej liekovky injikovať vzduch?

Injikovanie 1 ml vzduchu do injekčnej liekovky uľahčuje natiiahnutie dávky do injekčnej striekačky. Bez vzduchu sa môže určité množstvo tekutiny neúmyselne vrátiť späť do injekčnej liekovky a v striekačke zostane menej, ako je potrebné.

4. Záleží na poradí, v akom tieto lieky podám?

Nie, poradie nie je dôležité.

5. Je bezpečné injekčnú liekovku zohriať na izbovú teplotu rýchlejšie?

Najlepšie je nechať injekčnú liekovku prirodzene sa zohriať na izbovú teplotu. Na urýchlenie času zahrievania však môžete použiť aj teplo rúk, ale uistite sa, že injekčná liekovka neprekročí teplotu 25 °C.

Nepoužívajte žiadne iné metódy zahrievania.

6. Prečo sa odporúča podávanie ventrogluteálne?

Ventrogluteálny prístup, podanie do svalu gluteus medius, sa odporúča preto, lebo sa nachádza mimo veľkých nervov a krvných ciev. Dorzogluteálny prístup, podanie do svalu gluteus maximus, je prijateľný, ak to uprednostňuje zdravotnícky pracovník. Injekcia sa nemá podávať na nijaké iné miesto.