

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih.

1. IME ZDRAVILA

REKAMBYS 600 mg suspenzija s podaljšanim sproščanjem za injiciranje
REKAMBYS 900 mg suspenzija s podaljšanim sproščanjem za injiciranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

2-mililitrska viala

Ena viala vsebuje 600 mg rilpivirina.

3-mililitrska viala

Ena viala vsebuje 900 mg rilpivirina.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

suspenzija s podaljšanim sproščanjem za injiciranje
Bela do belkasta suspenzija.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo REKAMBYS je v kombinaciji z injekcijami kabotegravirja indicirano za zdravljenje okužbe s humanim virusom imunske pomanjkljivosti tipa 1 (HIV-1, *human immunodeficiency virus type 1*) pri odraslih, ki so virološko suprimirani (HIV-1 RNK < 50 kopij/ml) na stabilnem protiretrovirusnem režimu brez prisotnih ali predhodnih znakov virusne rezistence na zdravila iz skupin nenukleozidnih zaviralcev reverzne transkriptaze (NNRTI, *non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors*) in zaviralcev integraze (INI, *integrase inhibitors*) ter brez predhodnega virološkega neuspeha pri zdravljenju z navedenimi zdravili (glejte poglavja 4.2, 4.4 in 5.1).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje sme predpisati samo zdravnik, ki ima izkušnje z zdravljenjem okužbe z virusom HIV. Injekcije zdravila mora bolniku vedno aplicirati zdravstveno osebje.

Pred začetkom zdravljenja z zdravilom REKAMBYS mora zdravstveno osebje skrbno izbrati bolnike, ki so se pripravljene držati predpisanega razporeda injiciranja zdravila, in jih opozoriti, kako pomembno je, da redno prihajajo na obiske za odmerjanje zdravila po razporedu, s čimer omogočajo vzdrževanje virusne supresije in zmanjšujejo tveganje za virusni povratni odziv ter možnost razvoja rezistence zaradi izpuščenih odmerkov.

Po prekinitvi odmerjanja zdravila REKAMBYS v kombinaciji z injekcijami kabotegravirja je bistveno, da bolnik začne z drugim polno supresivnim protiretrovirusnim režimom najkasneje en mesec po prejemu zadnje injekcije zdravila REKAMBYS z odmerjanjem enkrat na mesec oziroma najkasneje dva meseca po prejemu zadnje injekcije zdravila REKAMBYS z odmerjanjem enkrat na 2 meseca (glejte poglavje 4.4).

Za informacije glede predpisovanja injekcije kabotegravirja glejte povzetek glavnih značilnosti tega zdravila (SmPC).

Odmerjanje

Zdravljenje z zdravilom REKAMBYS se lahko uvede s peroralnim zdravljenjem ali brez njega (s takojšnjim odmerjanjem z injekcijami).

Bolnik se v dogovoru z zdravstvenim osebjem lahko odloči ali bo najprej jemal zdravilo REKAMBYS v obliki tablet kot uvodno peroralno zdravljenje za oceno prenašanja rilpivirina (glejte preglednico 1) ali bo zdravljenje začel neposredno z zdravljenjem z REKAMBYS injekcijami (glejte preglednico 2 za odmerjanje vsak mesec oz preglednico 3 za odmerjanje na 2 meseca).

Uvodno peroralno zdravljenje

Če se bolnik odloči za uvodno peroralno zdravljenje, mora pred začetkom zdravljenja z zdravilom REKAMBYS približno 1 mesec (najmanj 28 dni) jemati rilpivirin v obliki peroralnih tablet skupaj s kabotegravirjem v obliki peroralnih tablet za oceno prenašanja rilpivirina in kabotegravirja (glejte poglavje 4.4). Bolnik naj enkrat na dan vzame eno 25-miligramsko tableto rilpivirina pri obroku skupaj z eno 30-miligramsko tableto kabotegravirja (glejte preglednico 1).

Preglednica 1 Razpored odmerjanja za uvodno peroralno zdravljenje pri odraslih

	Uvodno peroralno zdravljenje
Zdravilo	en mesec (najmanj 28 dni), nato sledi začetna injekcija^a
rilpivirin	25 mg enkrat na dan pri obroku
kabotegravir	30 mg enkrat na dan

^a za razpored odmerjanja z injekcijami enkrat na mesec glejte preglednico 2 in preglednico 3 za razpored odmerjanja z injekcijami enkrat na 2 meseca

Odmerjanje enkrat na mesec

Začetna injekcija (900 mg, kar ustreza 3 ml)

Na zadnji dan trenutnega protiretrovirusnega zdravljenja ali uvodnega peroralnega zdravljenja je priporočeni začetni odmerek injekcije rilpivirina pri odraslih ena 900 mg intramuskularna injekcija.

Nadaljevalne injekcije (600 mg, kar ustreza 2 ml)

Po začetni injekciji je priporočeni odmerek za nadaljevalne injekcije rilpivirina pri odraslih ena 600 mg intramuskularna injekcija enkrat na mesec. Bolniki lahko prejmejo posamezno injekcijo največ 7 dni pred načrtovanim datumom za enkrat mesečno injekcijo oziroma največ 7 dni po njem.

Preglednica 2 Priporočen razpored odmerjanja z intramuskularnimi injekcijami enkrat na mesec pri odraslih bolnikih

Zdravilo	Začetna injekcija	Nadaljevalne injekcije
	začetna injekcija na zadnji dan trenutnega protiretrovirusnega zdravljenja ali uvodnega peroralnega zdravljenja (če se uporablja)	en mesec po začetni injekciji in nato enkrat na mesec
rilpivirin	900 mg	600 mg
kabotegravir	600 mg	400 mg

Odmerjanje enkrat na 2 meseca

Začetni injekciji – s časovnim razmikom 1 meseca (900 mg, kar ustreza 3 ml)

Na zadnji dan trenutnega protiretrovirusnega zdravljenja ali uvodnega peroralnega zdravljenja je priporočeni začetni odmerek injekcije rilpivirina pri odraslih ena 900 mg intramuskularna injekcija.

En mesec kasneje je treba aplicirati drugi odmerek 900 mg z intramuskularno injekcijo. Bolniki lahko prejmejo drugo injekcijo 900 mg največ 7 dni pred načrtovanim datumom oziroma največ 7 dni po njem.

Nadaljevalne injekcije – s časovnim razmikom 2 mesecev (900 mg, kar ustreza 3 ml)

Po začetnih dveh injekcijah je priporočeni odmerek za nadaljevalne injekcije rilpivirina pri odraslih 900 mg z eno intramuskularno injekcijo enkrat na 2 meseca. Bolniki lahko prejmejo posamezno injekcijo največ 7 dni pred načrtovanim datumom za injekcijo z odmerjanjem enkrat na 2 meseca oziroma največ 7 dni po njem.

Preglednica 3 Priporočen razpored odmerjanja z intramuskularnimi injekcijami enkrat na 2 meseca pri odraslih bolnikih

Zdravilo	Začetni injekciji	Nadaljevalne injekcije
		Začetna injekcija na zadnji dan trenutnega protiretrovirusnega zdravljenja ali uvodnega peroralnega zdravljenja (če se uporablja). En mesec kasneje je treba aplicirati drugo začetno injekcijo.
rilpivirin	900 mg	900 mg
kabotegravir	600 mg	600 mg

Priporočila za odmerjanje pri prehodu z odmerjanja injekcij enkrat na mesec na odmerjanje enkrat na 2 meseca

Bolniki, ki prehajajo z razporeda odmerjanja nadaljevalnih injekcij enkrat na mesec na razpored odmerjanja nadaljevalnih injekcij enkrat na 2 meseca, naj prejmejo enkratno intramuskularno injekcijo 900 mg zdravila REKAMBYS en mesec po zadnjem odmerku 600 mg zdravila REKAMBYS z nadaljevalno injekcijo, nato pa prejema odmerke 900 mg enkrat na 2 meseca.

Priporočila za odmerjanje pri prehodu z odmerjanja injekcij enkrat na 2 meseca na odmerjanje enkrat na mesec

Bolniki, ki prehajajo z razporeda odmerjanja nadaljevalnih injekcij enkrat na 2 meseca na razpored odmerjanja nadaljevalnih injekcij enkrat na mesec, naj prejmejo enkratno intramuskularno injekcijo 600 mg zdravila REKAMBYS dva meseca po zadnjem odmerku 900 mg zdravila REKAMBYS z nadaljevalno injekcijo, nato pa prejema odmerke 600 mg enkrat na mesec.

Izpuščeni odmerki

Bolnike, ki ne pridejo na obisk za prejem odmerka, je treba ponovno klinično oceniti in se prepričati, ali je nadaljevanje zdravljenja za njih primerno. Za priporočila glede odmerjanja po izpuščeni injekciji glejte preglednici 4 in 5.

V primeru izpuščene injekcije pri odmerjanju enkrat na mesec (peroralno odmerjanje namesto največ 2 zaporednih injekcij z odmerjanjem enkrat na mesec)

Če bolnik namerava zamuditi injekcijo po razporedu za več kot 7 dni, lahko namesto tega vsakodnevno jemlje zdravila peroralno (eno tableto rilpivirina [25 mg] in eno tableto kabotegravirja [30 mg]), in sicer lahko na ta način nadomesti odmerjanje pri največ 2 zaporednih mesečnih obiskih za prejem injekcije. Podatki o peroralnem premostitvenem zdravljenju z drugim popolnoma supresivnim protiretrovirusnim zdravljenjem (predvsem na osnovi zaviralcev integraze (INI, *integrase inhibitors*)) so omejeni, glejte poglavje 5.1.

Prvi odmerek peroralnih zdravil mora vzeti 1 mesec (\pm 7 dni) po zadnjem injiciranju odmerkov zdravila REKAMBYS in kabotegravirja. Odmerjanje z injekcijami je treba ponovno začeti na dan, ko se zaključi peroralno odmerjanje, kot je priporočeno v preglednici 4.

Če je treba nadomestiti več kot dva meseca odmerjanja, če na primer bolnik izpusti več kot dve mesečni injekciji, je treba režim peroralnega odmerjanja kot alternativno možnost zdravljenja začeti en mesec (\pm 7 dni) po zadnji injekciji zdravila REKAMBYS.

Preglednica 4 Priporočila za odmerjanje zdravila REKAMBYS po izpuščenih injkcijah ali peroralnem odmerjanju za bolnike na režimu odmerjanja enkrat na mesec

Čas od zadnje injkcije	Priporočila
≤ 2 meseca:	Čimprej nadaljujte z injkcijami 600 mg z režimom odmerjanja enkrat na mesec.
> 2 meseca:	Ponovno začnite z odmerkom 900 mg in nato nadaljujte z injkcijami 600 mg z režimom odmerjanja enkrat na mesec.

V primeru izpuščene injkcije pri odmerjanju enkrat na 2 meseca (peroralno odmerjanje namesto ene injkcije pri odmerjanju enkrat na 2 meseca)

Če bolnik namerava zamuditi obisk za prejem injkcije po razporedu za več kot 7 dni, lahko namesto tega vsakodnevno jemlje zdravila peroralno (eno tableto rilpivirina [25 mg] in eno tableto kabotegravirja [30 mg]) in s tem nadomesti prejem ene injkcije za odmerjanje enkrat na 2 meseca. Podatki o peroralnem premostitvenem zdravljenju z drugim popolnoma supresivnim protiretrovirusnim zdravljenjem (predvsem na osnovi zaviralcev integraze (INI, *integrase inhibitors*)) so omejeni, glejte poglavje 5.1.

Prvi odmerek peroralnih zdravil mora vzeti približno dva meseca (± 7 dni) po zadnjem injciranju odmerkov zdravila REKAMBYS in kabotegravirja. Odmerjanje z injkcijami je treba ponovno začeti na dan, ko se zaključi peroralno odmerjanje, kot je priporočeno v preglednici 5.

Če je treba nadomestiti več kot dva meseca odmerjanja, če na primer bolnik izpusti več kot eno injkcijo za odmerjanje na 2 meseca, je treba režim peroralnega odmerjanja kot alternativno možnost zdravljenja začeti dva meseca (± 7 dni) po zadnji injkciji zdravila REKAMBYS.

Preglednica 5 Priporočila za odmerjanje zdravila REKAMBYS po izpuščenih injkcijah ali peroralnem odmerjanju za bolnike na režimu odmerjanja enkrat na dva meseca

Obisk, ko bi moral bolnik prejeti izpuščeni odmerek	Čas od zadnje injkcije	Priporočila (vse injkcije so 3-mililitrske)
2. injkcija	≤ 2 meseca	Čimprej nadaljujte zdravljenje z injkcijo 900 mg in nato z režimom injciranja enkrat na 2 meseca.
	> 2 meseca	Ponovno začnite z odmerkom 900 mg, en mesec kasneje pa naj bolnik prejme drugo injkcijo 900 mg. Nato se držite režima injciranja enkrat na 2 meseca.
3. ali katera od nadaljnjih injkcij	≤ 3 meseci	Čimprej nadaljujte zdravljenje z injkcijo 900 mg in nato z režimom injciranja enkrat na 2 meseca.
	> 3 meseci	Ponovno začnite z odmerkom 900 mg, en mesec kasneje pa naj bolnik prejme drugo injkcijo 900 mg. Nato se držite režima injciranja enkrat na 2 meseca.

Posebne skupine bolnikov

Starostniki

O uporabi zdravila REKAMBYS pri bolnikih, ki so stari več kot 65 let, je na voljo malo podatkov. Pri starejših bolnikih prilagajanje odmerka zdravila REKAMBYS ni potrebno (glejte poglavji 5.1 in 5.2).

Okvara ledvic

Pri bolnikih z blago ali zmerno okvaro ledvic prilagajanje odmerka ni potrebno. Pri bolnikih s hudo okvaro ledvic ali končno ledvično odpovedjo se sme zdravilo REKAMBYS v kombinaciji z močnim zaviralcem CYP3A uporabiti samo v primeru, da koristi zdravljenja presegajo tveganja. Osebe z ocenjenim očistkom kreatinina < 50 ml/min/1,73 m² niso bile vključene v študije faze 3. O uporabi zdravila pri bolnikih na dializnem zdravljenju ni na voljo nobenih podatkov, vendar pri tej skupini bolnikov ni pričakovati razlik v farmakokinetiki (glejte poglavje 5.2).

Okvara jeter

Pri bolnikih z blago ali zmerno okvaro jeter (Child-Pugh razreda A ali B) prilagajanje odmerka ni potrebno, vendar je pri bolnikih z zmerno okvaro jeter priporočena previdnost. O uporabi pri bolnikih s hudo okvaro jeter (Child-Pugh razreda C) ni na voljo nobenih podatkov, zato uporaba zdravila REKAMBYS pri tej skupini bolnikov ni priporočljiva (glejte poglavje 5.2).

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila REKAMBYS pri otrocih in mladostnikih, starih manj kot 18 let, nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

Način uporabe

Za intramuskularno uporabo.

Paziti je treba, da ne pride do nenamernega injiciranja zdravila REKAMBYS v krvno žilo. Suspenzijo je treba injicirati počasi (glejte poglavje 4.4).

Vialo zdravila REKAMBYS je treba pred uporabo segreti na sobno temperaturo.

Zdravilo REKAMBYS mora aplicirati zdravstveno osebje. Za navodila za apliciranje zdravila glejte "Navodila za uporabo" v priloženem navodilu za uporabo.

Zdravilo REKAMBYS je treba vedno odmerjati sočasno z injekcijo kabotegravirja. Injekciji zdravila REKAMBYS in kabotegravirja je treba aplicirati pri istem obisku kot dve ločeni glutealni injekciji. Vrstni red injekcij ni pomemben.

Zdravstveno osebje naj pri odmerjanju zdravila REKAMBYS upošteva indeks telesne mase (ITM) bolnika in temu ustrezno izbere injekcijsko iglo, ki je dovolj dolga, da doseže glutealno mišico (gluteus). Pakiranje zdravila vsebuje 1 injekcijsko iglo (glejte poglavje 6.5).

Trdno držite vialo in jo močno stresajte celih 10 sekund. Vialo obrnite in preverite, ali je prišlo do resuspenzije. Suspenzija mora biti na izgled enotna. Če suspenzija ni enotna, ponovno prestresite vialo. Če opazite majhne zračne mehurčke, je to povsem normalno.

Injekcije je treba aplicirati na ventroglutealno (kar je priporočljivo) ali dorzoglutealno področje.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Zdravila REKAMBYS se ne sme uporabljati sočasno z naslednjimi zdravili, ker bi pri sočasnem odmerjanju lahko prišlo do precejšnjega znižanja koncentracije rilpivirina v plazmi (zaradi indukcije encima CYP3A), kar bi lahko zmanjšalo terapevtski učinek zdravila REKAMBYS (glejte poglavje 4.5):

- z antikonvulzivi: karbamazepin, okskarbazepin, fenobarbital, fenitoin
- z zdravili proti mikobakterijam: rifabutin, rifampicin, rifapentin
- s sistemskim glukokortikoidom deksametazonom, razen če gre za zdravljenje z enkratnim odmerkom
- s šentjanževko (*Hypericum perforatum*).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Tveganje za razvoj rezistence po prekinitvi zdravljenja

Za zmanjševanje tveganja za razvoj virusne rezistence je potrebno uvesti še drug popolnoma supresiven režim protivirusnega zdravljenja najkasneje en mesec po zadnji injekciji zdravila REKAMBYS z odmerjanjem enkrat na mesec oziroma najkasneje dva meseca po zadnji injekciji zdravila REKAMBYS z odmerjanjem enkrat na 2 meseca.

V primeru suma na virološki neuspeh je treba drug režim zdravljenja uvesti takoj, ko je to mogoče.

Dolgotrajne lastnosti injekcije rilpivirina

Pri bolnikih lahko ostane preostala koncentracija rilpivirina v sistemske krvnem obtoku zelo dolgo (pri nekaterih bolnikih do 4 leta), kar je treba upoštevati po prekinitvi odmerjanja zdravila REKAMBYS (glejte poglavja 4.5, 4.6, 4.7, 4.9).

Dejavniki ob izhodišču, povezani z virološkim neuspehom

Pred začetkom odmerjanja je treba upoštevati, da multivariatne analize kažejo, da je lahko kombinacija najmanj 2 od naslednjih izhodiščnih dejavnikov povezana s povečanim tveganjem za virološki neuspeh: mutacije, povezane z rezistenco na rilpivirin, podtip virusa HIV-1 A6/A1 ali ITM $\geq 30 \text{ kg/m}^2$. Razpoložljivi podatki kažejo, da se virološki neuspeh pojavi pogosteje, če so ti bolniki zdravljeni po režimu odmerjanja enkrat na 2 meseca v primerjavi z režimom odmerjanja enkrat na mesec. Pri bolnikih z nepopolno ali negotovo anamnezo zdravljenja brez analiz odpornosti pred zdravljenjem, je potrebna previdnost, če je ITM $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ ali podtip virusa HIV-1 A6/A1 (glejte poglavje 5.1).

Postinjekcijske reakcije

Nenamerno intravensko dajanje lahko privede do pojava neželenih učinkov zaradi začasno visokih plazemskih koncentracij. V kliničnih študijah so poročali o resnih postinjekcijskih reakcijah, ki so se pojavile v nekaj minutah po injiciranju rilpivirina. Te reakcije so vključevale simptome, kot so dispneja, bronhospazem, agitacija, trebušni krči, izpuščaj/urtikarija, omotica, oblivi, znojenje, odrevenelost v ustni votlini, spremembe krvnega tlaka in bolečina (na primer v hrbtu in prsih). Te reakcije so se pojavljale zelo redko, izzvenevati pa so začele v nekaj minutah po prejemu injekcije. Nekateri bolniki so po presoji lečečega zdravnika prejeli simptomatsko zdravljenje.

Pri pripravi in odmerjanju zdravil REKAMBYS natančno upoštevajte "Navodila za dajanje zdravila" (glejte poglavje 4.2). Bolnika takoj po injiciranju nekaj časa (10 minut) opazujte. Če pri bolniku pride do postinjekcijske reakcije, ga spremljajte in zdravite v skladu s kliničnimi indikacijami.

Kardiovaskularni učinki

Pri sočasni uporabi zdravila REKAMBYS z zdravili z znanim tveganjem za povzročanje *torsades de pointes* je potrebna previdnost. Pri odmerkih, ki presegajo terapevtske (75 mg in 300 mg enkrat na dan), je peroralni rilpivirin povzročal podaljšanje intervala QTc na elektrokardiogramu (EKG) (glejte poglavja 4.5, 4.8 in 5.2). Peroralni rilpivirin s priporočenim odmerjanjem 25 mg enkrat na dan ni povezan s klinično pomembnim vplivom na interval QTc. Po injekciji zdravila REKAMBYS so koncentracije rilpivirina v plazmi primerljive s koncentracijami v plazmi pri peroralnem zdravljenju z rilpivirinom.

Sočasna okužba z virusom hepatitisa B/virusom hepatitisa C

Bolnikov s sočasno okužbo z virusom hepatitisa B niso vključevali v študije z zdravilom REKAMBYS. Bolnikom s sočasno okužbo z virusom hepatitisa B ni priporočljivo uvajati zdravila REKAMBYS. Pri bolnikih, ki so prejeli rilpivirin in so imeli sočasno okužbo z virusom

hepatitisa B, je bila pogostnost zvišanja koncentracije jetrnih encimov večja kot pri bolnikih, ki so prejeli rilpivirin in niso imeli sočasne okužbe z virusom hepatitisa B. Zdravniki naj upoštevajo veljavne smernice za zdravljenje okužbe z virusom HIV pri bolnikih s sočasno okužbo z virusom hepatitisa B.

Podatki pri bolnikih s sočasno okužbo z virusom hepatitisa C so omejeni. Pri bolnikih, ki imajo sočasno okužbo z virusom hepatitisa C in prejema peroralni rilpivirin, je bilo zvišanje vrednosti jetrnih encimov pogostejše kot pri bolnikih, ki so prejeli peroralni rilpivirin, a niso imeli sočasne okužbe z virusom hepatitisa C. Farmakokinetična izpostavljenost peroralnemu in injekcijskemu rilpivirinu je bila pri bolnikih s sočasno okužbo podobna kot pri bolnikih brez sočasne okužbe z virusom hepatitisa C. Pri bolnikih s sočasno okužbo z virusom hepatitisa C je priporočljivo spremljanje jetrne funkcije.

Interakcije z drugimi zdravili

Zdravila REKAMBYS se za zdravljenje okužbe z virusom HIV-1 ne sme odmerjati skupaj z drugimi protiretrovirusnimi zdravili razen z injekcijami kabotegravirja (glejte poglavje 4.5).

Nosečnost

Podatkov o uporabi zdravila REKAMBYS pri nosečnicah je malo. Uporaba zdravila REKAMBYS med nosečnostjo ni priporočljiva, razen v primeru, da pričakovana korist zdravljenja upravičuje morebitno tveganje. Pri jemanju 25 mg rilpivirina enkrat na dan v času nosečnosti so opazili manjšo izpostavljenost peroralnemu rilpivirinu. V študijah faze 3 s peroralnim rilpivirinom je bila zmanjšana izpostavljenost rilpivirinu (podobna tisti, ki so jo opazili v času nosečnosti) povezana s povečanim tveganjem za virološki neuspeh, zato je treba skrbno spremljati virusno breme. Drugo možnost predstavlja razmislek o prehodu na drug režim protiretrovirusnega zdravljenja (glejte poglavja 4.6, 5.1 in 5.2).

Sindrom imunske reaktivacije

Pri bolnikih, okuženih z virusom HIV in s hudo imunsko pomanjkljivostjo lahko ob uvedbi kombiniranega protiretrovirusnega zdravljenja (CART, *combination antiretroviral therapy*) pride do vnetne reakcije na asimptomatske ali prikrita oportunistične patogene, kar povzroči resna klinična stanja ali poslabšanje simptomov. Takšne reakcije so običajno opazili v prvih nekaj tednih ali mesecih po uvedbi zdravljenja CART. Primeri takih reakcij so citomegalovirusni retinitis, generalizirane in/ali lokalne mikobakterijske okužbe in pljučnica, ki jo povzroča gliva *Pneumocystis jirovecii*. Vse vnetne simptome je treba ovrednotiti in po potrebi uvesti ustrezno zdravljenje. Poročali so tudi o pojavljanju avtoimunskih bolezni (kot sta Gravesova bolezen in avtoimunski hepatitis) v času imunske obnove, vendar je bil naveden čas do nastopa teh bolezni različen, saj se lahko pojavijo tudi več mesecev po začetku zdravljenja.

Oportunistične okužbe

Bolnike je treba opozoriti, da zdravilo REKAMBYS ali katero koli protiretrovirusno zdravljenje ne ozdravi okužbe z virusom HIV in da lahko še vedno razvijejo oportunistične okužbe ali druge zaplete okužbe z virusom HIV. Zato morajo bolniki ostati pod skrbnim kliničnim nadzorom zdravnikov z izkušnjami z zdravljenjem teh bolezni, povezanih z virusom HIV.

Pomožne snovi

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol natrija (23 mg) na injekcijo, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Zdravilo REKAMBYS je v kombinaciji z injekcijami kabotegravirja namenjeno za uporabo kot celoten režim zdravljenja okužbe z virusom HIV-1 in se ga ne sme odmerjati skupaj z drugimi

protiretrovirusnimi zdravili za zdravljenje okužbe z virusom HIV-1. Iz tega razloga informacije o medsebojnem delovanju z drugimi protiretrovirusnimi zdravili niso navedene. Z vidika medsebojnega delovanja z drugimi zdravili pa ni nobenega zadržka za uporabo drugih protiretrovirusnih zdravil po prekinitvi zdravljenja z zdravilom REKAMBYS.

Glede informacij o interakcijah v povezavi z uvodnim peroralnim zdravljenjem z rilpivirinom in nadomeščanjem izpuščenih odmerkov s peroralnim odmerjanjem rilpivirina glejte Povzetek glavnih značilnosti zdravila za peroralni rilpivirin v obliki tablet.

Zdravila, ki vplivajo na izpostavljenost rilpivirinu

Rilpivirin se presnavlja predvsem s citokromom P450 (CYP)3A. Zdravila, ki inducirajo ali zavirajo encime CYP3A, lahko vplivajo na izločanje rilpivirina iz telesa (glejte poglavje 5.2). Pri sočasni uporabi rilpivirina z zdravili, ki inducirajo encime CYP3A, so opazili znižanje koncentracij rilpivirina v plazmi, kar lahko zmanjša terapevtski učinek rilpivirina. Pri sočasni uporabi rilpivirina z zdravili, ki zavirajo encime CYP3A, so opazili zvišanje koncentracij rilpivirina v plazmi.

V času peroralne uporabe rilpivirina je kontraindicirana uporaba zaviralcev protonske črpalke (glejte Povzetek glavnih značilnosti zdravila za rilpivirin v obliki tablet, poglavje 4.3).

Zdravila, na katera vpliva sočasna uporaba rilpivirina

Ni verjetno, da bi rilpivirin klinično pomembno vplival na izpostavljenost učinkovinam, ki jih presnavljajo encimi CYP.

In vitro rilpivirin zavira P-glikoprotein (IC_{50} je 9,2 $\mu\text{mol/l}$). V klinični študiji peroralni rilpivirin (25 mg enkrat na dan) ni pomembno vplival na farmakokinetiko digoksina.

In vitro rilpivirin zavira prenašalca MATE-2K s polovično inhibitorno koncentracijo $IC_{50} < 2,7 \text{ nmol/l}$. Klinični pomen te ugotovitve zaenkrat ni znan.

Preglednica interakcij

V preglednici 6 so navedene izbrane dokazane in teoretične interakcije med rilpivirinom in sočasno odmerjanimi zdravili, ki temeljijo na podatkih iz študij s peroralnim rilpivirinom ali pa gre za potencialne interakcije, do katerih bi lahko prišlo (oznaka “↑” pomeni zvišanje oziroma povečanje, oznaka “↓” pomeni znižanje oziroma zmanjšanje, oznaka “↔” pomeni nespremenjene vrednosti, oznaka “NS” pomeni, da navedba vrednosti ni smiselna, kratica “IZ” pa označuje interval zaupanja).

Preglednica 6 Interakcije in priporočila za odmerjanje pri sočasni uporabi z drugimi zdravili

Zdravila po terapevtskih področjih	Interakcije Sprememba geometričnega povprečja (%) ^Ω	Priporočila glede sočasne uporabe
PROTIVIRUSNE UČINKOVINE		
kabotegravir	kabotegravir AUC ↔ kabotegravir C_{\min} ↔ kabotegravir C_{\max} ↔ rilpivirin AUC ↔ rilpivirin C_{\min} ↓ 8% rilpivirin C_{\max} ↔	Prilagajanje odmerka ni potrebno.
ribavirin	Medsebojnega delovanja niso preučevali. Ni pričakovati klinično pomembnih interakcij.	Prilagajanje odmerka ni potrebno.

ANTIKONVULZIVI		
karbamazepin okskarbazepin fenobarbital fenitoin	Medsebojnega delovanja niso preučevali. Pričakovano je pomembno znižanje koncentracije rilpivirina v plazmi. (indukcija encimov CYP3A)	Rilpivirina se ne sme uporabljati v kombinaciji z navedenimi antikonvulzivi, saj bi pri sočasni uporabi lahko prišlo do izgube terapevtskega učinka rilpivirina (glejte poglavje 4.3).
AZOLNI ANTIMIKOTIKI		
ketokonazol* [#] 400 mg enkrat na dan	ketokonazol AUC ↓ 24% ketokonazol C _{min} ↓ 66% ketokonazol C _{max} ↔ (indukcija encimov CYP3A zaradi velikega odmerka rilpivirina v študiji) rilpivirin AUC ↑ 49% rilpivirin C _{min} ↑ 76% rilpivirin C _{max} ↑ 30% (zaviranje encimov CYP3A)	Prilagajanje odmerka ni potrebno.
flukonazol itakonazol posakonazol vorikonazol	Medsebojnega delovanja niso preučevali. Pri sočasni uporabi zdravila REKAMBYS in azolnih antimikotikov lahko pride do zvišanja koncentracije rilpivirina v plazmi. (zaviranje encimov CYP3A)	Prilagajanje odmerka ni potrebno.
ZDRAVILA PROTI MIKOBakterIJAM		
rifabutin* [#] 300 mg enkrat na dan [†] 300 mg enkrat na dan (+ 25 mg rilpivirina enkrat na dan) 300 mg enkrat na dan (+ 50 mg rilpivirina enkrat na dan)	rifabutin AUC ↔ rifabutin C _{min} ↔ rifabutin C _{max} ↔ 25- <i>O</i> -deacetil-rifabutin AUC ↔ 25- <i>O</i> -deacetil-rifabutin C _{min} ↔ 25- <i>O</i> -deacetil-rifabutin C _{max} ↔ rilpivirin AUC ↓ 42% rilpivirin C _{min} ↓ 48% rilpivirin C _{max} ↓ 31% rilpivirin AUC ↑ 16%* rilpivirin C _{min} ↔* rilpivirin C _{max} ↑ 43%* * v primerjavi s samo 25 mg rilpivirina enkrat na dan (indukcija encimov CYP3A)	Zdravila REKAMBYS se ne sme uporabljati v kombinaciji z rifabutinom, saj specifična priporočila za odmerjanje niso dognana. Pri sočasni uporabi lahko pride do izgube terapevtskega učinka rilpivirina (glejte poglavje 4.3).
rifampicin* [#] 600 mg enkrat na dan	rifampicin AUC ↔ rifampicin C _{min} NS rifampicin C _{max} ↔ 25-deacetil-rifampicin AUC ↓ 9% 25-deacetil-rifampicin C _{min} NS 25-deacetil-rifampicin C _{max} ↔ rilpivirin AUC ↓ 80% rilpivirin C _{min} ↓ 89% rilpivirin C _{max} ↓ 69% (indukcija encimov CYP3A)	Rilpivirina se ne sme uporabljati v kombinaciji z rifampicinom, saj pri sočasni uporabi lahko pride do izgube terapevtskega učinka rilpivirina (glejte poglavje 4.3).

rifapentin	Medsebojnega delovanja niso preučevali. Pričakovano je pomembno znižanje koncentracije rilpivirina v plazmi. (indukcija encimov CYP3A)	Rilpivirina se ne sme uporabljati v kombinaciji z rifapentinom, saj pri sočasni uporabi lahko pride do izgube terapevtskega učinka rilpivirina (glejte poglavje 4.3).
MAKROLIDNI ANTIBIOTIKI		
klaritromicin eritromicin	Medsebojnega delovanja niso preučevali. Pričakovana je povečana izpostavljenost rilpivirinu. (zaviranje encimov CYP3A)	Če je le mogoče, je treba pretehtati možnost uporabe drugih zdravil, na primer azitromicina.
GLUKOKORTIKOIDI OZIROMA KORTIKOSTEROIDI		
deksametazon (sistemska uporaba, izjema je uporaba enkratnega odmerka)	Medsebojnega delovanja niso preučevali. Pričakovano je od odmerka odvisno znižanje koncentracije rilpivirina v plazmi. (indukcija encimov CYP3A)	Rilpivirina se ne sme uporabljati v kombinaciji s sistemskim deksametazonom (razen če gre za en sam odmerek), saj pri sočasni uporabi lahko pride do izgube terapevtskega učinka rilpivirina (glejte poglavje 4.3). Zlasti za dolgotrajno uporabo je treba razmisliti o uporabi drugih učinkovin.
NARKOTIČNI ANALGETIKI		
metadon* 60-100 mg enkrat na dan, individualizirani odmerki	R(-) metadon AUC ↓ 16% R(-) metadon C _{min} ↓ 22% R(-) metadon C _{max} ↓ 14% rilpivirin AUC ↔* rilpivirin C _{min} ↔* rilpivirin C _{max} ↔* * na osnovi podatkov kontrolnih oseb iz preteklih študij	Pri uvajanju sočasne uporabe metadona z rilpivirinom prilagajanje odmerkov ni potrebno, priporočljivo pa je klinično spremljanje, saj je pri nekaterih bolnikih potrebno prilagajanje vzdrževalnega zdravljenja z metadonom.
ANTIARITMIKI		
digoksin*	digoksin AUC ↔ digoksin C _{min} NS digoksin C _{max} ↔	Prilagajanje odmerka ni potrebno.
ANTIDIABETIKI		
metformin*	metformin AUC ↔ metformin C _{min} NS metformin C _{max} ↔	Prilagajanje odmerka ni potrebno.
ZELIŠČNI PRIPRAVKI		
šentjanževka (<i>Hypericum perforatum</i>)	Medsebojnega delovanja niso preučevali. Pričakovano je pomembno znižanje koncentracije rilpivirina v plazmi. (indukcija encimov CYP3A)	Rilpivirina se ne sme uporabljati v kombinaciji s pripravki, ki vsebujejo šentjanževko, saj pri sočasni uporabi lahko pride do izgube terapevtskega učinka rilpivirina (glejte poglavje 4.3).
ANALGETIKI		
paracetamol*# 500 mg enkratni odmerek	paracetamol AUC ↔ paracetamol C _{min} NS paracetamol C _{max} ↔ rilpivirin AUC ↔ rilpivirin C _{min} ↑ 26% rilpivirin C _{max} ↔	Prilagajanje odmerka ni potrebno.

PERORALNI KONTRACIPTIVI		
etinilestradiol* 0,035 mg enkrat na dan noretindron* 1 mg enkrat na dan	etinilestradiol AUC ↔ etinilestradiol C _{min} ↔ etinilestradiol C _{max} ↑ 17% noretindron AUC ↔ noretindron C _{min} ↔ noretindron C _{max} ↔ rilpivirin AUC ↔* rilpivirin C _{min} ↔* rilpivirin C _{max} ↔* * na osnovi podatkov kontrolnih oseb iz preteklih študij	Prilagajanje odmerka ni potrebno.
ZAVIRALCI HMG CO-A REDUKTAZE		
atorvastatin*# 40 mg enkrat na dan	atorvastatin AUC ↔ atorvastatin C _{min} ↓ 15% atorvastatin C _{max} ↑ 35% rilpivirin AUC ↔ rilpivirin C _{min} ↔ rilpivirin C _{max} ↓ 9%	Prilagajanje odmerka ni potrebno.
ZAVIRALCI FOSFODIESTERAZE TIPA 5 (PDE-5)		
sildenafil*# 50 mg enkratni odmerek	sildenafil AUC ↔ sildenafil C _{min} NA sildenafil C _{max} ↔ rilpivirin AUC ↔ rilpivirin C _{min} ↔ rilpivirin C _{max} ↔	Prilagajanje odmerka ni potrebno.
vardeafil tadalafil	Medsebojnega delovanja niso preučevali.	Prilagajanje odmerka ni potrebno.

^Ω % zvišanja/povečanja/znižanja/zmanjšanja na osnovi študij medsebojnega delovanja s peroralnim rilpivirinom

* Medsebojno delovanje med rilpivirinom in tem zdravilom je ovrednoteno v klinični študiji. Vse druge navedene interakcije med posameznimi zdravili so ocenjene s predvidevanjem.

V tej interakcijski študiji so uporabljali višji odmerek rilpivirina od priporočenega, da bi lahko ocenili največji učinek na sočasno uporabljano zdravilo. Priporočilo za odmerjanje se nanaša na priporočeni odmerek 25 mg rilpivirina enkrat na dan.

Zdravila, ki podaljšujejo interval QT

Peroralni rilpivirin s priporočenim odmerkom 25 mg enkrat na dan ni povezan s klinično pomembnim vplivom na interval QTc. Koncentracije rilpivirina v plazmi po odmerjanju zdravila REKAMBYS z injkcijami v priporočenem odmerku 600 mg enkrat na mesec ali 900 mg enkrat na 2 meseca so primerljive s koncentracijami pri odmerjanju peroralnega rilpivirina v odmerku 25 mg enkrat na dan. V študiji z zdravimi prostovoljci se je pokazalo, da supratrapevtski odmerki peroralnega rilpivirina (75 mg enkrat na dan in 300 mg enkrat na dan) podaljšujejo interval QTc na EKG posnetku (glejte poglavje 5.1). Pri sočasni uporabi zdravila REKAMBYS in zdravil z znanim tveganjem za *torsades de pointes* je potrebna previdnost (glejte poglavje 4.4).

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Vpliv zdravila REKAMBYS na nosečnost pri človeku ni znan.

Manjše število podatkov o uporabi peroralnega rilpivirina pri nosečnicah (med 300 in 1000 izpostavljenih nosečnosti) ne kaže na njegovo malformacijsko ali fetoneonatalno toksičnost.

V študiji z 19 nosečnicami, ki so v drugem in tretjem trimestru nosečnosti in po porodu prejemale peroralni rilpivirin v kombinaciji z osnovnim režimom zdravljenja, je v času nosečnosti prišlo do manjše izpostavljenosti peroralno apliciranemu rilpivirinu, zato je pri uporabi zdravila REKAMBYS v času nosečnosti treba skrbno spremljati virusno breme.

Študije na živalih ne kažejo na vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3).

Uporaba zdravila REKAMBYS med nosečnostjo ni priporočljiva, razen v primeru, da pričakovana korist upravičuje morebitno tveganje.

Razmisliti je treba o drugem peroralnem režimu v skladu z veljavnimi smernicami zdravljenja. Pri nekaterih bolnikih lahko rilpivirin ostane v sistemske krvnem obtoku tudi do 4 leta po prekinitvi zdravljenja z zdravilom REKAMBYS (glejte poglavje 4.4).

Dojenje

Na osnovi podatkov študij na živalih je pričakovati, da se rilpivirin izloča v materino mleko, vendar tega pri ljudeh niso potrdili. Rilpivirin je pri nekaterih bolnicah lahko prisoten v materinem mleku do 4 leta po prekinitvi zdravljenja z zdravilom REKAMBYS.

Da se prepreči prenos virusa HIV na dojenčka, je priporočljivo, da ženske, okužene z virusom HIV, ne dojijo.

Plodnost

O vplivu rilpivirina na plodnost pri ljudeh ni na voljo nobenih podatkov. V študijah na živalih niso opazili nobenega klinično pomembnega vpliva na plodnost (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Bolnike je treba opozoriti, da v času zdravljenja z zdravilom REKAMBYS lahko pride do utrujenosti, omotičnosti in zaspanosti (glejte poglavje 4.8).

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Neželeni učinki, o katerih so najpogosteje poročali v študijah z odmerjanjem enkrat na mesec, so bili reakcije na mestu injiciranja (do 84%), glavobol (do 12%) in zvišana telesna temperatura (10%). Neželeni učinki, o katerih so najpogosteje poročali pri odmerjanju enkrat na 2 meseca, so bili reakcije na mestu injiciranja (76%), glavobol (7%) in zvišana telesna temperatura (7%).

Tabelaričen pregled neželenih učinkov

Neželeni učinki, ki so jih opazili pri uporabi rilpivirina in/ali kabotegravirja, so navedeni po organskih sistemih in pogostnosti (glejte preglednico 7). Pogostnosti so opredeljene kot zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) in občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$).

Preglednica 7 Tabelaričen pregled neželenih učinkov¹

Organski sistem po klasifikaciji MedDRA	Kategorija pogostnosti	Neželeni učinki režima rilpivirin + kabotegravir
Bolezni krvi in limfnega sistema	pogosti	zmanjšanje števila belih krvnih celic ² , znižanje koncentracije hemoglobina ² , zmanjšanje števila trombocitov ²
Bolezni imunskega sistema	občasni	sindrom imunske reaktivacije ⁴
Presnovne in prehranske motnje	zelo pogosti	zvišan skupni holesterol (na tešče) ² , povečan LDL holesterol (na tešče) ²
	pogosti	zmanjšan apetit ² , povišana koncentracija trigliceridov (na tešče) ²
Psihiatrične motnje	pogosti	depresija, tesnoba, nenormalne sanje, nespečnost, motnje spanja ² , depresivno razpoloženje ²
Bolezni živčevja	zelo pogosti	glavobol
	pogosti	omotičnost

	občasni	somnolenca, vazovagalne reakcije (kot odziv na injekcijo)
Bolezni prebavil	zelo pogosti	zvišana koncentracija pankreatične amilaze ²
	pogosti	navzea, bruhanje, bolečine v trebuhu ³ , flatulenca, diareja, neprijeten občutek v trebuhu ² , suha usta ² , zvišana koncentracija lipaze ²
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	občasni	hepatotoksičnost
Bolezni kože in podkožja	pogosti	izpuščaj ⁴
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	pogosti	mialgija
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	zelo pogosti	reakcije na mestu injiciranja (bolečina in neprijeten občutek, vozlič, zatrdlina), zvišana telesna temperatura ⁵
	pogosti	reakcije na mestu injiciranja (oteklina, eritem, pruritus, podplutba, občutek toplote, hematoma), utrujenost, astenija, splošno slabo počutje
	občasni	reakcije na mestu injiciranja (celulitis, absces, anestezija (izguba senzibilitete), krvavitev, sprememba barve)
Preiskave	pogosti	povečanje telesne mase
	občasni	zvišana koncentracija aminotransferaz, zvišana koncentracija bilirubina v krvi

¹ Navedena pogostnost ugotovljenih neželenih učinkov temelji na podatkih o vseh prijavljenih dogodkih in ni omejena le na dogodke, za katere so raziskovalci ocenili, da so vsaj možno povezani z uporabo zdravila.

² Dodatni neželeni učinki, ki so jih opazili pri uporabi peroralnega rilpivirina v drugih študijah

³ Izraz bolečine v trebuhu vključuje naslednja prednostna izraza iz skupine neželenih učinkov po MedDRA: bolečine v trebuhu, bolečine v zgornjem delu trebuha.

⁴ Izraz izpuščaj vključuje naslednje prednostne izraze iz skupine neželenih učinkov po MedDRA: izpuščaj, eritematozen izpuščaj, generaliziran izpuščaj, makulozen izpuščaj, makulopapulozen izpuščaj, morbiliformen izpuščaj, papularen izpuščaj, srbeč izpuščaj.

⁵ Izraz zvišana telesna temperatura vključuje naslednje prednostne izraze iz skupine neželenih učinkov po MedDRA: pireksija, občutek toplote, zvišana telesna temperatura. O večini primerov zvišane telesne temperature so poročali v enem tednu po injiciranju zdravila.

Celotni varnostni profil v 96. in v 124. tednu študije FLAIR je bil skladen s profilom opaženim v 48. tednu, brez novih ugotovitev glede varnosti. V podaljšani fazi študije FLAIR uvedba režima injiciranja rilpivirina plus kabotegravirja brez uvodnega peroralnega zdravljenja (takojsnje odmerjanje z injekcijami) ni bila povezana z novimi pomisleki glede varnosti zaradi opustitve faze uvodnega peroralnega zdravljenja.

Opis izbranih neželenih učinkov

Lokalne reakcije na mestu injiciranja

1% bolnikov je zaradi reakcije na mestu injiciranja prekinilo zdravljenje z injekcijami rilpivirina in kabotegravirja.

Reakcije na mestu injiciranja so bile večinoma blage (stopnje 1 pri 70%-75% preiskovancev) ali zmerno izražene (stopnje 2 pri 27%-36% preiskovancev). Pri 3-4% preiskovancev je prišlo do hude (stopnje 3) reakcije na mestu injiciranja. Mediana trajanja reakcij na mestu injiciranja je bila 3 dni. Odstotek preiskovancev, ki so poročali o reakcijah na mestu injiciranja, je sčasoma upadal.

Povečanje telesne mase

V študijah faze 3 FLAIR in ATLAS so do meritve v 48. tednu tisti preiskovanci, ki so prejeli rilpivirin plus kabotegravir, pridobili mediano 1,5 kg telesne mase, medtem ko so preiskovanci, ki so

nadaljevali z dotedanjim protiretrovirusnim režimom, pridobili 1,0 kg telesne mase (analiza združenih podatkov).

V vsaki od študij FLAIR in ATLAS posamezno je bilo mediano povečanje telesne mase v skupinah z rilpivirinom plus kabotegravirjem 1,3 kg oziroma 1,8 kg v primerjavi z 1,5 kg oziroma 0,3 kg povečanja telesne mase v skupinah z nadaljevanjem dotedanjega protiretrovirusnega režima.

V študiji ATLAS-2M je do meritve v 48. tednu tako v skupini preiskovancev z odmerjanjem rilpivirina in kabotegravirja enkrat na mesec kot v skupini z odmerjanjem obeh zdravil enkrat na 2 meseca prišlo povečanja telesne mase mediano za 1,0 kg.

Spremembe v izvidih biokemijskih preiskav

V kliničnih študijah so pri preiskovancih, ki so prejeli rilpivirin plus kabotegravir, opazili zvišanje koncentracij aminotferaz (alanin aminotferaze, ALT/aspartat aminotferaze, AST). Vzrok za ta zvišanja naj bi bil predvsem akutni virusni hepatitis. Pri nekaj preiskovancih, ki so prejeli peroralni rilpivirin plus peroralni kabotegravir, so zvišanje vrednosti aminotferaz pripisali domnevni hepatotoksičnosti zaradi zdravil: te spremembe so po prekinitvi zdravljenja izzvenele.

Pri zdravljenju z rilpivirinom plus kabotegravirjem so opazili manjše neprogresivno zvišanje koncentracije celokupnega bilirubina (brez kliničnega ikterusa). Navedene spremembe niso ocenjene kot klinično pomembne, saj verjetno odražajo kompeticijo med kabotegravirjem in nekonjugiranim bilirubinom pri enakem procesu izločanja iz telesa (z encimi UGT1A).

V kliničnih študijah rilpivirina plus kabotegravirja so opazili zvišanje koncentracij lipaz. Zvišanje koncentracij lipaz 3. in 4. stopnje se je pojavilo pogosteje pri kombinaciji rilpivirin plus kabotegravir kot pri nadaljevanju dotedanjega protiretrovirusnega režima. Ta zvišanja so bila na splošno asimptomatska in niso vodila v prekinitvev zdravljenja z rilpivirinom plus kabotegravirjem. V študiji ATLAS-2M so poročali o enem primeru smrti zaradi pankreatitisa z zvišanjem koncentracij lipaz 4. stopnje in z zavajajočimi dejavniki (vključno s pankreatitisom v anamnezi), pri katerem ni bilo mogoče izključiti vzročne povezanosti z režimom z injekcijami.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v **Prilogi V**.

4.9 Preveliko odmerjanje

Obseg izkušenj s prevelikim odmerjanjem zdravila REKAMBYS je zaenkrat omejen. Če pride do prevelikega odmerjanja, je treba bolniku nuditi podporno zdravljenje v skladu s kliničnimi indikacijami in po potrebi spremljati vitalne znake in EKG (interval QT). Ker se rilpivirin v veliki meri veže na beljakovine v plazmi, ni verjetno, da bi z dializo lahko iz telesa odstranili pomembno količino učinkovine.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Zdravila za sistemsko zdravljenje virusnih infekcij, nenukleozidni zaviralci reverzne transkriptaze, oznaka ATC: J05AG05

Mehanizem delovanja

Rilpivirin je diaril-pirimidinski nenukleozidni zaviralec reverzne transkriptaze (NNRTI) virusa HIV-1. Rilpivirin deluje tako, da nekompetitivno zavira reverzno transkriptazo virusa HIV-1. Rilpivirin ne zavira človeških celičnih polimeraz DNA α , β in γ .

Protivirusno delovanje *in vitro*

Rilpivirin deluje proti laboratorijskim sevom divjega tipa virusa HIV-1 v akutno okuženih linijah celic T z mediano vrednostjo koncentracije učinkovitosti EC₅₀ za HIV-1/IIIB 0,73 nmol/l (0,27 ng/ml). Rilpivirin je *in vitro* v manjši meri pokazal tudi delovanje proti virusu HIV-2, in sicer z vrednostmi EC₅₀ od 2510 do 10 830 nmol/l (920 do 3970 ng/ml), vendar za zdravljenje okužbe z virusom HIV-2 uporaba rilpivirina ni priporočena, saj o tem ni kliničnih podatkov.

Poleg tega se je pokazalo, da rilpivirin protivirusno deluje tudi proti celi vrsti primarnih izolatov virusov HIV-1 skupine M (podtipi A, B, C, D, F, G, H), in sicer z vrednostmi EC₅₀ od 0,07 do 1,01 nmol/l (0,03 do 0,37 ng/ml), in primarnih izolatov skupine O z vrednostmi EC₅₀ od 2,88 do 8,45 nmol/l (1,06 do 3,10 ng/ml).

Rezistenca

Na osnovi vseh dostopnih podatkov *in vitro* in *in vivo* o uporabi peroralnega rilpivirina pri predhodno nezdravljenih bolnikih bi naslednje mutacije, povezane z rezistenco, če so prisotne že ob izhodišču, lahko vplivale na aktivnost rilpivirina: K101E, K101P, E138A, E138G, E138K, E138R, E138Q, V179L, Y181C, Y181I, Y181V, Y188L, H221Y, F227C, M230I, M230L in kombinacija L100I in K103N.

V celični kulturi

V celični kulturi so bili selekcionirani sevi z rezistenco na rilpivirin, ki so izhajali iz divjega tipa virusa HIV-1 različnih izvorov in podtipov, in vrsta virusa HIV-1 z rezistenco na nenukleozidne zaviralce reverzne transkriptaze (NNRTI). Najbolj pogosto zabeležene z rezistenco povezane mutacije, ki so se pojavile, so bile med drugim L100I, K101E, V108I, E138K, V179F, Y181C, H221Y, F227C in M230I.

Virološko suprimirani bolniki

Po združenih podatkih iz študij faze 3 ATLAS in FLAIR je bilo bolnikov, ki so dosegali merila potrjenega virološkega neuspeha, malo. Do konca 48. tedna je kriterije potrjenega virološkega neuspeha doseglo 7 preiskovancev z rilpivirinom plus kabotegravirjem (7/591, 1,2%) in 7 preiskovancev z dotedanjim protiretrovirusnim režimom (7/591, 1,2%). V analizi združenih podatkov se je v skupini z rilpivirinom plus kabotegravirjem rezistenca razvila pri 5/591 preiskovancev (0,8%), in sicer z mutacijami, povezanimi z rezistenco na rilpivirin (5/591, 0,8%) (K101E [n=1], E138A/E/K/T [n=1], E138A [n=1] ali E138K [n=2]) in/ali kabotegravir (4/59, 0,7%) (G140R [n=1], Q148R [n=2] ali N155H [n=1]). 4 bolniki s potrjenim virološkim neuspehom, ki so prejeli kabotegravir plus rilpivirin v študiji FLAIR, so imeli podtip virusa HIV-1 A1 (n=3) ali AG (n=1). En bolnik s potrjenim virološkim neuspehom v študiji FLAIR ni prejel nobene injekcije. 3 bolniki s potrjenim virološkim neuspehom, ki so prejeli kabotegravir plus rilpivirin v študiji ATLAS, so imeli podtip virusa HIV-1 A, A1 ali AG. Pri 2 od teh 3 bolnikov s potrjenim virološkim neuspehom so mutacije, povezane z rezistenco na rilpivirin, ki so jih opazili v času neuspeha, opazili že ob izhodišču na DNA virusa HIV-1 v enojedrnih celicah periferne krvi (*peripheral blood mononuclear cells*, PBMC).

V študiji ATLAS-2M je do konca 48. tedna kriterije potrjenega virološkega neuspeha doseglo 10 preiskovancev: 8/522 (1,5%) v skupini z odmerjanjem enkrat na 8 tednov in 2/523 (0,4%) v skupini z odmerjanjem enkrat na 4 tedne. V skupini z odmerjanjem enkrat na 8 tednov se je rezistenca razvila pri 5/522 preiskovancev (1,0%), in sicer z mutacijami, povezanimi z rezistenco na rilpivirin (4/522, 0,8%) (E138A [n=1], E138K [n=1], K101E [n=2] ali Y188L [n=1]) in/ali kabotegravir (5/522, 1,0%) (Q148R [n=3] ali N155H [n=4]). V skupini z odmerjanjem enkrat na 4 tedne se je rezistenca razvila

pri 2/523 preiskovancev (0,4%), in sicer z mutacijami, povezanimi z rezistenco na rilpivirin (1/523, 0,2%) (K101E [n=1], M230L [n=1]) in/ali kabotegravir (2/523, 0,4%) (E138K [n=1], Q148R [n=1] ali N155H [n=1]). V skupini z odmerjanjem enkrat na 8 tednov je imelo ob izhodišču 5 preiskovancev mutacije, povezane z rezistenco na rilpivirin, eden med njimi je imel tudi mutacijo, povezano z rezistenco na kabotegravir. Noben od preiskovancev v skupini z odmerjanjem enkrat na 4 tedne ni imel ob izhodišču nobene od mutacij, povezane z rezistenco na rilpivirin ali kabotegravir. V študiji ATLAS-2M je imelo 10 preiskovancev s potrjenim virološkim neuspehom pri prejemanju kabotegravirja plus rilpivirina podtip virusa HIV-1 A (n=1), A1 (n=2), B (n=4), C (n=2) ali kompleksen podtip (n=1).

Navzkrižna rezistenca

Na nenukleozidne zaviralce reverzne transkriptaze (NNRTI) rezistenten virus z mutacijo na enem mestu

Iz nabora 67 rekombinantnih laboratorijskih sevov virusa HIV-1 z eno mutacijo na položaju za reverzno transkriptazo (položaju, ki je povezan z rezistenco na NNRTI), med drugim na najbolj pogosto ugotovljenih položajih K103N in Y181C, je rilpivirin deloval protivirusno na 64 (96%) sevov. Do izgube občutljivosti na rilpivirin je prišlo, če je bila prisotna samo ena izmed z rezistenco povezanih mutacij: K101P, Y181I in Y181V. Sama mutacija na K103N ni povzročila zmanjšane občutljivosti na rilpivirin, kombinacija mutacij K103N in L100I pa je povzročila 7-kratno zmanjšanje občutljivosti na rilpivirin.

Rekombinantni klinični izolati

62% od 4786 rekombinantnih kliničnih izolatov virusa HIV-1, ki so bili rezistentni na efavirenz in/ali nevirapin, je ohranilo občutljivost na rilpivirin (mnogokratnik spremembe (*fold change*) \leq biološke mejne vrednosti (*biological cut-off values*)).

Virološko suprimirani bolniki

Po rezultatih analize v 48. tednu v študijah faze 3 ATLAS in FLAIR se je pri 5 od 7 bolnikov s potrjenim virološkim neuspehom v času neuspeha razvila fenotipska rezistenca na rilpivirin. Pri teh 5 bolnikih so opazili fenotipsko navzkrižno rezistenco na efavirenz (n=4), etravirin (n=3) in nevirapin (n=4).

Vpliv na elektrokardiogram

Pri ugotavljanju vpliva peroralnega rilpivirina v priporočenem odmerku 25 mg enkrat na dan na interval QTcF, ki so ga ocenjevali v randomizirani, s placebom in aktivno (z moksifloksacinom 400 mg enkrat na dan) kontrolirani navzkrižni študiji s 60 zdravimi odraslimi s 13 meritvami v 24 urah v stanju dinamičnega ravnovesja, niso opazili vpliva rilpivirina na interval QTcF. Koncentracije rilpivirina v plazmi po odmerjanju z injekcijami zdravila REKAMBYS so primerljive s koncentracijami pri odmerjanju peroralnega rilpivirina v odmerku 25 mg enkrat na dan. Zdravilo REKAMBYS v priporočenem odmerku 600 mg enkrat na mesec ali 900 mg enkrat na 2 meseca nima klinično pomembnega vpliva na interval QTc.

Pri preučevanju supratrapevtskih odmerkov peroralnega rilpivirina 75 mg enkrat na dan oziroma 300 mg enkrat na dan pri zdravih odraslih so bile največje časovno usklajene razlike dolžine intervala QTcF po korekciji z izhodiščno vrednostjo v primerjavi z uporabo placeba (s 95-odstotno zgornjo mejo intervala zaupanja) 10,7 ms (15,3 ms) oziroma 23,3 ms (28,4 ms). V stanju dinamičnega ravnovesja je pri odmerjanju peroralnega rilpivirina 75 mg enkrat na dan oziroma 300 mg enkrat na dan prišlo do 4,4-krat oziroma 11,6-krat višje vrednosti povprečne C_{max} v primerjavi s povprečno vrednostjo C_{max} v stanju dinamičnega ravnovesja pri priporočenem odmerjanju zdravila REKAMBYS 600 mg enkrat na mesec. V stanju dinamičnega ravnovesja je pri odmerjanju peroralnega rilpivirina 75 mg enkrat na dan oziroma 300 mg enkrat na dan prišlo do 4,1-krat oziroma 10,7-krat višje vrednosti povprečne C_{max} v primerjavi s povprečno vrednostjo C_{max} v stanju dinamičnega ravnovesja pri priporočenem odmerjanju zdravila REKAMBYS 900 mg enkrat na 2 meseca.

Klinična učinkovitost in varnost

Odmerjanje enkrat na mesec

Učinkovitost zdravila REKAMBYS plus injekcij kabotegravirja so ocenjevali v dveh randomiziranih, multicentričnih, aktivno kontroliranih študijah faze 3 z odprtim zdravljenjem vzporednih skupin za dokaz neinferiornosti: v študijah FLAIR (201584) in ATLAS (201585). Primarno analizo so izvedli po tem, ko so vsi preiskovanci opravili obisk v 48. tednu ali predčasno prekinili sodelovanje v študiji.

Bolniki, ki so dosegli virološko supresijo (po predhodnem režimu zdravljenja na osnovi dolutegravirja, ki so ga prejeli 20 tednov)

V študiji FLAIR je 629 preiskovancev, ki so bili okuženi z virusom HIV-1 in predhodno niso prejeli protiretrovirusnih zdravil, 20 tednov prejelo režim zdravljenja z zaviralcem prenosa zapisa integraze (*integrase strand transfer inhibitor*, INSTI) dolutegravirjem (bodisi dolutegravir/abakavir/lamivudin ali dolutegravir skupaj z dvema drugima nukleozidnima zaviralcema reverzne transkriptaze, če so bili preiskovanci HLA-B*5701 pozitivni). Preiskovanci, ki so bili virološko suprimirani, (HIV-1 RNK < 50 kopij/ml, n=566), so bili nato randomizirani (v razmerju 1:1) na prejetje bodisi režima z rilpivirinom plus kabotegravirjem ali na nadaljevanje z dotedanjim protiretrovirusnim režimom. Preiskovanci, ki so bili randomizirani na režim z rilpivirinom plus kabotegravirjem, so zdravljenje začeli z uvodnim peroralnim odmerjanjem s tabletami kabotegravirja (30 mg) plus tabletami rilpivirina (25 mg) enkrat na dan najmanj 4 tedne, nato pa so zdravljenje 96 tednov nadaljevali z injekcijami kabotegravirja (1. mesec: 600 mg, od 2. meseca dalje: injekcija 400 mg) plus injekcijami rilpivirina (1. mesec: injekcija 900 mg, od 2. meseca dalje: injekcija 600 mg) enkrat na mesec.

Bolniki, ki so dosegli virološko supresijo (ki so bili stabilni po predhodnem prejetju protiretrovirusnih zdravil najmanj 6 mesecev)

V študiji ATLAS so 616 preiskovancev, ki so bili okuženi z virusom HIV-1, so že prej prejeli protiretrovirusna zdravila in so bili virološko suprimirani (najmanj 6 mesecev) (HIV-1 RNK < 50 kopij/ml), randomizirali (v razmerju 1:1) na prejetje bodisi režima z rilpivirinom plus kabotegravirjem ali na nadaljevanje z dotedanjim protiretrovirusnim režimom. Preiskovanci, ki so bili randomizirani na režim z rilpivirinom plus kabotegravirjem, so zdravljenje začeli z uvodnim peroralnim odmerjanjem s tabletami kabotegravirja (30 mg) plus tabletami rilpivirina (25 mg) enkrat na dan najmanj 4 tedne, nato pa so zdravljenje naslednjih 44 tednov nadaljevali z injekcijami kabotegravirja (1. mesec: 600 mg, od 2. meseca dalje: injekcija 400 mg) plus injekcijami rilpivirina (1. mesec: injekcija 900 mg, od 2. meseca dalje: injekcija 600 mg) enkrat na mesec. V študiji ATLAS je v okviru osnovnega zdravljenja pred randomizacijo kot tretje zdravilo 50% preiskovancev prejelo zdravilo iz skupine nenukleozidnih zaviralcev reverzne transkriptaze, 17% jih je prejelo zdravilo iz skupine zaviralcev proteaze, 33% pa jih je prejelo zdravilo iz skupine zaviralcev integraze in to razmerje je bilo v obeh študijskih skupinah podobno.

Združeni podatki študij faze 3

Po združenih podatkih za analizo je bila ob izhodišču v skupini z rilpivirinom plus kabotegravirjem mediana starost preiskovancev 38 let, 27% je bilo žensk, 27% nebelcev, starost 1% preiskovancev je bila ≥ 65 let in 7% jih je imelo število celic CD4+ manj kot 350 celic/mm³. Navedene karakteristike so bile v obeh študijskih skupinah podobne.

V obeh študijah je bil primarni cilj opazovanja delež preiskovancev s številom kopij RNK virusa HIV-1 ≥ 50 kopij/ml v 48. tednu (algoritem za posnetek stanja za populacijo z namenom zdravljenja in izpostavljenostjo, *ITT-E population*).

Po podatkih za analizo, združenih iz dveh študij faze 3, je bilo zdravljenje z rilpivirinom plus kabotegravirjem v primerjavi z dotedanjim protiretrovirusnim režimom neinferiorno glede deleža preiskovancev s številom kopij RNK virusa HIV-1 ≥ 50 kopij /ml v 48. tednu (1,9% v primerjavi z 1,7%). Prilagojena vrednost razlike med načinoma zdravljenja (med zdravljenjem z rilpivirinom plus kabotegravirjem v primerjavi z dotedanjim protiretrovirusnim režimom (0,2; 95-odstotni IZ: -1,4, 1,7)

je dosegla kriterij za potrditev neinferiornosti (zgornja meja 95-odstotnega IZ manj kot 4%) [glejte preglednico 8].

Primarni cilj opazovanja in drugi izidi v 48. tednu, vključno z izidi po podskupinah glede na vrednosti ključnih dejavnikov ob izhodišču, za študiji FLAIR in ATLAS ter združene podatke so prikazani v preglednici 8 in preglednici 9.

Preglednica 8 Virološki izidi randomiziranega zdravljenja v študijah FLAIR in ATLAS v 48. tednu (analiza posnetka stanja)

	FLAIR		ATLAS		Združeni podatki	
	RPV+ CAB N=283	CAR N=283	RPV+ CAB N=308	CAR N=308	RPV+ CAB N=591	CAR N=591
HIV-1 RNK ≥ 50 kopij/ml†	6 (2,1)	7 (2,5)	5 (1,6)	3 (1,0)	11 (1,9)	10 (1,7)
razlika med načinoma zdravljenja % (95-odstotni IZ)*	-0,4 (-2,8, 2,1)		0,7 (-1,2, 2,5)		0,2 (-1,4, 1,7)	
HIV-1 RNK < 50 kopij/ml	265 (93,6)	264 (93,3)	285 (92,5)	294 (95,5)	550 (93,1)	558 (94,4)
razlika med načinoma zdravljenja % (95-odstotni IZ)*	0,4 (-3,7, 4,5)		-3,0 (-6,7, 0,7)		-1,4 (-4,1, 1,4)	
Preiskovanci brez viroloških podatkov v 48. tednu	12 (4,2)	12 (4,2)	18 (5,8)	11 (3,6)	30 (5,1)	23 (3,9)
Razlogi						
prekinitev sodelovanja v študiji /študijskega zdravljenja zaradi neželenega dogodka ali smrti	8 (2,8)	2 (0,7)	11 (3,6)	5 (1,6)	19 (3,2)	7 (1,2)
prekinitev sodelovanja v študiji /študijskega zdravljenja iz drugih vzrokov	4 (1,4)	10 (3,5)	7 (2,3)	6 (1,9)	11 (1,9)	16 (2,7)
manjkajoči podatki za ta časovni okvir, vendar je preiskovanec še vključen v študijo	0	0	0	0	0	0

* s prilagajanjem na izhodiščne dejavnike za stratifikacijo

† vključno s preiskovanci, ki so prekinili sodelovanje zaradi neučinkovitosti zdravljenja, zdravljenje so prekinili v času, ko niso bili v stanju virološke supresije

N = število preiskovancev v posamezni študijski skupini, IZ = interval zaupanja, CAR = dotedanji protiretrovirusni režim (*current antiretroviral regimen*), RPV = rilpivirin, CAB = kabotegravir (*cabotegravir*)

Preglednica 9 Delež bolnikov s številom kopij RNK virusa HIV-1 v plazmi ≥ 50 kopij/ml v 48. tednu po podskupinah glede na ključne dejavnike ob izhodišču (posnetek stanja izidov)

Izhodiščni dejavniki		Združeni podatki iz študij FLAIR in ATLAS	
		RPV+CAB N=591 n/N (%)	CAR N=591 n/N (%)
izhodiščno število celic CD4+ (št. celic/mm ³)	< 350	0/42	2/54 (3,7)
	≥ 350 do < 500	5/120 (4,2)	0/117
	≥ 500	6/429 (1,4)	8/420 (1,9)
spol	moški	6/429 (1,4)	9/423 (2,1)
	ženski	5/162 (3,1)	1/168 (0,6)
rasa	belci	9/430 (2,1)	7/408 (1,7)
	črnci/Afroameričani	2/109 (1,8)	3/133 (2,3)
	azijci/drugo	0/52	0/48
ITM	< 30 kg/m ²	6/491 (1,2)	8/488 (1,6)
	≥ 30 kg/m ²	5/100 (5,0)	2/103 (1,9)
starost (leta)	< 50	9/492 (1,8)	8/466 (1,7)
	≥ 50	2/99 (2,0)	2/125 (1,6)
izhodiščno protiretrovirusno zdravljenje ob randomizaciji	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)

ITM=indeks telesne mase, PI=zaviralec proteaze (*protease inhibitor*), INI=zaviralec integraze (*integrase inhibitor*), NNRTI=nenukleozidni zaviralec reverzne transkriptaze (*non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor*), RPV=rilpivirin, CAB=kabotegravir (*cabotegravir*), CAR=dotedanji protiretrovirusni režim (*current antiretroviral regimen*)

V študijah FLAIR in ATLAS so bile razlike v izidih med načinoma zdravljenja podobne po podskupinah s posameznimi izhodiščnimi karakteristikami (glede na število celic CD4+, spol, starost, raso, indeks telesne mase, skupino zdravih, v katero sodi tretje zdravilo, ki ga je preiskovanec uporabljal ob izhodišču).

Študija FLAIR po 96 tednih

V študiji FLAIR so rezultati po 96 tednih ostali približno taki kot po 48 tednih. V skupini z rilpivirinom plus kabotegravirjem (n=283) je bil delež preiskovancev s številom kopij RNK virusa HIV-1 v plazmi ≥ 50 kopij/ml 3,2%, enako kot v skupini z dotedanjim protiretrovirusnim režimom (n=283) (prilagojena vrednost razlike med načinoma zdravljenja, to je med zdravljenjem z zdravilom REKAMBYS plus kabotegravirjem in zdravljenjem z dotedanjim protiretrovirusnim režimom [0,0; 95-odstotni IZ: -2,9, 2,9]). V skupini z zdravilom REKAMBYS plus kabotegravirjem je bil delež preiskovancev s številom kopij RNK virusa HIV-1 v plazmi < 50 kopij/ml 87%, v skupini z dotedanjim protiretrovirusnim režimom pa 89% (prilagojena vrednost razlike med načinoma zdravljenja, to je med zdravljenjem z zdravilom REKAMBYS plus kabotegravirjem in zdravljenjem z dotedanjim protiretrovirusnim režimom [-2,8; 95-odstotni IZ: -8,2, 2,5]).

Študija FLAIR po 124 tednih: takojšnje odmerjanje z injkcijami v primerjavi z uvodnim peroralnim zdravljenjem

V študiji FLAIR so v fazi podaljšanja v 124. tednu ocenjevali varnost in učinkovitost pri bolnikih, ki so se odločili, da bodo v 100. tednu zdravljenja z abakavirjem/dolutegravirjem/lamivudinom prešli na zdravljenje z rilpivirinom plus kabotegravirjem. Preiskovanci so imeli možnost preiti na drugo zdravljenje z ali brez uvodnega peroralnega zdravljenja, tako so oblikovali skupino z uvodnim peroralnim zdravljenjem in skupino s takojšnjim odmerjanjem z injkcijami.

V 124. tednu je bil delež preiskovancev s številom kopij RNK virusa HIV-1 v plazmi ≥ 50 kopij/ml 1/121 (0,8%) v skupini z uvodnim peroralnim zdravljenjem in 1/111 (0,9 %) v skupini s takojšnjim odmerjanjem z injkcijami. Stopnji dosežene virološke supresije (HIV-1 RNK < 50 kopij/ml) sta bili podobni v skupini z uvodnim peroralnim zdravljenjem (113/121 [93,4%]) in v skupini s takojšnjim odmerjanjem z injkcijami (110/111 [99,1%]).

Odmerjanje enkrat na 2 meseca

Bolniki, ki so dosegli virološko supresijo (ki so bili stabilni po predhodnem prejetanju protiretrovirusnih zdravil najmanj 6 mesecev)

Učinkovitost in varnost injkcij rilpivirina z odmerjanjem enkrat na 2 meseca so ocenjevali v eni randomizirani, multicentrični študiji faze 3b z odprtim zdravljenjem vzporednih skupin za dokaz neinferiornosti: v študiji ATLAS-2M (207966). Primarno analizo so izvedli po tem, ko so vsi preiskovanci opravili obisk v 48. tednu ali predčasno prekinili sodelovanje v študiji.

V študiji ATLAS-2M so 1045 preiskovancev, ki so bili okuženi z virusom HIV-1, so že prej prejeli protiretrovirusna zdravila in so bili virološko suprimirani, randomizirali (v razmerju 1:1), tako da so prejeli režim z injkcijami rilpivirina plus kabotegravirja z odmerjanjem bodisi enkrat na 2 meseca ali enkrat na mesec. Preiskovanci, ki so prej prejeli režim brez kabotegravirja/rilpivirina, so najmanj 4 tedne prejeli uvodno peroralno zdravljenje, ki je obsegalo eno tableto rilpivirina (25 mg) plus eno tableto kabotegravirja (30 mg) enkrat na dan najmanj 4 tedne. Preiskovanci, ki so bili randomizirani na enkrat mesečno prejetanje injkcij rilpivirina (1. mesec: injkcija 900 mg, od 2. meseca dalje: injkcija 600 mg) in injkcij kabotegravirja (1. mesec: 600 mg, od 2. meseca dalje: injkcija 400 mg), so tako zdravljenje prejeli še nadaljnjih 44 tednov. Preiskovanci, ki so bili randomizirani na režim z odmerjanjem enkrat na 2 meseca, so injkcije rilpivirina (1., 2. in 4. mesec in nato vsak drugi mesec injkcija 900 mg) in injkcije kabotegravirja (1., 2. in 4. mesec in nato vsak drugi mesec injkcija 600 mg) prejeli še nadaljnjih 44 tednov. Kombinacijo rilpivirina plus kabotegravirja je 63% preiskovancev pred randomizacijo prejelo 0 tednov (niso prejeli te kombinacije), 13% preiskovancev je to kombinacijo pred randomizacijo prejelo od 1 do 24 tednov, 24% preiskovancev pa je to kombinacijo pred randomizacijo prejelo > 24 tednov.

Ob izhodišču je bila mediana starost preiskovancev 42 let, 27% je bilo žensk, 27% nebelcev, starost 4% preiskovancev je bila ≥ 65 let in 6% jih je imelo število celic CD4+ manj kot 350 celic/mm³. Navedene karakteristike so bile v obeh študijskih skupinah podobne.

Primarni cilj opazovanja v študiji ATLAS-2M je bil delež preiskovancev s številom kopij RNK virusa HIV-1 v plazmi ≥ 50 kopij/ml v 48. tednu (algoritem za posnetek stanja za populacijo z namenom zdravljenja in izpostavljenostjo, *ITT-E population*).

V študiji ATLAS-2M se je pokazalo, da zdravljenje z rilpivirinom plus kabotegravirjem z odmerjanjem enkrat na 2 meseca ni inferiorno v primerjavi z zdravljenjem s kabotegravirjem in rilpivirinom z odmerjanjem enkrat na mesec glede deleža preiskovancev, ki imajo število kopij RNK virusa HIV-1 v plazmi ≥ 50 kopij/ml v 48. tednu (1,7% v primerjavi z 1,0%). Prilagojena vrednost razlike med načinoma zdravljenja (med kabotegravirjem plus rilpivirinom z odmerjanjem enkrat na 2 meseca v primerjavi z odmerjanjem enkrat na mesec) (0,8; 95-odstotni IZ: -0,6, 2,2) je dosegla kriterij za potrditev neinferiornosti (zgornja meja 95-odstotnega IZ manj kot 4%).

Preglednica 10 Virološki izidi randomiziranega zdravljenja v študiji ATLAS-2M v 48. tednu (analiza posnetka stanja)

	odmerjanje enkrat na 2 meseca (1x/8 tednov)	odmerjanje enkrat na mesec (1x/4 tedne)
	N=522 (%)	N=523 (%)
HIV-1 RNK ≥ 50 kopij/ml[†]	9 (1,7)	5 (1,0)
razlika med načinoma zdravljenja % (95-odstotni IZ)*	0,8 (-0,6, 2,2)	
HIV-1 RNK < 50 kopij/ml	492 (94,3)	489 (93,5)

razlika med načinoma zdravljenja % (95-odstotni IZ)*	0,8 (-2,1, 3,7)	
Preiskovanci brez viroloških podatkov v 48. tednu	21 (4,0)	29 (5,5)
Razlogi:		
prekinitev sodelovanja v študiji zaradi neželenega dogodka ali smrti	9 (1,7)	13 (2,5)
prekinitev sodelovanja v študiji iz drugih vzrokov	12 (2,3)	16 (3,1)
manjkajoči podatki za ta časovni okvir, vendar je preiskovanec še vključen v študijo	0	0

* s prilagajanjem na izhodiščne dejavnike za stratifikacijo.

† vključno s preiskovanci, ki so prekinili sodelovanje zaradi neučinkovitosti zdravljenja, zdravljenje so prekinili v času, ko niso bili v stanju virološke supresije.

N = število preiskovancev v posamezni študijski skupini, IZ = interval zaupanja, CAR = dotedanji protiretrovirusni režim (*current antiretroviral regimen*)

Preglednica 11 Delež bolnikov s številom kopij RNK virusa HIV-1 v plazmi ≥ 50 kopij/ml v 48. tednu po podskupinah glede na ključne dejavnike ob izhodišču v študiji ATLAS-2M (posnetek stanja izidov)

Izhodiščni dejavniki		Število kopij RNK virusa HIV-1 ≥ 50 kopij/ml/ skupno število meritev (%)	
		odmerjanje enkrat na 2 meseca (1x/8 tednov)	odmerjanje enkrat na mesec (1x/4 tedne)
izhodiščno število celic CD4+ (št. celic/mm ³)	< 350	1/35 (2,9)	1/27 (3,7)
	350 to < 500	1/96 (1,0)	0/89
	≥ 500	7/391 (1,8)	4/407 (1,0)
spol	moški	4/385 (1,0)	5/380 (1,3)
	ženski	5/137 (3,5)	0/143
rasa	belci	5/370 (1,4)	5/393 (1,3)
	nebelci	4/152 (2,6)	0/130
	črnci/Afroameričani	4/101 (4,0)	0/90
	nečrnci/Afroameričani	5/421 (1,2)	5/421 (1,2)
ITM	< 30 kg/m ²	3/409 (0,7)	3/425 (0,7)
	≥ 30 kg/m ²	6/113 (5,3)	2/98 (2,0)
starost (leta)	< 35	4/137 (2,9)	1/145 (0,7)
	35 do < 50	3/242 (1,2)	2/239 (0,8)
	≥ 50	2/143 (1,4)	2/139 (1,4)
predhodna izpostavljenost CAB/RPV	ni bil izpostavljen	5/327 (1,5)	5/327 (1,5)
	1-24 tednov	3/69 (4,3)	0/68
	> 24 tednov	1/126 (0,8)	0/128

ITM=indeks telesne mase, CAB=kabotegravir (*cabotegravir*), RPV=rilpivirin

V študiji ATLAS-2M niso opazili klinično pomembnih razlik med načinoma zdravljenja glede primarnega cilja opazovanja po podskupinah s posameznimi izhodiščnimi karakteristikami (število limfocitov CD4+, spol, rasa, indeks telesne mase, starost in predhodna izpostavljenost kabotegravirju/rilpivirinu).

Rezultati za oceno učinkovitosti v 96. tednu so bili skladni z rezultati primarnega cilja opazovanja v 48. tednu. Odmerjanje injekcij rilpivirina plus kabotegravirja enkrat na 2 meseca je bilo neinferiorno v primerjavi z odmerjanjem rilpivirina in kabotegravirja enkrat na mesec. V 96. tednu je bil v skupini z rilpivirinom plus kabotegravirjem enkrat na 2 meseca (n=522) delež preiskovancev s številom kopij RNK virusa HIV-1 v plazmi ≥ 50 kopij/ml 2,1%, v skupini z rilpivirinom plus kabotegravirjem enkrat na mesec (n=523) pa 1,1% (prilagojena razlika med odmerjanjem rilpivirina plus kabotegravirja enkrat

na 2 meseca in odmerjanjem enkrat na mesec [1,0; 95-odstotni IZ: -0,6, 2,5]). V 96. tednu je bil v skupini z rilpivirinom plus kabotegravirjem enkrat na 2 meseca delež preiskovancev s številom kopij RNK virusa HIV-1 v plazmi < 50 kopij/ml 91%, v skupini z rilpivirinom plus kabotegravirjem enkrat na mesec pa 90,2% (prilagojena razlika med odmerjanjem rilpivirina plus kabotegravirja enkrat na 2 meseca in odmerjanjem enkrat na mesec [0,8; 95-odstotni IZ: -2,8, 4,3]).

Rezultati za oceno učinkovitosti v 152. tednu so bili skladni z rezultati primarnega cilja opazovanja v 48. tednu in v 96. tednu. Odmerjanje injekcij rilpivirina plus kabotegravirja enkrat na 2 meseca je bilo neinferiorno v primerjavi z odmerjanjem rilpivirina in kabotegravirja enkrat na mesec. Po rezultatih analize ITT (populacije z namenom zdravljenja) je bil v 152. tednu v skupini z rilpivirinom plus kabotegravirjem enkrat na 2 meseca (n=522) delež preiskovancev s številom kopij RNK virusa HIV-1 v plazmi \geq 50 kopij/ml 2,7%, v skupini z rilpivirinom plus kabotegravirjem enkrat na mesec (n=523) pa 1,0% (prilagojena razlika med odmerjanjem rilpivirina plus kabotegravirja enkrat na 2 meseca in odmerjanjem enkrat na mesec [1,7; 95-odstotni IZ: 0,1, 3,3]). Po rezultatih analize ITT je bil v 152. tednu v skupini z rilpivirinom plus kabotegravirjem enkrat na 2 meseca delež preiskovancev s številom kopij RNK virusa HIV-1 v plazmi < 50 kopij/ml 87%, v skupini z rilpivirinom plus kabotegravirjem enkrat na mesec pa 86% (prilagojena razlika med odmerjanjem rilpivirina plus kabotegravirja enkrat na 2 meseca in odmerjanjem enkrat na mesec [1,5; 95-odstotni IZ: -2,6, 5,6]).

Post-hoc analize

Z multivariatno analizo združenih podatkov študij faze 3 (ATLAS do 96. tedna, FLAIR do 124. tedna, ATLAS-2M do 152. tedna) so ocenjevali vpliv različnih dejavnikov na tveganje za potrjen virološki neuspeh. V okviru analize izhodiščnih dejavnikov (BFA - baseline factors analysis) so ocenjevali izhodiščne virusne karakteristike in karakteristike preiskovancev ter odmerni režim, v multivariatni analizi (MVA – multivariable analysis) pa so ocenjevali izhodiščne dejavnike in s pomočjo regresijskega modela s postopkom selekcije spremenljivk vključili tudi oceno vpliva predvidenih poizhodiščnih koncentracij zdravila v plazmi na potrjen virološki neuspeh. Po skupno 4291 oseb-let je bila neprilagojena incidenčna stopnja potrjenega virološkega neuspeha 0,54 na 100 oseb-let, pri čemer so poročali o 23 izvidih potrjenega virološkega neuspeha (1,4% od 1651 preiskovancev v navedenih študijah).

Analiza izhodiščnih dejavnikov je pokazala, da so bili s potrjenim virološkim neuspehom povezani: mutacije, povezane z rezistenco na rilpivirin (razmerje incidenčnih stopenj, *incidence rate ratio*, IRR=21,65, $p < 0,0001$), podtip virusa HIV-1 A6/A1 (IRR=12,87, $p < 0,0001$) in indeks telesne mase (IRR=1,09 na povečanje za 1 enoto, $p=0,04$; IRR=3,97 za ≥ 30 kg/m², $p=0,01$). Druge spremenljivke, vključno z odmerjanjem enkrat na 4 tedne oziroma enkrat na 8 tednov, ženskim spolom ali mutacijami CAB/INSTI (mutacije, povezane z rezistenco na kabotegravir/zaviralce integraze), niso bile statistično značilno povezane s potrjenim virološkim neuspehom. S povečanim tveganjem za potrjen virološki neuspeh pa so bile povezane kombinacije najmanj dveh od naslednjih ključnih izhodiščnih dejavnikov: mutacije, povezane z rezistenco na rilpivirin, podtip virusa HIV-1 A6/A1 in ITM ≥ 30 kg/m² (preglednica 12).

Preglednica 12 Virološki izidi glede na prisotnost ključnih izhodiščnih dejavnikov: mutacij, povezanih z rezistenco na rilpivirin, podtipa virusa HIV-1 A6/A1¹ in ITM ≥ 30 kg/m²

Izhodiščni dejavniki (število)	Virološki uspeh ²	Potrjen virološki neuspeh (%) 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
SKUPNO (95-odstotni interval zaupanja)	1231/1431 (86/0) (84,1%, 87,8%)	23/1431 (1,6) ⁶ (1,0%, 2,4%)

- ¹ podtip virusa HIV-1 A1 ali A6 po klasifikaciji sveta Nacionalne zbirke v Los Alamosu (Los Alamos National Library) na osnovi podatkovne baze sekvenc virusa HIV (junij 2020)
- ² na osnovi algoritma po posnetku stanja, ki ga je opravila Ameriška agencija za hrano in zdravila, FDA (FDA Snapshot algorithm) za < 50 kopij RNK/ml v 48. tednu v študiji ATLAS, v 124. tednu v študiji FLAIR in v 152. tednu v študiji ATLAS-2M
- ³ opredeljen z vrednostjo HIV RNK ≥ 200 kopij/ml pri dveh zaporednih meritvah
- ⁴ pozitivna napovedna vrednost (PPV - positive predictive value) < 1%; negativna napovedna vrednost (negativne predictive value, NPV) 98,5%; občutljivost 34,8%; specifičnost 71,9%
- ⁵ PPV 19,3%; NPV 99,1%; občutljivost 47,8%; specifičnost 96,7%
- ⁶ nabor podatkov analize z vsemi obveznimi sopspremenljivkami za izhodiščne faktorje (od skupno 1651 posameznikov)

Pri bolnikih, ki so imeli vsaj dva od teh dejavnikov tveganja, je bil delež preiskovancev, ki so imeli potrjen virološki neuspeh, višji kot pri bolnikih z nobenim ali z enim dejavnikom tveganja, pri čemer so potrjen virološki neuspeh odkrili pri 6/24 bolnikov [25,0%, 95% IZ (9,8%; 46,7%)], zdravljenih po režimu odmerjanja enkrat na 2 meseca in pri 5/33 bolnikov [15,2%, 95% IZ (5,1%; 31,9%)], zdravljenih z režimom odmerjanja enkrat na mesec.

Peroralno premostitveno zdravljenje z drugim protiretrovirusnim zdravljenjem

V retrospektivno analizo združenih podatkov iz 3 kliničnih študij (FLAIR, ATLAS-2M in LATTE-2/študija 200056) je bilo vključenih 29 preiskovancev, ki so prejeli peroralno premostitveno zdravljenje v medianem trajanju 59 dni (25. in 75. percentil 53-135) s protiretrovirusnim zdravljenjem, ki ni rilpivirin plus kabotegravir (alternativno peroralno premostitveno zdravljenje), med zdravljenjem z zdravilom REKAMBYS plus intramuskularnimi (i.m.) injekcijami dolgodelujočega (LA, *long-acting*) kabotegravirja. Mediana starost preiskovancev je bila 32 let, 14% je bilo žensk, 31% je bilo nebelcev, 97% je kot alternativno peroralno premostitveno zdravljenje prejelo režim zdravljenja na osnovi zaviralcev integraze (INI, *integrase inhibitors*), 41% je kot del njihovega režima alternativnega peroralnega premostitvenega zdravljenja prejelo zdravilo iz skupine nenukleozidnih zaviralcev reverzne transkriptaze (NNRTI, *non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors*) (vključno z rilpivirinom v 11/12 primerov) in 62% je prejelo zdravilo iz skupine nukleozidnih zaviralcev reverzne transkriptaze (NRTI, *nucleoside reverse transcriptase inhibitors*). Trije preiskovanci so se umaknili iz študije med peroralnim premostitvenim zdravljenjem ali kmalu po peroralnem premostitvenem zdravljenju iz razlogov, ki niso povezani z varnostjo. Večina ($\geq 96\%$) preiskovancev je ohranila virološko supresijo (število kopij RNK virusa HIV-1 v plazmi < 50 kopij/ml). Med premostitvenim zdravljenjem z alternativnim peroralnim premostitvenim zdravljenjem in v obdobju po alternativnem peroralnem premostitvenem zdravljenju (do 2 injekciji zdravila REKAMBYS plus kabotegravirja po peroralnem premostitvenem zdravljenju) niso opazili nobenega primera potrjenega virološkega neuspeha (potrjeno število kopij RNK virusa HIV-1 v plazmi ≥ 200 kopij/ml).

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je začasno odložila zahtevo za predložitev rezultatov študij z injekcijami zdravila REKAMBYS za eno ali več podskupin pediatrične populacije pri zdravljenju okužbe z virusom HIV-1.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Farmakokinetične lastnosti zdravila REKAMBYS so ocenjevali pri zdravih odraslih in pri odraslih, ki so bili okuženi z virusom HIV-1.

Preglednica 13 Parametri populacijske farmakokinetike po odmerjanju peroralnega rilpivirina enkrat na dan in po začetnem ter nadaljevalnem zdravljenju z intramuskularnimi injekcijami zdravila REKAMBYS enkrat na mesec oziroma enkrat na 2 meseca

Faza odmerjanja	Režim odmerjanja	Geometrično povprečje (5., 95. percentil)		
		AUC _(0-tau) ^b (ng•h/ml)	C _{max} (ng/ml)	C _{tau} ^b (ng/ml)
uvodno peroralno zdravljenje ^c	25 mg enkrat na dan	2083 (1125; 3748)	116 (48,6; 244)	79,4 (31,8; 177)

začetna injekcija ^{a,d}	900 mg i.m. začetni odmerek	44 842 (21 712; 87 575)	144 (93,9; 221)	41,9 (21,7; 78,9)
injekcije enkrat na mesec ^{a,c}	600 mg i.m. enkrat na mesec	68 324 (39 042; 118 111)	121 (68,1; 210)	85,8 (49,6; 147)
injekcije enkrat na 2 meseca ^{a,c}	900 mg i.m. enkrat na 2 meseca	132 450 (76 638; 221 783)	138 (80,6; 228)	68,9 (38,0; 119)

- ^a na osnovi individualnih naknadnih ocen v populacijskih farmakokinetičnih modelih uporabe intramuskularnega rilpivirina (po združenih podatkih študij FLAIR, ATLAS in ATLAS-2M)
- ^b tau je odmerni interval: 24 ur za peroralno odmerjanje; 1 ali 2 meseca za odmerjanje i.m. injekcij enkrat na mesec oziroma enkrat na 2 meseca
- ^c pri peroralnem rilpivirinu je C_{tau} dejanska izmerjena vrednost na osnovi združenih podatkov iz študij FLAIR, ATLAS in ATLAS-2M; $AUC_{(0-\text{tau})}$ in C_{max} pa sta vrednosti na osnovi farmakokinetičnih podatkov iz študij faze 3 s peroralnim rilpivirinom
- ^d Pri uporabi po uvodnem peroralnem zdravljenju vrednost C_{max} po začetni injekciji odraža predvsem peroralno odmerjanje, ker preiskovanec prejme začetno injekcijo na isti dan kot zadnji peroralni odmerek. Pri uporabi brez uvodnega peroralnega zdravljenja (takošnje odmerjanje z injekcijami, n=110) je bilo geometrično povprečje (5., 95. percentil) C_{max} rilpivirina (1 teden po začetni injekciji) 68,0 ng/ml (27,5, 220), C_{tau} pa 48,9 ng/ml (17,7, 138).
- ^e podatki v 48. tednu

Absorpcija

Kinetika rilpivirina s podaljšanim sproščanjem je omejena s hitrostjo absorpcije (kar je *flip-flop* farmakokinetika), do česar pride zaradi počasne absorpcije iz glutealne mišice v sistemski krvni obtok, kar omogoča dolgotrajno ohranjanje koncentracije rilpivirina v plazmi.

Po prejemu enkratnega intramuskularnega odmerka so koncentracije rilpivirina v plazmi v prvem dnevu zaznavne, nato pa se postopoma zvišujejo, tako da je najvišja koncentracija v plazmi dosežena po mediano 3-4 dneh. Prisotnost rilpivirina v plazmi so zaznali še 52 tednov in več po prejemu enkratnega odmerka zdravila REKAMBYS. Po enem letu odmerjanja injekcij enkrat na mesec ali enkrat na 2 meseca je dosežene približno 80% farmakokinetične izpostavljenosti rilpivirinu v stanju dinamičnega ravnovesja.

Po enkratnem odmerku ali večkratnih odmerkih z intramuskularno injekcijo v okviru od 300 mg do 1200 mg se izpostavljenost rilpivirinu v plazmi povečuje približno sorazmerno oziroma nekoliko manj kot sorazmerno z višino odmerka.

Porazdelitev

Rilpivirin se *in vitro* v približno 99,7% veže na beljakovine v plazmi, predvsem na albumin. Po podatkih populacijske analize farmakokinetike je običajni navidezni volumen centralnega prostora (V_c/F) rilpivirina po intramuskularnem odmerjanju ocenjen na 132 l, kar odraža zmerno porazdelitev po perifernih tkivih.

Rilpivirin je prisoten v cerebrospinalni tekočini. Pri osebah, ki so bile okužene z virusom HIV-1 in so prejemale režim z injekcijami rilpivirina plus injekcijami kabotegravirja (n=16), je bilo mediano razmerje med koncentracijo rilpivirina v cerebrospinalni tekočini in koncentracijo rilpivirina v plazmi od 1,07 do 1,32% (v obsegu od nemerljive vrednosti do 1,69%). Skladno s terapevtskimi koncentracijami rilpivirina v cerebrospinalni tekočini je bilo pri 100% preiskovancev (n=16) število kopij RNK virusa HIV-1 v cerebrospinalni tekočini < 50 kopij/ml, pri 15 od 16 preiskovancev (94%) pa < 2 kopiji/ml. Pri meritvi v enakem terminu je bilo pri 100% preiskovancev (n=18) število kopij RNK virusa HIV-1 v plazmi < 50 kopij/ml, pri 12 od 18 preiskovancev (66,7%) pa < 2 kopiji/ml.

Biotransformacija

Poskusi *in vitro* kažejo, da se rilpivirin presnavlja predvsem z oksidativnim metabolizmom, ki ga posreduje sistem citokroma P450 (CYP) 3A.

Izločanje

Povprečni navidezni razpolovni čas rilpivirina po odmerjanju zdravila REKAMBYS je omejen s hitrostjo absorpcije in je ocenjen na 13 do 28 tednov.

Navidezni očistek rilpivirina (CL/F) iz plazme je ocenjen na 5,08 l/h.

Po peroralnem odmerjanju enkratnega odmerka s ¹⁴C označenega rilpivirina je povprečno 85% radioaktivnosti mogoče prestreči v blatu, 6,1% pa v urinu. Nespremenjeni rilpivirin v blatu predstavlja povprečno 25% danega odmerka. V urinu so nespremenjeni rilpivirin našli le v sledovih (< 1% odmerka).

Posebne skupine bolnikov

Spol

Med ženskami in moškimi niso opazili klinično pomembnih razlik v izpostavljenosti rilpivirinu po intramuskularnem (i.m.) odmerjanju.

Rasa

Po intramuskularnem odmerjanju niso opazili klinično pomembnega vpliva rase na izpostavljenost rilpivirinu.

Indeks telesne mase

Po intramuskularnem odmerjanju niso opazili klinično pomembnega vpliva indeksa telesne mase na izpostavljenost rilpivirinu.

Starostniki

Po intramuskularnem odmerjanju niso opazili klinično pomembnega vpliva starosti na izpostavljenost rilpivirinu. Obseg farmakokinetičnih podatkov za rilpivirin pri osebah, starih več kot 65 let, je omejen.

Okvara ledvic

Pri bolnikih z ledvično insuficienco niso preučevali farmakokinetike rilpivirina. Izločanje rilpivirina skozi ledvice je zanemarljivo. Pri bolnikih z blago ali zmerno okvaro ledvic prilagajanje odmerkov ni potrebno. Pri bolnikih s hudo okvaro ledvic oziroma s končno odpovedjo ledvic je pri uporabi zdravila REKAMBYS potrebna previdnost, saj lahko pride do zvišanja koncentracije učinkovine v plazmi zaradi sprememb absorpcije, porazdelitve in/ali presnove, ki so posledica ledvične disfunkcije. Pri bolnikih s hudo okvaro ledvic oziroma s končno odpovedjo ledvic je zdravilo REKAMBYS mogoče uporabiti v kombinaciji z močnimi zaviralci CYP3A samo v primeru, da koristi presegajo tveganja. Ker se rilpivirin v velikem obsegu veže na beljakovine v plazmi, ga v večji meri skorajda ni mogoče odstraniti s hemodializo ali s peritonealno dializo (glejte poglavje 4.2).

Okvara jeter

Rilpivirin se presnavlja in izloča predvsem preko jeter. V študiji, v kateri so primerjali 8 bolnikov z blago okvaro jeter (Child-Pugh razreda A) z 8 ustreznimi kontrolnimi bolniki in 8 bolnikov z zmerno okvaro jeter (Child-Pugh razreda B) z 8 ustreznimi kontrolnimi bolniki, je bila izpostavljenost peroralnemu rilpivirinu po večkratnem odmerjanju za 47% večja pri bolnikih z blago okvaro jeter in za 5% večja pri bolnikih z zmerno okvaro jeter. Pri tem ni mogoče povsem izključiti možnosti, da je pri bolnikih z zmerno okvaro jeter izpostavljenost farmakološko aktivnemu, nevezanemu rilpivirinu povečana v večji meri. Pri bolnikih z zmerno okvaro jeter prilagajanje odmerkov ni priporočljivo, priporočljiva pa je previdnost. Uporabe zdravila REKAMBYS pri bolnikih s hudo okvaro jeter (Child-Pugh razreda C) niso preučevali, zato zdravila REKAMBYS ni priporočljivo uporabljati pri bolnikih s hudo okvaro jeter (glejte poglavje 4.2).

Bolniki s sočasno okužbo z virusom hepatitisa B/virusom hepatitisa C

Rezultati analize populacijske farmakokinetike kažejo, da sočasna okužba z virusom hepatitisa B in/ali virusom hepatitisa C nima klinično pomembnega vpliva na izpostavljenost rilpivirinu po peroralnem vnosu.

Pediatrični bolniki

Farmakokinetične lastnosti rilpivirina pri uporabi zdravila REKAMBYS pri otrocih in mladostnikih, starih manj kot 18 let, niso bile ugotovljene.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Vse študije so izvedli z rilpivirinom za peroralno uporabo, razen študij lokalnega prenašanja, ki so jih izvedli z injekcijami zdravila REKAMBYS.

Toksičnost večkratnih odmerkov

Pri glodalcih so opazili toksičnost za jetra, ki je bila povezana z indukcijo jetrnih encimov. Pri psih so opazili holestazi podobne učinke.

Študije vpliva na sposobnost razmnoževanja

V študijah na živalih ni bilo nobenih znakov za pomembno toksično delovanje na zarodek oziroma plod ali za vpliv na sposobnost razmnoževanja. Peroralni rilpivirin ni deloval teratogeno na podgane in kunce. Izpostavljenosti, pri katerih niso opazili nobenega vpliva na zarodek oziroma plod (*No Observed Adverse Effects Levels*, NOAEL), so bile pri podganah ≥ 12 -krat, pri kuncih pa ≥ 57 -krat večje od izpostavljenosti pri ljudeh po odmerjanju najvišjega priporočenega odmerka za ljudi, in sicer odmerka 25 mg enkrat na dan za bolnike, okužene z virusom HIV-1, oziroma odmerka 600 mg ali 900 mg z intramuskularno injekcijo dolgodelujočega rilpivirina v suspenziji za injiciranje.

Karcinogeneza in mutageneza

Kancerogeni potencial peroralnega rilpivirina so ocenjevali na miših in podganah, ki so jim zdravilo dajali z oralno gavažo do 104 tedne. Pri najmanjših odmerkih, ki so jih preizkušali v študijah kancerogenosti, je bila sistemska izpostavljenost rilpivirinu (na osnovi AUC) pri miših ≥ 17 -krat večja, pri podganah pa ≥ 2 -krat večja od izpostavljenosti pri ljudeh pri odmerjanju najvišjega priporočenega odmerka 25 mg enkrat na dan pri bolnikih, okuženih z virusom HIV-1, oziroma odmerka 600 mg ali 900 mg z intramuskularno injekcijo dolgodelujočega rilpivirina v suspenziji za injiciranje. Pri podganah ni prišlo do nastanka neoplazem, povezanih z zdravilom. Pri miših je rilpivirin povzročal hepatocelularne neoplazme tako pri samcih kot pri samicah. Hepatocelularne spremembe, ki so jih opazili pri miših, so lahko specifične za glodalce.

Rezultati rilpivirina pri *in vitro* Amesovem testu povratnih mutacij in pri *in vitro* testu klastogenosti v celicah mišjega limfoma so bili negativni tako ob prisotnosti kot odsotnosti sistema za aktivacijo presnove. Rilpivirin ni induciral kromosomskih okvar pri *in vivo* mikronukleusnem testu pri miših.

Lokalno prenašanje zdravila REKAMBYS

Po dolgotrajnem večkratnem intramuskularnem odmerjanju zdravila REKAMBYS so pri psih in pritlikavih prašičkih opazili rahlo in kratkotrajno (kar pomeni 1-4 dni pri pritlikavih prašičkih) rdečino, pri biopsiji pa so opazili bele depozite na mestu injiciranja ter oteklino in spremembo barve drenažnih bezgavk. Mikroskopski pregled je pokazal infiltracijo z makrofagi in eozinofilne depozite na mestu injiciranja. Odziv z infiltracijo makrofagov so opazili tudi v drenažnih oziroma področnih bezgavkah. Domneva se, da so ti pojavi verjetneje reakcija na odloženi material in ne manifestacija lokalnega vnetja.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

poloksamer 338

citronska kislina monohidrat
glukoza monohidrat
natrijev dihidrogenfosfat monohidrat
natrijev hidroksid (za uravnavanje pH in zagotavljanje izotoničnosti)
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili ali topili.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

Kemijska in fizikalna stabilnost pripravljenega zdravila je dokazana za 6 ur pri temperaturi 25 °C.

Po aspiriranju suspenzije v injekcijsko brizgo je treba zdravilo injicirati čimprej. Pred injiciranjem lahko zdravilo ostane v injekcijski brizgi največ 2 uri. Če zdravilo ostane v injekcijski brizgi več kot 2 uri, je treba zdravilo, injekcijsko brizgo in iglo zavreči.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v hladilniku (2 °C - 8 °C).

Ne zamrzujte.

Pred odmerjanjem zdravila se mora viala ogreti na sobno temperaturo (ki naj ne presega 25 °C). Viala lahko v škatli ostane na sobni temperaturi do 6 ur; ne dajajte je nazaj v hladilnik. Če vialo ne uporabite v 6 urah jo je treba zavreči (glejte poglavje 6.3).

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

viala iz stekla tipa I

Pakiranje za odmerek 600 mg

Eno pakiranje vključuje eno prozorno stekleno 4-mililitrsko vialo z zamaškom iz butilnega elastomera in aluminijasto tesnilno zaporko s plastičnim snemnim pokrovčkom, eno injekcijsko brizgo (z merilno skalo 0,2 ml), en adapter za vialo in eno iglo za injiciranje (23 G, dolžine 38,1 mm).

Pakiranje za odmerek 900 mg

Eno pakiranje vključuje eno prozorno stekleno 4-mililitrsko vialo z zamaškom iz butilnega elastomera in aluminijasto tesnilno zaporko s plastičnim snemnim pokrovčkom, eno injekcijsko brizgo (z merilno skalo 0,2 ml), en adapter za vialo in eno iglo za injiciranje (23 G, dolžine 38,1 mm).

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

Celotna navodila za uporabo in ravnanje z zdravilom REKAMBYS so navedena v Navodilu za uporabo (glejte Navodila za uporabo zdravila).

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30

B-2340 Beerse
Belgija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

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

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 17. december 2020

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu/>.

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca (proizvajalcev), odgovornega (odgovornih) za sproščanje serij

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgija

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

• Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora prvo PSUR za to zdravilo predložiti v 6 mesecih po pridobitvi dovoljenja za promet.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

• Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).
- **Obveznost izvedbe ukrepov po pridobitvi dovoljenja za promet**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora v določenem časovnem okviru izvesti naslednje ukrepe:

Opis	Do datuma
<p>Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel prospektivno kohortno študijo (študija COMBINE-2) za zbiranje podatkov o bolnikih, da bi ocenil klinično učinkovitost, adherenco, trajnost in prekinitve zdravljenja po uvedbi dolgotrajnega režima zdravljenja s kabotegravirjem in rilpivirinom. Študija bo spremljala tudi odpornost in odziv na poznejše protiretrovirusne režime pri bolnikih, ki so prešli z dolgotrajnega zdravljenja s kabotegravirjem in rilpivirinom na drug režim. Imetnik dovoljenja za promet bo predložil letne rezultate študije vsako leto in končne rezultate študije do septembra 2026.</p>	<p>september 2026</p>
<p>Imetnik dovoljenja za promet bo izvedel študijo petletne uporabe zdravila (Drug Utilisation Study - DUS). Cilj te opazovalne kohortne študije bo bolje razumeti populacijo bolnikov, ki prejemajo režime z dolgo delujočo injekcijo kabotegravirja in/ali dolgo delujočo injekcijo rilpivirina v vsakdanji klinični praksi. Študija bo ocenila vzorce uporabe, adherenco in klinično učinkovitost teh režimov v obdobju trženja ter spremljala rezistenco pri viroloških neuspehih (za katere bodo na voljo podatki o testiranju rezistence). Imetnik dovoljenja za promet bo predložil letne rezultate študije vsako leto in končne rezultate do septembra 2026.</p>	<p>september 2026</p>

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ZUNANJA ŠKATLA – 600 mg****1. IME ZDRAVILA**

REKAMBYS 600 mg suspenzija s podaljšanim sproščanjem za injiciranje
rilpivirin

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena viala vsebuje 600 mg rilpivirina.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: poloksamer 338, citronska kislina monohidrat, glukoza monohidrat, natrijev dihidrogenfosfat monohidrat, natrijev hidroksid za uravnavanje pH in zagotavljanje izotoničnosti, voda za injekcije

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

suspenzija s podaljšanim sproščanjem za injiciranje

Vsebina:

1 viala

1 adapter za vialo

1 injekcijska brizga

1 injekcijska igla

2 ml

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

intramuskularna uporaba

Odprite tu.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi od 2 °C do 8 °C. Ne zamrzujte.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/20/1482/001

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAVEDENI NA KARTONSKI PODLAGI (V ŠKATLI) –
600 mg**

1. IME ZDRAVILA

REKAMBYS 600 mg suspenzija s podaljšanim sproščanjem za injiciranje
rilpivirin

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

2 ml

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

intramuskularna uporaba

Pred pripravljanjem zdravila REKAMBYS preberite Navodila za dajanje zdravila.

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH
ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/20/1482/001

13. ŠTEVILKA SERIJE

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

VIALA – 600 mg

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

REKAMBYS 600 mg
rilpivirin
i.m.

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

2 ml

6. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ZUNANJA ŠKATLA – 900 mg****1. IME ZDRAVILA**

REKAMBYS 900 mg suspenzija s podaljšanim sproščanjem za injiciranje
rilpivirin

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena viala vsebuje 900 mg rilpivirina.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: poloksamer 338, citronska kislina monohidrat, glukoza monohidrat, natrijev dihidrogenfosfat monohidrat, natrijev hidroksid za uravnavanje pH in zagotavljanje izotoničnosti, voda za injekcije

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

suspenzija s podaljšanim sproščanjem za injiciranje

Vsebina:

1 viala

1 adapter za vialo

1 injekcijska brizga

1 injekcijska igla

3 ml

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

intramuskularna uporaba

Odprite tu.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi od 2 °C do 8 °C. Ne zamrzujte.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/20/1482/002

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAVEDENI NA KARTONSKI PODLAGI (V ŠKATLI) –
900 mg**

1. IME ZDRAVILA

REKAMBYS 900 mg suspenzija s podaljšanim sproščanjem za injiciranje
rilpivirin

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

3 ml

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

intramuskularna uporaba

Pred pripravljanjem zdravila REKAMBYS preberite Navodila za dajanje zdravila.

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH
ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/20/1482/002

13. ŠTEVILKA SERIJE

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

VIALA – 900 mg

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

REKAMBYS 900 mg
rilpivirin
i.m.

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

3 ml

6. DRUGI PODATKI

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo
REKAMBYS 600 mg suspenzija s podaljšanim sproščanjem za injiciranje
rilpivirin

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Tudi sami lahko k temu prispevate tako, da poročate o katerem koli neželenem učinku zdravila, ki bi se utegnili pojaviti pri vas. Glejte na koncu poglavja 4, kako poročati o neželenih učinkih.

Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo REKAMBYS in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo REKAMBYS
3. Kako boste prejeli zdravilo REKAMBYS
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila REKAMBYS
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo REKAMBYS in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo REKAMBYS vsebuje učinkovino rilpivirin. Gre za zdravilo iz skupine zdravil, ki jih imenujemo nenukleozidni zaviralci reverzne transkriptaze (NNRTI - *non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors*) in jih uporabljamo za zdravljenje ljudi z okužbo z virusom humane imunske pomanjkljivosti tipa 1 (HIV-1 - *Human Immunodeficiency Virus*).

Zdravilo REKAMBYS deluje skupaj z drugimi zdravili proti virusu HIV tako, da zmanjša sposobnost virusa za izdelovanje novih kopij virusa. Injekcije zdravila REKAMBYS okužbe z virusom HIV ne pozdravijo, ampak pomagajo zmanjševati količino virusa HIV in ohranjajo zmanjšano koncentracijo virusa v telesu. Na ta način zadržujejo škodljivo delovanje na imunski sistem in razvoj okužb ter bolezni, povezanih z boleznijo AIDS (sindrom pridobljene imunske pomanjkljivosti, angl. *Acquired Immuno Deficiency Syndrome*).

Zdravilo REKAMBYS je treba vedno uporabljati v kombinaciji z injekcijami drugega zdravila proti virusu HIV z imenom kabotegravir. Obe zdravili skupaj uporabljamo pri odraslih, ki so stari 18 let ali več in pri katerih je okužba z virusom HIV-1 že pod nadzorom.

2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo REKAMBYS

Ne uporabljajte zdravila REKAMBYS, če ste alergični na rilpivirin ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).

Zdravila REKAMBYS ne smete uporabljati, če prejimate katero od naslednjih zdravil, ker to lahko vpliva na delovanje zdravila REKAMBYS ali drugega zdravila:

- karbamazepin, okskarbazepin, fenobarbital, fenitoin (zdravila, za zdravljenje epilepsije in preprečevanje napadov krčev),

- rifabutin, rifampicin, rifapentin (zdravila za zdravljenje nekaterih bakterijskih okužb, kot je tuberkuloza),
- deksametazon (kortikosteroid, ki ga uporabljamo pri raznih stanjih, kot so vnetja in alergijske reakcije), pri zdravljenju z uživanjem zdravila skozi usta ali z injekcijami,
- zdravila ki vsebujejo šentjanževko (*Hypericum perforatum*, zdravilo rastlinskega izvora, ki se ga uporablja pri depresiji).

Če jemljete katero od navedenih zdravil, se z zdravnikom pogovorite o možnosti zamenjave za druga zdravila.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom uporabe zdravila REKAMBYS se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Zdravilo REKAMBYS okužbe z virusom HIV ne pozdravi. Zdravilo je del zdravljenja, s katerim se zmanjšuje količino virusa v krvi.

Zdravniku povejte za svoje posebnosti oziroma težave

Preglejte spodaj navedene točke in obvestite svojega zdravnika, če katerakoli velja za vas.

- Priti morate na vse načrtovane obiske za prejem injekcije in nobenega od njih ne smete izpustiti, ker je to zelo pomembno za uspeh zdravljenja. Če ne morete priti na obisk, ko ste naročeni, čimprej obvestite zdravnika.
- Zdravniku povejte, če ste imeli kadarkoli **težave z jetri**, med drugim hepatitis B ali hepatitis C ali **težave z ledvicami**. Zdravnik bo morda ocenil, kako dobro delujejo vaša jetra oziroma ledvice, in se glede na to odločil, ali smete uporabljati zdravilo REKAMBYS ali ne. Za znake okvare jeter glejte poglavje 4 tega Navodila za uporabo pod naslovom "Občasni neželeni učinki".
- Takoj obvestite zdravnika, če opazite kakršnekoli **simptome okužbe** (na primer zvišano telesno temperaturo, mraženje, potenje). Pri nekaterih bolnikih z okužbo z virusom HIV se lahko kmalu po začetku zdravljenja okužbe z virusom HIV pojavi vnetje v povezavi s prejšnjimi okužbami. Domnevajo, da do tovrstnih simptomov pride zaradi izboljšanja imunskega odziva telesa, ki telesu omogoča, da se spopade z okužbami, ki so bile prisotne že prej, a niso povzročale očitnih simptomov.
- Zdravnika morate obvestiti takoj tudi v primeru, da opazite simptome, kot so mišična oslabelost, oslabelost, ki se najprej pojavi v dlaneh in stopalih in nato širi proti trupu, palpitanje, tremor ali hiperaktivnost. Do tega pride zato, ker se lahko po začetku jemanja zdravil za zdravljenje okužbe z virusom HIV pojavijo tudi avtoimunske bolezni (stanje, pri katerem imunski sistem zmotno napade zdravo telesno tkivo). Avtoimunske bolezni se lahko pojavijo več mesecev po začetku zdravljenja.
- Zdravniku povejte, če jemljete katero od zdravil, za katere ste slišali, da lahko povzročajo življenjsko nevarne motnje srčnega ritma (*torsade de pointes*).

Reakcije po injiciranju

Pri nekaterih ljudeh je v nekaj minutah po prejemu injekcije rilpivirina prišlo do pojava simptomov reakcije po injiciranju. Ti simptomi so večinoma izzveneli v nekaj minutah po injiciranju. Simptomi reakcije po injiciranju lahko vključujejo: oteženo dihanje, trebušne krče, izpuščaj, potenje, odrevenelost v ustih, občutek tesnobe oziroma anksioznost, občutek toplote, občutek omotičnosti oziroma občutek, da boste izgubili zavest, spremembe krvnega tlaka in bolečino (na primer v hrbtu in prsih). Če po prejemu injekcije opazite te simptome, povejte zdravstvenemu osebju.

Redni obiski pri zdravniku so pomembni

Pomembno je, da **prihajate k zdravniku na preglede, ko ste naročeni**, da prejmete zdravilo REKAMBYS in da lahko zdravnik nadzoruje potek okužbe z virusom HIV ter prepreči poslabšanje bolezni. Ne izpustite nobenega od teh obiskov, saj je to zelo pomembno za uspeh zdravljenja. Če ne morete priti na obisk, ko ste naročeni, čimprej obvestite zdravnika. Če razmišljate o prekinitvi zdravljenja, se pogovorite z zdravnikom. Če zamujate z injekcijo zdravila REKAMBYS ali ste prenehali prejemati zdravilo REKAMBYS, morate jemati druga zdravila za zdravljenje okužbe z

virusom HIV in za zmanjševanje tveganja, da bi virus postal rezistenten (odporen na zdravilo), saj nizka koncentracija zdravila v telesu ne zadošča za zdravljenje okužbe z virusom HIV.

Otroci

Zdravilo REKAMBYS ni namenjeno uporabi pri otrocih in mladostnikih, ki so stari manj kot 18 let, ker uporaba pri teh bolnikih ni bila proučena.

Druga zdravila in zdravilo REKAMBYS

Obvestite zdravstveno osebje, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo. Nekatera zdravila lahko vplivajo na koncentracijo zdravila REKAMBYS v krvi, če jih jemljete v času, ko se zdravite z zdravilom REKAMBYS, pa tudi zdravilo REKAMBYS lahko vpliva na delovanje drugih zdravil.

Zdravila REKAMBYS se ne sme dajati skupaj z nekaterimi drugimi zdravili (glejte 'Ne uporabljajte zdravila REKAMBYS' v poglavju 2).

Delovanje zdravila REKAMBYS ali drugih zdravil se lahko spremeni, če uporabljate zdravilo REKAMBYS skupaj s katerim od naslednjih zdravil:

- klaritromicin ali eritromicin (to sta antibiotika),
- metadon (ki ga uporabljamo v primeru odtegnitvenega sindroma in odvisnosti od narkotikov).

Če jemljete kaj od zgoraj naštetega, se posvetujte z zdravnikom o drugih možnostih.

Nosečnost in dojenje

Če ste noseči ali načrtujete zanositev, takoj povejte zdravniku. Zdravnik bo pretehtal korist in tveganje za vas in vašega otroka, če bi uporabljali zdravilo REKAMBYS v času nosečnosti. Če želite imeti otroka oziroma načrtujete nosečnost, se pred tem pogovorite s svojim zdravnikom, saj rilpivirin lahko ostane v telesu tudi do 4 leta po prejemu zadnje injekcije zdravila REKAMBYS.

Dojenje ni priporočljivo pri ženskah, ki so okužene z virusom HIV, ker se lahko okužba z virusom HIV z materinim mlekom prenese na dojenčka.

Če dojite ali razmišljate o tem, da bi dojili, se glede tega čim prej pogovorite z zdravnikom.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Med zdravljenjem z zdravilom REKAMBYS so nekateri bolniki utrujeni, omotični ali zaspani. Če imate katerega od teh neželenih učinkov, ne upravljajte vozil ali strojev.

Pomembne informacije o nekaterih sestavinah zdravila REKAMBYS

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol natrija (23 mg) na 2 ml injekcije, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

3. Kako boste prejeli zdravilo REKAMBYS

Zdravilo REKAMBYS vam bosta dala medicinska sestra ali zdravnik z injekcijo v mišico na zadnjici (*z intramuskularno ali i.m. injekcijo*).

Injekcijo boste prejeli **bodisi enkrat na mesec ali enkrat na 2 meseca**, skupaj z injekcijo drugega zdravila z imenom kabotegravir. Zdravnik vam bo povedal, kako pogosto vam bodo dajali zdravilo.

Ko boste začeli zdravljenje z zdravilom REKAMBYS, se boste z zdravnikom morda odločili za zdravljenje z eno 25-miligramsko tableto rilpivirina pri obroku in eno 30-miligramsko tableto kabotegravirja, kar boste jemali vsak dan, preden prejmete prvo injekcijo zdravila REKAMBYS. To imenujemo **uvodno obdobje**: na osnovi jemanja tablet v obdobju pred prejemanjem injekcij zdravila REKAMBYS in kabotegravirja bo zdravnik lahko preveril, kako vam ta zdravila ustrezajo.

Druga možnost pa je, da se z zdravnikom odločita, da zdravljenje začnete neposredno z injkcijami zdravila REKAMBYS.

Če boste prejeli zdravilo REKAMBYS enkrat na mesec, bo vaše zdravljenje potekalo takole:

Zdravilo	Kdaj	
	prva injekcija	od druge injekcije dalje enkrat na mesec
rilpivirin	ena injekcija 900 mg	600 mg z injkcijo enkrat na mesec
kabotegravir	ena injekcija 600 mg	400 mg z injkcijo enkrat na mesec

Če boste prejeli zdravilo REKAMBYS enkrat na 2 meseca, bo vaše zdravljenje potekalo takole:

Zdravilo	Kdaj	
	prva in druga injekcija s časovnim razmikom enega meseca	od tretje injekcije dalje enkrat na dva meseca
rilpivirin	ena injekcija 900 mg	900 mg z injkcijo enkrat na 2 meseca
kabotegravir	ena injekcija 600 mg	600 mg z injkcijo enkrat na 2 meseca

Če ste izpustili injkcijo zdravila REKAMBYS

Pomembno je, da redno prihajate na obiske k zdravniku, ko ste naročeni za prejem injkcije. Če tak obisk izpustite, takoj pokličite zdravnika in se dogovorite za nov datum.

Obvestite zdravnika, če menite, da ne boste mogli prejeti injkcije zdravila REKAMBYS po običajnem razporedu. Zdravnik vam bo morda naročil, da namesto injkcije jemljete tablete, dokler ne boste spet mogli prejeti injkcije zdravila REKAMBYS.

Če ste prejeli večji odmerek zdravila REKAMBYS, kot bi smeli

To zdravilo vam bosta dajala zdravnik ali medicinska sestra, zato ni verjetno, da bi ga prejeli preveč. Če vas glede tega karkoli skrbi, povejte zdravniku ali medicinski sestri.

Ne prenehajte z uporabo zdravila REKAMBYS, ne da bi se posvetovali z zdravnikom.

Zdravilo REKAMBYS uporabljajte tako dolgo, kot vam priporoča zdravnik. Ne prenehajte z zdravljenjem, če vam tega ni naročil zdravnik.

Rilpivirin (učinkovina v zdravilu REKAMBYS) lahko v nizki koncentraciji ostane v telesu tudi do 4 leta po prekinitvi zdravljenja. Vendar nizka koncentracija rilpivirina, ki ostane v telesu po prejemu zadnje injkcije zdravila REKAMBYS, ne zadošča za delovanje proti virusu, ki zato lahko postane rezistenten (odporen na zdravilo). Za obvladovanje okužbe z virusom HIV in za preprečevanje razvoja rezistence pri virusu morate z drugim režimom zdravljenja okužbe z virusom HIV začeti do takrat, ko bi sicer prejeli naslednjo injkcijo zdravila REKAMBYS po razporedu.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

V nadaljevanju so naštetih neželeni učinki, o katerih so poročali pri uporabi zdravila REKAMBYS skupaj z injkcijami kabotegravirja.

Zelo pogosti neželeni učinki (pojavi se pri najmanj 1 od 10 bolnikov)

- glavobol
- reakcije na mestu injciranja - te reakcije so večinoma blago do zmerno izražene in so sčasoma vedno manj pogoste. Med simptomi teh reakcij so lahko:
 - zelo pogosti: bolečina in neprijeten občutek, zatrdlina ali vozliček
 - pogosti: rdečina, srbenje, oteklina, občutek toplote ali podplutba (ki lahko vključuje spremembo barve ali nabiranje krvi pod kožo)

- občasni: odrevenelost, manjša krvavitev, absces (ognojek, nabiranje gnoja) ali celulitis (vnetje kože in podkožja; koža je vroča, otekla in rdeča).
- občutek vročine/vročičnost (zvišana telesna temperatura), ki se lahko pojavi v enem tednu po injiciranju zdravila.

Pogosti neželeni učinki (pojavi se pri manj kot 1 od 10 bolnikov)

- depresija
- tesnoba
- nenormalne sanje
- težave s spanjem (nespečnost)
- omotičnost
- občutek slabosti (*navzea*)
- bruhanje
- bolečine v trebuhu (*abdominalne bolečine*)
- vetrovi (*flatulenca*)
- driska (*diareja*)
- izpuščaji
- bolečine v mišicah (*mialgija*)
- utrujenost (izčrpanost)
- občutek šibkosti (*astenija*)
- splošno slabo počutje
- povečanje telesne mase

Občasni neželeni učinki (pojavi se pri manj kot 1 od 100 bolnikov)

- huda zaspanost (*somnolenca*)
- omotičnost med injiciranjem ali po njem, lahko se konča z izgubo zavesti
- okvara jeter (med znaki so lahko rumeno obarvanje kože in beločnic, izguba apetita, srbenje, občutljivost trebuha na pritisk, svetlo obarvano blato in neobičajno temen urin)
- spremembe vrednosti jetrnih testov (zvišane vrednosti *aminotransferaz*)
- zvišana koncentracija *bilirubina* (snovi, ki nastaja v jetrih) v krvi

Drugi neželeni učinki

- huda bolečina v trebuhu zaradi vnetja trebušne slinavke (*pankreatitis*)

Naslednji neželeni učinki, ki se pojavljajo pri jemanju tablet z rilpivirinom, se lahko pojavijo tudi pri prejemanju injekcij zdravila REKAMBYS:

Zelo pogosti neželeni učinki (pojavi se pri najmanj 1 od 10 bolnikov)

- povečana koncentracija holesterola in/ali pankreasne amilaze v krvi

Pogosti neželeni učinki (pojavi se pri manj kot 1 od 10 bolnikov)

- zmanjšan apetit
- motnje spanja
- depresivno razpoloženje
- neprijeten občutek v trebuhu
- suha usta
- majhno število belih krvnih celic in/ali krvnih ploščic, zmanjšana koncentracija hemoglobina v krvi, povečana koncentracija trigliceridov in/ali lipaz v krvi

Občasni neželeni učinki (pojavi se pri manj kot 1 od 100 bolnikov)

- znaki ali simptomi vnetja ali okužbe, na primer zvišana telesna temperatura, mraženje, potenje (*sindrom imunske reaktivacije, za več podatkov glejte poglavje 2*)

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V. S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila REKAMBYS

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli poleg oznake EXP. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte v hladilniku (2 °C - 8 °C). Ne zamrzujte.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo REKAMBYS

- Učinkovina je rilpivirin. Ena 2-mililitrska viala vsebuje 600 mg rilpivirina.
- Druge sestavine zdravila so poloksamer 338, citronska kislina monohidrat, glukoza monohidrat, natrijev dihidrogenfosfat monohidrat, natrijev hidroksid za uravnavanje pH in zagotavljanje izotoničnosti, voda za injekcije.
- To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol natrija (23 mg) na 2 ml injekcije, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

Izgled zdravila REKAMBYS in vsebina pakiranja

Suspenzija s podaljšanim sproščanjem za injiciranje. Zdravilo REKAMBYS je na voljo v stekleni viali. Pakiranje vsebuje še 1 injekcijsko brizgo, 1 adapter za vialo in 1 injekcijsko iglo.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

Proizvajalec

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgija

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

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

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

AM MANGION LTD.
Tel: +356 2397 6000

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Italia

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

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ
Τηλ: +357 22 207 700

Latvija

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne {MM/LLLL}.

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu/>.

Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju in jih je treba prebrati in upoštevati v kontekstu s celotnimi informacijami za predpisovanje (Povzetkom glavnih značilnosti zdravila).

Navodilo za dajanje 2-mililitrske injekcije zdravila REKAMBYS:

Povzetek

Za celoten odmerek je treba dati dve injekciji:

2 ml kabotegravirja in 2 ml rilpivirina.

Kabotegravir in rilpivirin sta na voljo v obliki suspenzij, ki jih ni treba dodatno redčiti ali rekonstituirati.

Postopek za pripravo obeh zdravil je enak.

Kabotegravir in rilpivirin sta namenjena samo za intramuskularno odmerjanje. Obe injekciji je treba aplicirati v glutealni predel. Vrstni red apliciranja pri tem ni pomemben.

Opomba: Injekciji je priporočljivo aplicirati ventroglutealno.

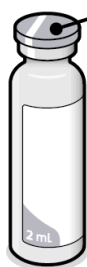


Informacije o shranjevanju

• Shranjujte v hladilniku pri temperaturi od 2 °C do 8 °C.

Ne zamrzujte.

Viala z rilpivirinom

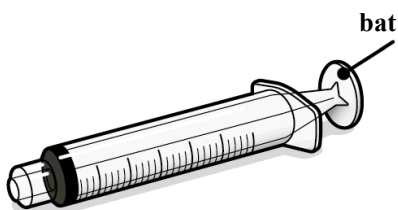


pokrovček viala
(gumijast zamašek pod pokrovčkom)

Adapter za vialo



Injekcijska brizga



Injekcijska igla



Kaj vsebuje pakiranje

- 1 viala z rilpivirinom
- 1 adapter za vialo
- 1 injekcijska brizga
- 1 injekcijska igla (23 G, dolžine 38,1mm)

Upoštevajte telesno zgradbo bolnika in po strokovni presoji izberite injekcijsko iglo primerne dolžine.

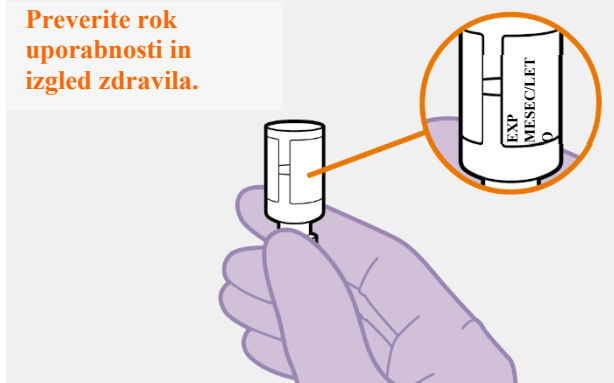
Kaj boste še potrebovali

- nesterilne rokavice
 - 2 alkoholna zloženca
 - 2 zloženca iz gaze
 - ustrezen vsebnik za ostre predmete
 - 1 pakiranje kabotegravirja 2 ml
- Poskrbite, da boste imeli pakiranje kabotegravirja pri roki, preden začnete.

Priprava zdravila

1. Preglejte vialo

Preverite rok uporabnosti in izgled zdravila.



- Prepričajte se, da zdravilu ni potekel rok uporabnosti.
- Takoj preglejte vialo. Če v njej opazite tujke, zdravila ne smete uporabiti.

Zdravila ne uporabite, če mu je potekel rok uporabnosti.

2. Počakajte 15 minut



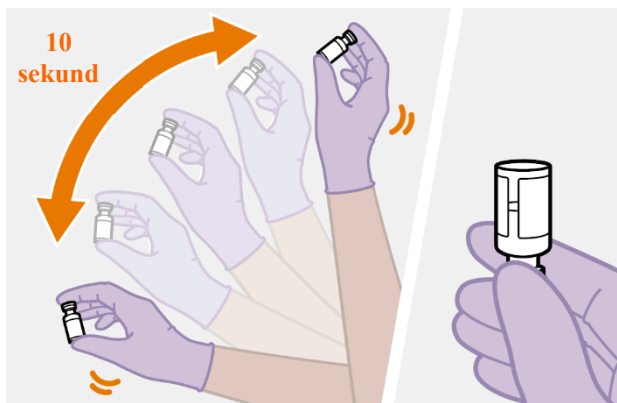
Počakajte 15 minut.



- Preden boste pripravljene na injiciranje, počakajte najmanj 15 minut, da se zdravilo ogreje na sobno temperaturo.

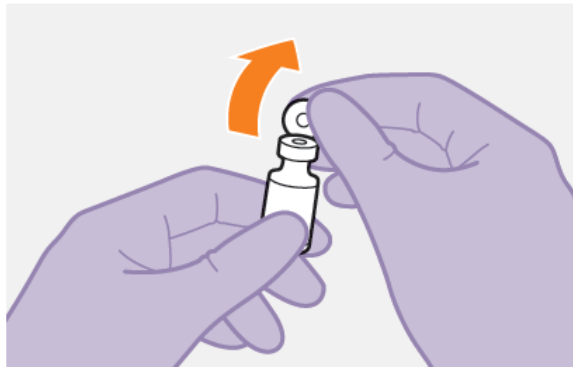
3. Močno stresajte

10 sekund



- Trdno držite vialo in jo močno stresajte celih 10 sekund, kot je prikazano na sliki.
- Vialo obrnite in preverite, ali je prišlo do resuspenzije. Suspenzija mora biti na izgled enotna. Če suspenzija ni enotna, ponovno prestresite vialo.
- Če opazite majhne zračne mehurčke, je to povsem normalno.

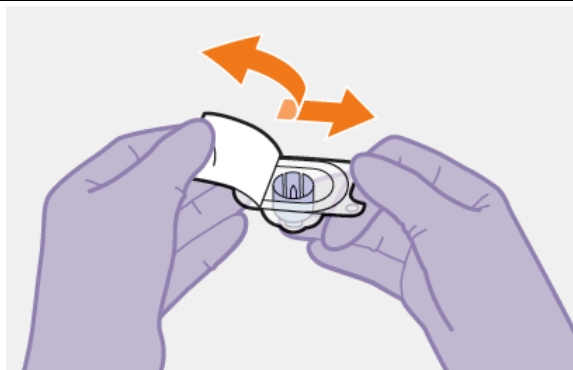
4. Snemite pokrovček viale



- Z viale snemite pokrovček.
- Z alkoholnim zložencem obrišete gumijasti zamašek.

Po tem, ko gumijast zamašek obrišete, se ga **ne smete** z ničemer več dotakniti.

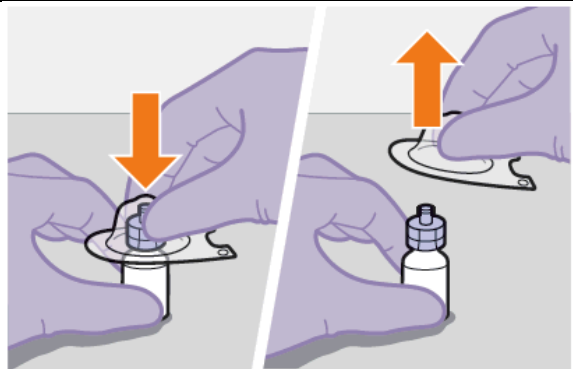
5. Odprite ovojnino adapterja za vialo



- Z ovojnine adapterja za vialo potegnite papirnato prekrivno folijo.

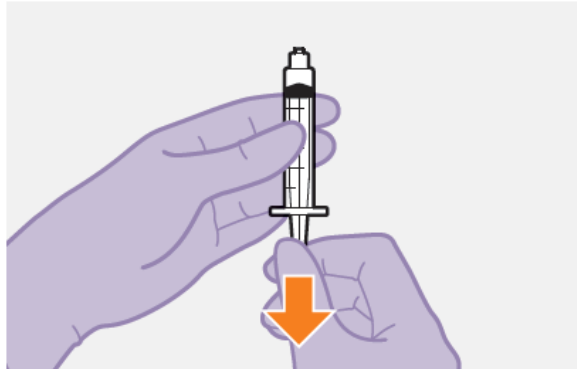
Opomba: Za uporabo v naslednjem koraku pustite adapter v ovojnini.

6. Namestite adapter za vialo



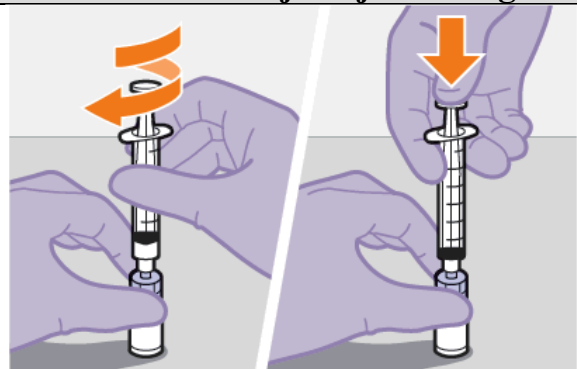
- Adapter za vialo primite skupaj z ovojnino in ga pritisnite naravnost navzdol na vialo, kot je prikazano. Adapter za vialo se mora trdno usesti na vialo.
- Ko boste pripravljeni, s potegom navzgor snemite ovojnino z adapterja, kot je prikazano.

7. Pripravite injekcijsko brizgo



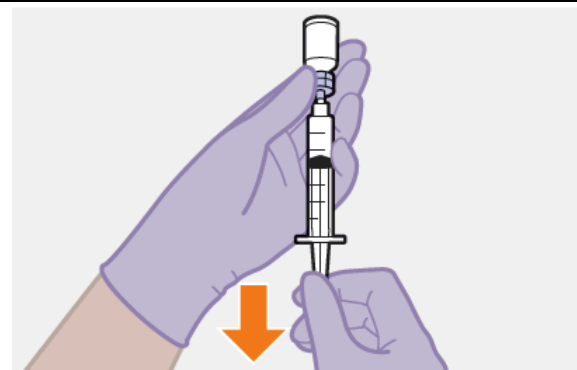
- Injekcijsko brizgo vzemite iz ovojnine.
- V injekcijsko brizgo potegnite 1 ml zraka. To vam bo kasneje olajšalo aspiriranje tekočine.

8. Namestite injekcijsko brizgo



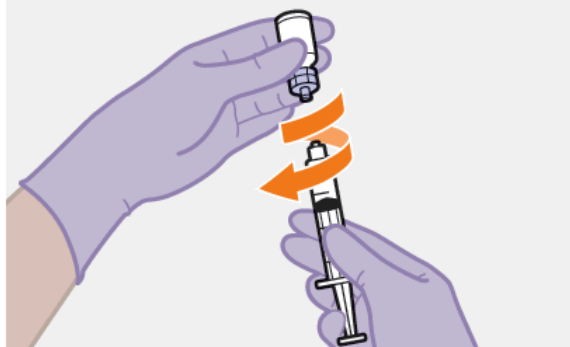
- Trdno primite adapter in vialo, kot je prikazano.
- Injekcijsko brizgo trdno privijte na adapter za vialo.
- Bat potisnite navzdol do konca, tako da boste v vialo iztisnili ves zrak iz injekcijske brizge.

9. Počasi aspirirajte odmerek



- Injekcijsko brizgo in vialo obrnite na glavo in v injekcijsko brizgo počasi aspirirajte toliko tekočine, kolikor gre. V viali je lahko več tekočine, kot jo potrebujete za odmerek.

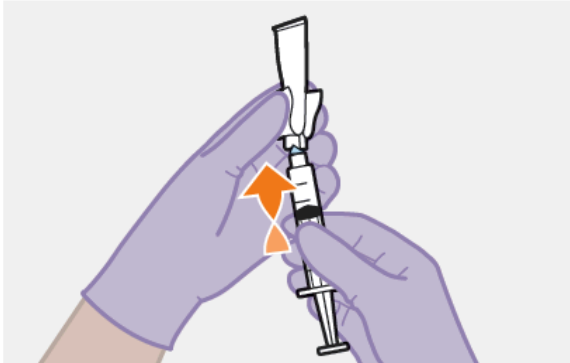
10. Odvijte injekcijsko brizgo



- Injekcijsko brizgo odvijte z adapterja za vialo in pri tem držite adapter za vialo, kot je prikazano.

Opomba: Injekcijsko brizgo držite v pokončnem položaju, da ne bi prišlo do iztekanja tekočine. Oglejte si suspenzijo: biti mora enotna in mlečno bele barve.

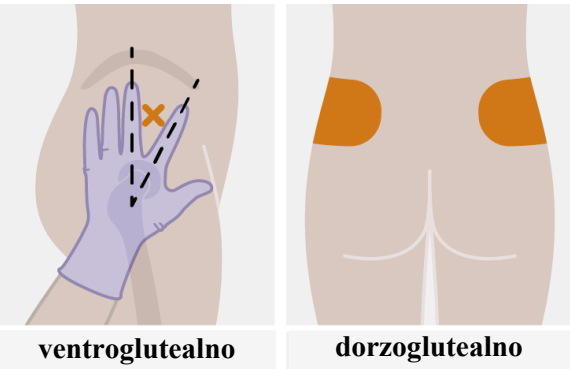
11. Namestite iglo



- Z igle potegnite del ovojnine, tako da odkrijete nastavek igle.
- Injekcijsko brizgo držite v pokončnem položaju in jo trdno privijte na iglo.
- Z igle odstranite ovojnino.

Injiciranje

12. Pripravite mesto injiciranja

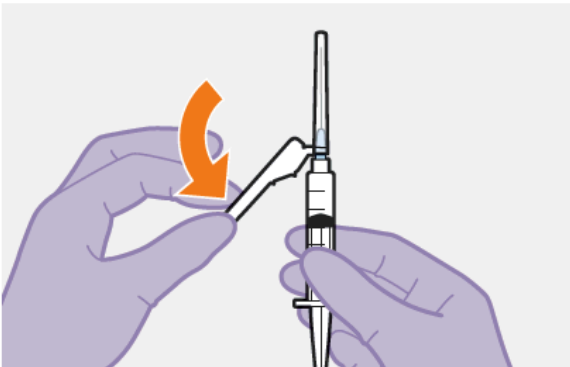


Injicije je treba aplicirati v glutealni predel. Izbirate lahko med naslednjimi področji:

- ventroglutealno (priporočljivo),
- dorzoglutealno (zgornji zunanji kvadrant).

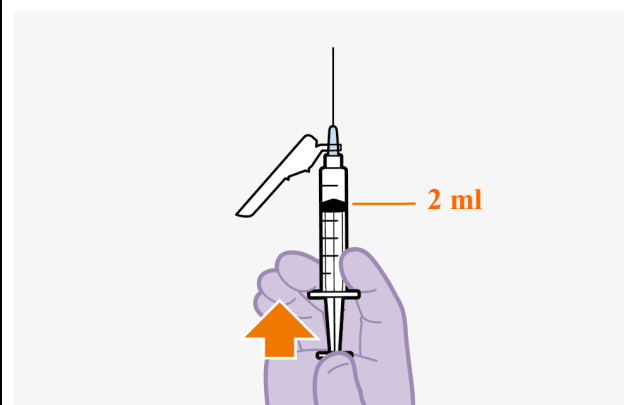
Opomba: Samo za glutealno intramuskularno injiciranje. Zdravila **ne** injicirajte intravensko.

13. Snemite pokrovček



- Varnostni ščitnik zapognite stran od igle.
- Z igle potegnite pokrovček.

14. Odstranite odvečno tekočino



- Injekcijsko brizgo držite tako, da je igla obrnjena navzgor. Bat potisnite do oznake za 2-mililitrski odmerek in na ta način iz injekcijske brizge odstranite odvečno tekočino in morebitne zračne mehurčke.

Opomba: Mesto injiciranja očistite z alkoholnim zložencem in pustite, da se posuši na zraku, preden nadaljujete.

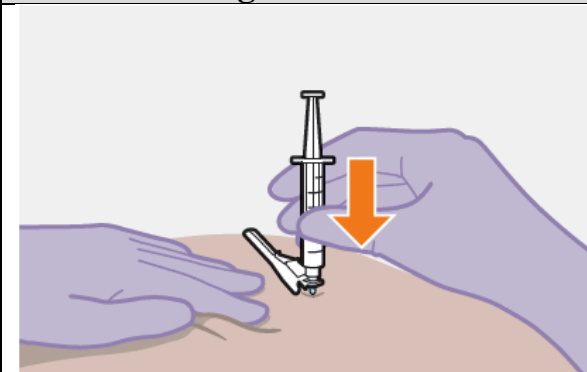
15. Raztegnite kožo



Da bi kar najbolj zmanjšali iztekanje zdravila iz mesta injiciranja, uporabite Z (*cik-cak*) tehniko injiciranja.

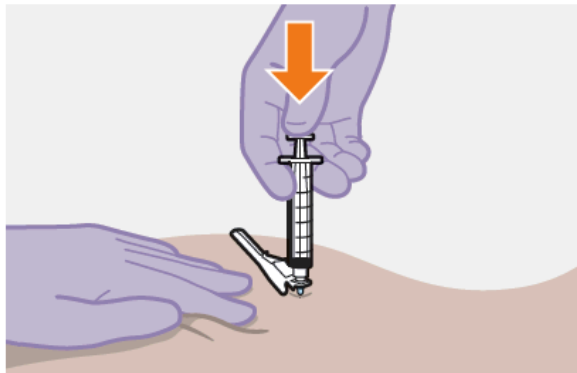
- Kožo na mestu injiciranja čvrsto povlecite za približno 2,5 cm stran od predvidenega mesta vboda.
- Kožo v času injiciranja zadržite v tem položaju.

16. Vbodite iglo



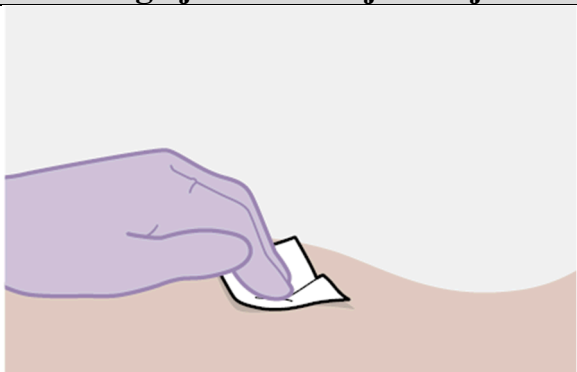
- Iglo vbodite do konca oziroma dovolj globoko, da doseže mišico.

17. Injicirajte odmerek



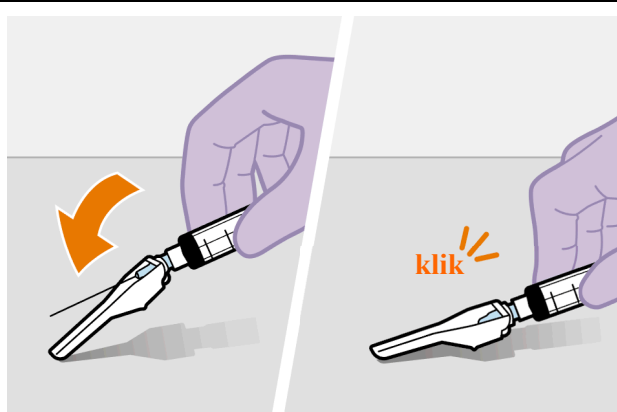
- Medtem ko držite kožo raztegnjeno, počasi potisnite bat navzdol do konca.
- Prepričajte se, da je injekcijska brizga prazna.
- Izvlecite iglo in takoj sprostite raztegnjeno kožo.

18. Preglejte mesto injiciranja



- Z gazo nekaj časa pritiskajte na mesto injiciranja.
 - Če pride do krvavitve, lahko uporabite manjši povoj.
- ▮ Tega področja **ne** masirajte.

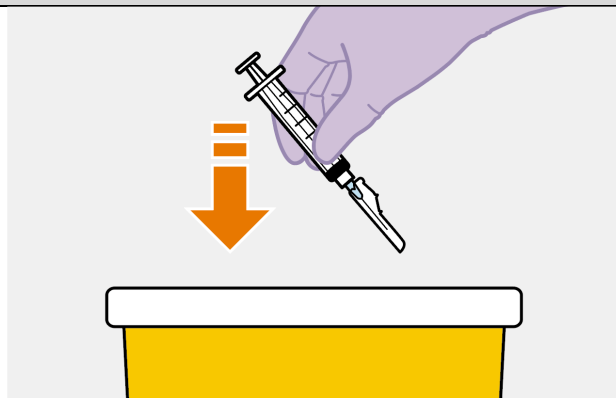
19. Zavarujte iglo



- Varnostni ščitnik zapognite čez iglo.
- Rahlo ga pritiskajte ob trdo površino, dokler se ne zaskoči v pravilen položaj.
- Ko se varnostni ščitnik zaskoči, zaslišite klik.

Po injiciranju

20. Vse varno zavrzite



- Uporabljene igle, injekcijske brizge, viala in adapterje za viala zavrzite v skladu z lokalnimi zdravstvenimi in varnostnimi predpisi.

Postopek ponovite z drugim zdravilom



**Vse korake ponovite
še z drugim
zdravilom.**

Če še niste injicirali obeh zdravil, pripravite kabotegravir in ga injicirajte po navodilih, ki so specifična za to zdravilo.

Vprašanja in odgovori

1. Kako dolgo lahko zdravilo pustimo izven hladilnika?

Zdravilo je najbolje injicirati takoj, ko doseže sobno temperaturo, vendar viala v škatli lahko pri sobni temperaturi (največ 25 °C) čaka tudi do 6 ur; ne smete je dati nazaj v hladilnik. Če viala ne uporabite v 6 urah, jo je treba zavreči.

2. Kako dolgo lahko zdravilo pustimo v injekcijski brizgi?

Zdravilo (ki je ogreto na sobno temperaturo) je najbolje injicirati čimprej po tem, ko ga aspiriramo v injekcijsko brizgo, vendar zdravilo lahko pred injiciranjem čaka v injekcijski brizgi tudi do 2 uri. Če zdravilo stoji v injekcijski brizgi več kot 2 uri, je treba zdravilo, injekcijsko brizgo in iglo zavreči.

3. Zakaj je treba v vialo injicirati nekaj zraka?

Injiciranje 1 ml zraka v vialo olajša aspiriranje odmerka v injekcijsko brizgo. Če v viali ni zraka, nam lahko nekaj tekočine steče nazaj v vialo, v injekcijski brizgi pa je ostane manj, kot smo predvideli.

4. Ali je pomembno, v kakšnem vrstnem redu injiciramo obe zdravili?

Ne, vrstni red ni pomemben.

5. Ali je varno, če vialo hitreje segrejemo na sobno temperaturo?

Najbolje je pustiti, da se viala ogreje na sobno temperaturo po naravni poti. Lahko pa segrevanje pospešite tako, da vialo ogrevate s toploto svojih dlani, vendar morate paziti, da se viala ne segreje na temperaturo, ki presega 25 °C.

Drugih načinov segrevanja ne smete uporabljati.

6. Zakaj je za odmerjanje priporočen ventroglutealni pristop?

Ventroglutealni pristop, to je apliciranje zdravila v srednjo glutealno mišico - gluteus medius, je priporočen zato, ker omogoča injiciranje daleč od večjih živcev in krvnih žil. Sprejemljiv je tudi dorzoglutealni pristop, to je apliciranje zdravila v veliko glutealno mišico - gluteus maximus, če je ta pristop ljubši zdravstvenemu delavcu, ki aplicira zdravilo. Na druga mesta zdravila ne smete aplicirati.

Navodilo za uporabo
REKAMBYS 900 mg suspenzija s podaljšanim sproščanjem za injiciranje
rilpivirin

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Tudi sami lahko k temu prispevate tako, da poročate o katerem koli neželenem učinku zdravila, ki bi se utegnili pojaviti pri vas. Glejte na koncu poglavja 4, kako poročati o neželenih učinkih.

Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo REKAMBYS in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo REKAMBYS
3. Kako boste prejeli zdravilo REKAMBYS
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila REKAMBYS
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo REKAMBYS in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo REKAMBYS vsebuje učinkovino rilpivirin. Gre za zdravilo iz skupine zdravil, ki jih imenujemo nenukleozidni zaviralci reverzne transkriptaze (NNRTI - *non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors*) in jih uporabljamo za zdravljenje ljudi z okužbo z virusom humane imunske pomanjkljivosti tipa 1 (HIV-1 - *Human Immunodeficiency Virus*).

Zdravilo REKAMBYS deluje skupaj z drugimi zdravili proti virusu HIV tako, da zmanjša sposobnost virusa za izdelovanje novih kopij virusa. Injekcije zdravila REKAMBYS okužbe z virusom HIV ne pozdravijo, ampak pomagajo zmanjševati količino virusa HIV in ohranjajo zmanjšano koncentracijo virusa v telesu. Na ta način zadržujejo škodljivo delovanje na imunski sistem in razvoj okužb ter bolezni, povezanih z boleznijo AIDS (sindrom pridobljene imunske pomanjkljivosti, angl. *Acquired Immuno Deficiency Syndrome*).

Zdravilo REKAMBYS je treba vedno uporabljati v kombinaciji z injekcijami drugega zdravila proti virusu HIV z imenom kabotegravir. Obe zdravili skupaj uporabljamo pri odraslih, ki so stari 18 let ali več in pri katerih je okužba z virusom HIV-1 že pod nadzorom.

2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo REKAMBYS

Ne uporabljajte zdravila REKAMBYS, če ste alergični na rilpivirin ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).

Zdravila REKAMBYS ne smete uporabljati, če prejimate katero od naslednjih zdravil, ker to lahko vpliva na delovanje zdravila REKAMBYS ali drugega zdravila:

- karbamazepin, okskarbazepin, fenobarbital, fenitoin (zdravila, za zdravljenje epilepsije in preprečevanje napadov krčev),

- rifabutin, rifampicin, rifapentin (zdravila za zdravljenje nekaterih bakterijskih okužb, kot je tuberkuloza),
- deksametazon (kortikosteroid, ki ga uporabljamo pri raznih stanjih, kot so vnetja in alergijske reakcije), pri zdravljenju z uživanjem zdravila skozi usta ali z injekcijami,
- zdravila, ki vsebujejo šentjanževko (*Hypericum perforatum*, zdravilo rastlinskega izvora, ki se ga uporablja pri depresiji).

Če jemljete katero od navedenih zdravil, se z zdravnikom pogovorite o možnosti zamenjave za druga zdravila.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom uporabe zdravila REKAMBYS se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Zdravilo REKAMBYS okužbe z virusom HIV ne pozdravi. Zdravilo je del zdravljenja, s katerim se zmanjšuje količino virusa v krvi.

Zdravniku povejte za svoje posebnosti oziroma težave

Preglejte spodaj navedene točke in obvestite svojega zdravnika, če katerakoli velja za vas.

- Priti morate na vse načrtovane obiske za prejem injekcije in nobenega od njih ne smete izpustiti, ker je to zelo pomembno za uspeh zdravljenja. Če ne morete priti na obisk, ko ste naročeni, čimprej obvestite zdravnika.
- Zdravniku povejte, če ste imeli kadarkoli **težave z jetri**, med drugim hepatitis B ali hepatitis C ali **težave z ledvicami**. Zdravnik bo morda ocenil, kako dobro delujejo vaša jetra oziroma ledvice, in se glede na to odločil, ali smete uporabljati zdravilo REKAMBYS ali ne. Za znake okvare jeter glejte poglavje 4 tega Navodila za uporabo pod naslovom "Občasni neželeni učinki".
- Takoj obvestite zdravnika, če opazite kakršnekoli **simptome okužbe** (na primer zvišano telesno temperaturo, mraženje, potenje). Pri nekaterih bolnikih z okužbo z virusom HIV se lahko kmalu po začetku zdravljenja okužbe z virusom HIV pojavi vnetje v povezavi s prejšnjimi okužbami. Domnevajo, da do tovrstnih simptomov pride zaradi izboljšanja imunskega odziva telesa, ki telesu omogoča, da se spopade z okužbami, ki so bile prisotne že prej, a niso povzročale očitnih simptomov.
- Zdravnika morate obvestiti takoj tudi v primeru, da opazite simptome, kot so mišična oslabelost, oslabelost, ki se najprej pojavi v dlaneh in stopalih in nato širi proti trupu, palpitanje, tremor ali hiperaktivnost. Do tega pride zato, ker se lahko po začetku jemanja zdravil za zdravljenje okužbe z virusom HIV pojavijo tudi avtoimunske bolezni (stanje, pri katerem imunski sistem zmotno napade zdravo telesno tkivo). Avtoimunske bolezni se lahko pojavijo več mesecev po začetku zdravljenja.
- Zdravniku povejte, če jemljete katero od zdravil, za katere ste slišali, da lahko povzročajo življenjsko nevarne motnje srčnega ritma (*torsade de pointes*).

Reakcije po injiciranju

Pri nekaterih ljudeh je v nekaj minutah po prejemu injekcije rilpivirina prišlo do pojava simptomov reakcije po injiciranju. Ti simptomi so večinoma izzveneli v nekaj minutah po injiciranju. Simptomi reakcije po injiciranju lahko vključujejo: oteženo dihanje trebušne krče, izpuščaji, potenje, odrevenelost v ustih, občutek tesnobe oziroma anksioznost, občutek toplote, občutek omotičnosti oziroma občutek, da boste izgubili zavest, spremembe krvnega tlaka in bolečino (na primer v hrbtu in prsih). Če po prejemu injekcije opazite te simptome, povejte zdravstvenemu osebju.

Redni obiski pri zdravniku so pomembni

Pomembno je, da **prihajate k zdravniku na preglede, ko ste naročeni**, da prejmete zdravilo REKAMBYS in da lahko zdravnik nadzoruje potek okužbe z virusom HIV ter prepreči poslabšanje bolezni. Ne izpustite nobenega od teh obiskov, saj je to zelo pomembno za uspeh zdravljenja. Če ne morete priti na obisk, ko ste naročeni, čimprej obvestite zdravnika. Če razmišljate o prekinitvi zdravljenja, se pogovorite z zdravnikom. Če zamujate z injekcijo zdravila REKAMBYS ali ste prenehali jemati zdravilo REKAMBYS, morate jemati druga zdravila za zdravljenje okužbe z

virusom HIV in za zmanjševanje tveganja, da bi virus postal rezistenten (odporen na zdravilo), saj nizka koncentracija zdravila v telesu ne zadošča za zdravljenje okužbe z virusom HIV.

Otroci

Zdravilo REKAMBYS ni namenjeno uporabi pri otrocih in mladostnikih, ki so stari manj kot 18 let, ker uporaba pri teh bolnikih ni bila proučena.

Druga zdravila in zdravilo REKAMBYS

Obvestite zdravstveno osebje, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo. Nekatera zdravila lahko vplivajo na koncentracijo zdravila REKAMBYS v krvi, če jih jemljete v času, ko se zdravite z zdravilom REKAMBYS, pa tudi zdravilo REKAMBYS lahko vpliva na delovanje drugih zdravil.

Zdravila REKAMBYS se ne sme dajati skupaj z nekaterimi drugimi zdravili (glejte 'Ne uporabljajte zdravila REKAMBYS' v poglavju 2).

Delovanje zdravila REKAMBYS ali drugih zdravil se lahko spremeni, če uporabljate zdravilo REKAMBYS skupaj s katerim od naslednjih zdravil:

- klaritromicin ali eritromicin (to sta antibiotika),
- metadon (ki ga uporabljamo v primeru odtegnitvenega sindroma in odvisnosti od narkotikov).

Če jemljete kaj od zgoraj naštetega, se posvetujte z zdravnikom o drugih možnostih.

Nosečnost in dojenje

Če ste noseči ali načrtujete zanositev, takoj povejte zdravniku. Zdravnik bo pretehtal korist in tveganje za vas in vašega otroka, če bi uporabljali zdravilo REKAMBYS v času nosečnosti. Če želite imeti otroka oziroma načrtujete nosečnost, se pred tem pogovorite s svojim zdravnikom, saj rilpivirin lahko ostane v telesu tudi do 4 leta po prejemu zadnje injekcije zdravila REKAMBYS.

Dojenje ni priporočljivo pri ženskah, ki so okužene z virusom HIV, ker se lahko okužba z virusom HIV z materinim mlekom prenese na dojenčka.

Če dojite ali razmišljate o tem, da bi dojili, se glede tega čim prej pogovorite z zdravnikom.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Med zdravljenjem z zdravilom REKAMBYS so nekateri bolniki utrujeni, omotični ali zaspani. Če imate katerega od teh neželenih učinkov, ne upravljajte vozil ali strojev.

Pomembne informacije o nekaterih sestavinah zdravila REKAMBYS

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol natrija (23 mg) na 2 ml injekcije, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

3. Kako boste prejeli zdravilo REKAMBYS

Zdravilo REKAMBYS vam bosta dala medicinska sestra ali zdravnik z injekcijo v mišico na zadnjici (*z intramuskularno ali i.m. injekcijo*).

Injekcijo boste prejeli **bodisi enkrat na mesec ali enkrat na 2 meseca**, skupaj z injekcijo drugega zdravila z imenom kabotegravir. Zdravnik vam bo povedal, kako pogosto vam bodo dajali zdravilo.

Ko boste začeli zdravljenje z zdravilom REKAMBYS, se boste z zdravnikom morda odločili za zdravljenje z eno 25-miligramsko tableto rilpivirina pri obroku in eno 30-miligramsko tableto kabotegravirja, kar boste jemali vsak dan, preden prejmete prvo injekcijo zdravila REKAMBYS. To imenujemo **uvodno obdobje**: na osnovi jemanja tablet v obdobju pred prejemanjem injekcij zdravila REKAMBYS in kabotegravirja bo zdravnik lahko preveril, kako vam ta zdravila ustrezajo.

Druga možnost pa je, da se z zdravnikom odločita da zdravljenje začnete neposredno z injkcijami zdravila REKAMBYSS.

Če boste prejeli zdravilo REKAMBYSS enkrat na mesec, bo vaše zdravljenje potekalo takole:

Zdravilo	Kdaj	
	prva injekcija	od druge injekcije dalje enkrat na mesec
rilpivirin	ena injekcija 900 mg	600 mg z injekcijo enkrat na mesec
kabotegravir	ena injekcija 600 mg	400 mg z injekcijo enkrat na mesec

Če boste prejeli zdravilo REKAMBYSS enkrat na 2 meseca, bo vaše zdravljenje potekalo takole:

Zdravilo	Kdaj	
	prva in druga injekcija s časovnim razmikom enega meseca	od tretje injekcije dalje enkrat na dva meseca
rilpivirin	ena injekcija 900 mg	900 mg z injekcijo enkrat na 2 meseca
kabotegravir	ena injekcija 600 mg	600 mg z injekcijo enkrat na 2 meseca

Če ste izpustili injekcijo zdravila REKAMBYSS

Pomembno je, da redno prihajate na obiske k zdravniku, ko ste naročeni za prejem injekcije. Če tak obisk izpustite, takoj pokličite zdravnika in se dogovorite za nov datum.

Obvestite zdravnika, če menite, da ne boste mogli prejeti injekcije zdravila REKAMBYSS po običajnem razporedu. Zdravnik vam bo morda naročil, da namesto injekcije jemljete tablete, dokler ne boste spet mogli prejeti injekcije zdravila REKAMBYSS.

Če ste prejeli večji odmerek zdravila REKAMBYSS, kot bi smeli

To zdravilo vam bosta dajala zdravnik ali medicinska sestra, zato ni verjetno, da bi ga prejeli preveč. Če vas glede tega karkoli skrbi, povejte zdravniku ali medicinski sestri.

Ne prenehajte z uporabo zdravila REKAMBYSS, ne da bi se posvetovali z zdravnikom.

Zdravilo REKAMBYSS uporabljajte tako dolgo, kot vam priporoča zdravnik. Ne prenehajte z zdravljenjem, če vam tega ni naročil zdravnik.

Rilpivirin (učinkovina v zdravilu REKAMBYSS) lahko v nizki koncentraciji ostane v telesu tudi do 4 leta po prekinitvi zdravljenja. Vendar nizka koncentracija rilpivirina, ki ostane v telesu po prejemu zadnje injekcije zdravila REKAMBYSS, ne zadošča za delovanje proti virusu, ki zato lahko postane rezistenten (odporen na zdravilo). Za obvladovanje okužbe z virusom HIV in za preprečevanje razvoja rezistence pri virusu morate z drugim režimom zdravljenja okužbe z virusom HIV začeti do takrat, ko bi sicer prejeli naslednjo injekcijo zdravila REKAMBYSS po razporedu.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

V nadaljevanju so naštetih neželeni učinki, o katerih so poročali pri uporabi zdravila REKAMBYSS skupaj z injkcijami kabotegravirja.

Zelo pogosti neželeni učinki (pojavi se pri najmanj 1 od 10 bolnikov)

- glavobol
- reakcije na mestu injiciranja - te reakcije so večinoma blago do zmerno izražene in so sčasoma vedno manj pogoste. Med simptomi teh reakcij so lahko:
 - zelo pogosti: bolečina in neprijeten občutek, zatrdlina ali vozliček
 - pogosti: rdečina, srbenje, oteklina, občutek toplote ali podplutba (ki lahko vključuje spremembo barve ali nabiranje krvi pod kožo)

- občasni: odrevenelost, manjša krvavitev, absces (ognojek, nabiranje gnoja) ali celulitis (vnetje kože in podkožja; koža je vroča, otekla in rdeča).
- občutek vročine/vročičnost (zvišana telesna temperatura), ki se lahko pojavi v enem tednu po injiciranju zdravila.

Pogosti neželeni učinki (pojavi se pri manj kot 1 od 10 bolnikov)

- depresija
- tesnoba
- nenormalne sanje
- težave s spanjem (nespečnost)
- omotičnost
- občutek slabosti (*navzea*)
- bruhanje
- bolečine v trebuhu (*abdominalne bolečine*)
- vetrovi (*flatulenca*)
- driska (*diareja*)
- izpuščaj
- bolečine v mišicah (*mialgija*)
- utrujenost (izčrpanost)
- občutek šibkosti (*astenija*)
- splošno slabo počutje
- povečanje telesne mase

Občasni neželeni učinki (pojavi se pri manj kot 1 od 100 bolnikov)

- huda zaspanost (*somnolenca*)
- omotičnost med injiciranjem ali po njem, lahko se konča z izgubo zavesti
- okvara jeter (med znaki so lahko rumeno obarvanje kože in beločnic, izguba apetita, srbenje, občutljivost trebuha na pritisk, svetlo obarvano blato in neobičajno temen urin)
- spremembe vrednosti jetrnih testov (zvišane vrednosti *aminotransferaz*)
- zvišana koncentracija *bilirubina* (snovi, ki nastaja v jetrih) v krvi

Drugi neželeni učinki

- huda bolečina v trebuhu zaradi vnetja trebušne slinavke (*pankreatitis*)

Naslednji neželeni učinki, ki se pojavljajo pri jemanju tablet z rilpivirinom, se lahko pojavijo tudi pri prejemanju injekcij zdravila REKAMBYS:

Zelo pogosti neželeni učinki (pojavi se pri najmanj 1 od 10 bolnikov)

- povečana koncentracija holesterola in/ali pankreasne amilaze v krvi

Pogosti neželeni učinki (pojavi se pri manj kot 1 od 10 bolnikov)

- zmanjšan apetit
- motnje spanja
- depresivno razpoloženje
- neprijeten občutek v trebuhu
- suha usta
- majhno število belih krvnih celic in/ali krvnih ploščic, zmanjšana koncentracija hemoglobina v krvi, povečana koncentracija trigliceridov in/ali lipaz v krvi

Občasni neželeni učinki (pojavi se pri manj kot 1 od 100 bolnikov)

- znaki ali simptomi vnetja ali okužbe, na primer zvišana telesna temperatura, mraženje, potenje (*sindrom imunske reaktivacije, za več podatkov glejte poglavje 2*)

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V. S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila REKAMBYS

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli poleg oznake EXP. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte v hladilniku (2 °C - 8 °C). Ne zamrzujte.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo REKAMBYS

- Učinkovina je rilpivirin. Ena 3-mililitrska viala vsebuje 900 mg rilpivirina.
- Druge sestavine zdravila so poloksamer 338, citronska kislina monohidrat, glukoza monohidrat, natrijev dihidrogenfosfat monohidrat, natrijev hidroksid za uravnavanje pH in zagotavljanje izotoničnosti, voda za injekcije.
- To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol natrija (23 mg) na 2 ml injekcije, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

Izgled zdravila REKAMBYS in vsebina pakiranja

Suspenzija s podaljšanim sproščanjem za injiciranje. Zdravilo REKAMBYS je na voljo v stekleni viali. Pakiranje vsebuje še 1 injekcijsko brizgo, 1 adapter za vialo in 1 injekcijsko iglo.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

Proizvajalec

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgija

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

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

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

AM MANGION LTD.
Tel: +356 2397 6000

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Italia

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

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ
Τηλ: +357 22 207 700

Latvija

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne {MM/LLLL}.

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu/>.

Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju in jih je treba prebrati in upoštevati v kontekstu s celotnimi informacijami za predpisovanje (Povzetkom glavnih značilnosti zdravila).

Navodilo za dajanje 3-mililitrske injekcije zdravila REKAMBYS:

Povzetek

Za celoten odmerek je treba dati dve injekciji:

3 ml kabotegravirja in 3 ml rilpivirina.

Kabotegravir in rilpivirin sta na voljo v obliki suspenzij, ki jih ni treba dodatno redčiti ali rekonstituirati.

Postopek za pripravo obeh zdravil je enak.

Kabotegravir in rilpivirin sta namenjena samo za intramuskularno odmerjanje. Obe injekciji je treba aplicirati v glutealni predel. Vrstni red apliciranja pri tem ni pomemben.

Opomba: Injekciji je priporočljivo aplicirati ventroglutealno.

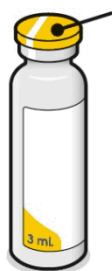


Informacije o shranjevanju

• Shranjujte v hladilniku pri temperaturi od 2 °C do 8 °C.

• Ne zamrzujte.

Viala z rilpivirinom

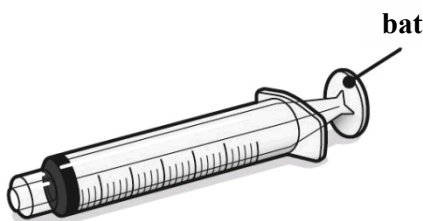


pokrovček viala
(gumijast zamašek pod pokrovčkom)

Adapter za vialo



Injekcijska brizga



Injekcijska igla



Kaj vsebuje pakiranje

- 1 viala z rilpivirinom
- 1 adapter za vialo
- 1 injekcijska brizga
- 1 injekcijska igla (23 G, dolžine 38,1 mm)

Upoštevajte telesno zgradbo bolnika in po strokovni presoji izberite injekcijsko iglo primerne dolžine.

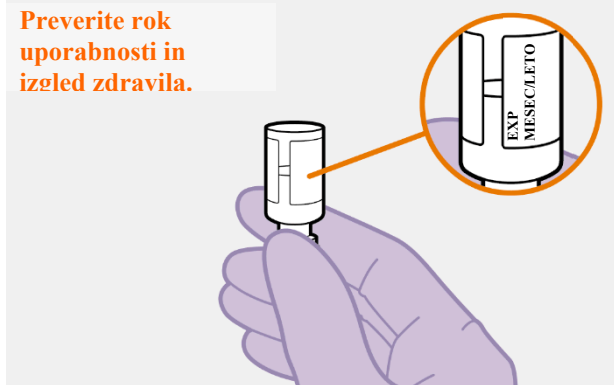
Kaj boste še potrebovali

- nesterilne rokavice
- 2 alkoholna zloženca
- 2 zloženca iz gize
- ustrezen vsebnik za ostre predmete
- 1 pakiranje kabotegravirja 3 ml
- Poskrbite, da boste imeli pakiranje kabotegravirja pri roki, preden začnete.

Priprava zdravila

1. Preglejte vialo

Preverite rok uporabnosti in izled zdravila.



- Prepričajte se, da zdravilu ni potekel rok uporabnosti.
- Takoj preglejte vialo. Če v njej opazite tujke, zdravila ne smete uporabiti.

Zdravila ne uporabite, če mu je potekel rok uporabnosti.

2. Počakajte 15 minut

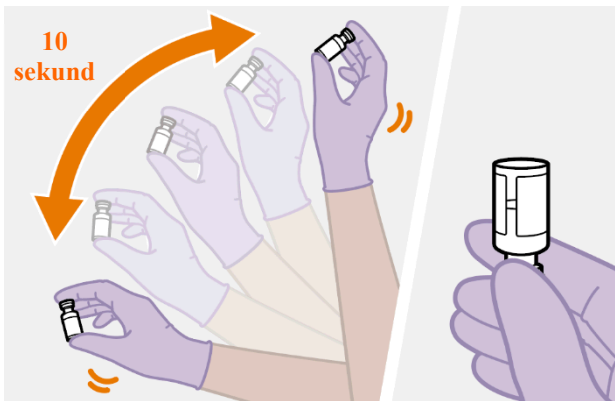
Počakajte 15 minut.



- Preden boste pripravljene na injiciranje, počakajte najmanj 15 minut, da se zdravilo ogreje na sobno temperaturo.

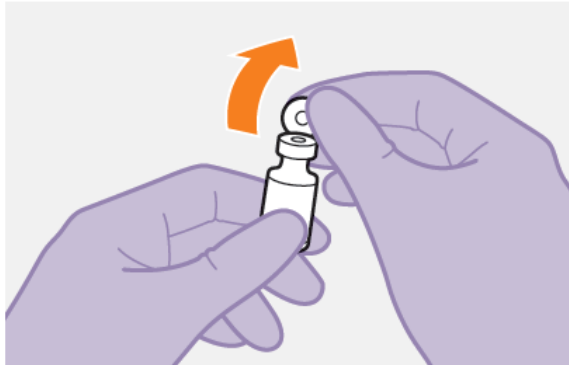
3. Močno stresajte

10 sekund



- Trdno držite vialo in jo močno stresajte celih 10 sekund, kot je prikazano na sliki.
- Vialo obrnite in preverite, ali je prišlo do resuspenzije. Suspenzija mora biti na izgled enotna. Če suspenzija ni enotna, ponovno prestresite vialo.
- Če opazite majhne zračne mehurčke, je to povsem normalno.

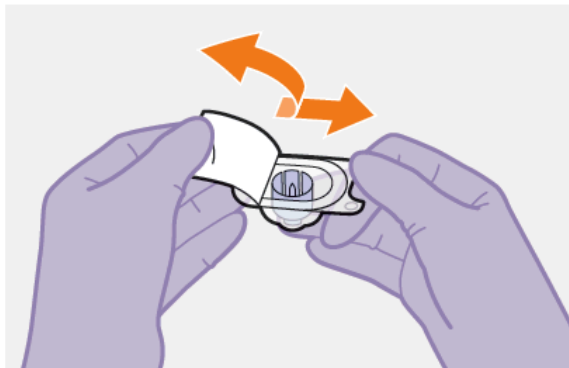
4. Snemite pokrovček viale



- Z viale snemite pokrovček.
- Z alkoholnim zložencem obrišite gumijasti zamašek.

Po tem, ko gumijast zamašek obrišete, se ga **ne smete** z ničemer več dotakniti.

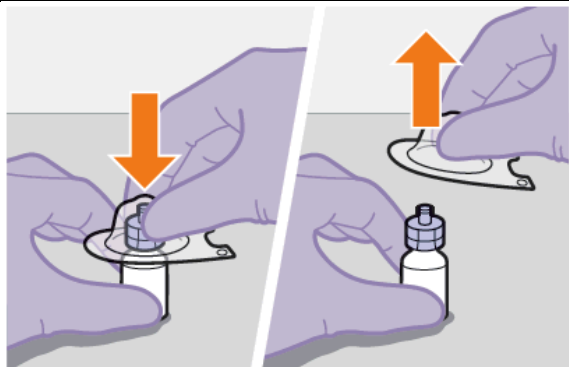
5. Odprite ovojnino adapterja za vialo



- Z ovojnine adapterja za vialo potegnite papirnato prekrivno folijo.

Opomba: Za uporabo v naslednjem koraku pustite adapter v ovojnini.

6. Namestite adapter za vialo



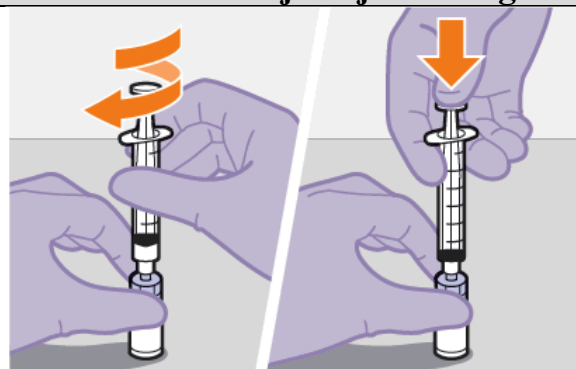
- Adapter za vialo primite skupaj z ovojnino in ga pritisnite naravnost navzdol na vialo, kot je prikazano.
- Adapter za vialo se mora trdno usesti na vialo.
- Ko boste pripravljeni, s potegom navzgor snemite ovojnino z adapterja, kot je prikazano.

7. Pripravite injekcijsko brizgo



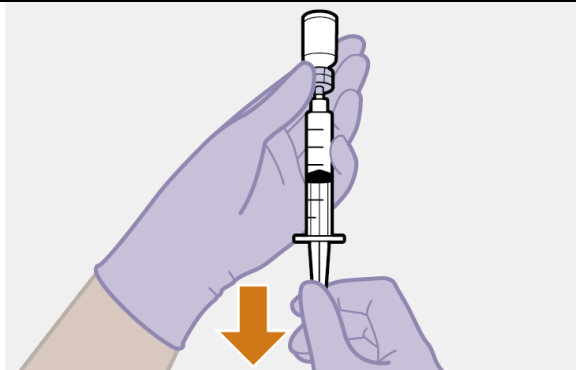
- Injekcijsko brizgo vzemite iz ovojnine.
- V injekcijsko brizgo potegnite 1 ml zraka. To vam bo kasneje olajšalo aspiriranje tekočine.

8. Namestite injekcijsko brizgo



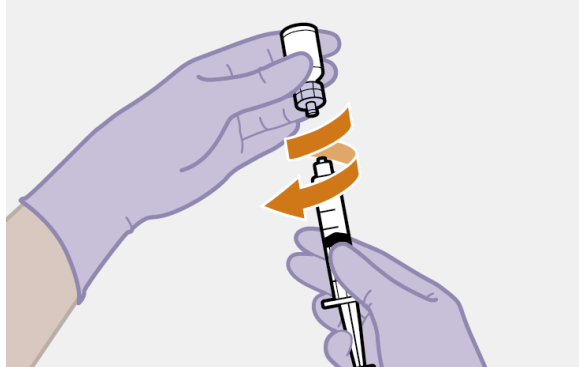
- Trdno primite adapter in vialo, kot je prikazano.
- Injekcijsko brizgo trdno privijte na adapter za vialo.
- Bat potisnite navzdol do konca, tako da boste v vialo iztisnili ves zrak iz injekcijske brizge.

9. Počasi aspirirajte odmerek



- Injekcijsko brizgo in vialo obrnite na glavo in v injekcijsko brizgo počasi aspirirajte toliko tekočine, kolikor gre. V viali je lahko več tekočine, kot jo potrebujete za odmerek.

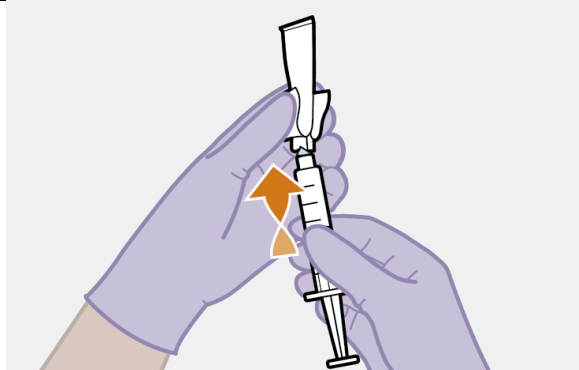
10. Odvijte injekcijsko brizgo



- Injekcijsko brizgo odvijte z adapterja za vialo in pri tem držite adapter za vialo, kot je prikazano.

Opomba: Injekcijsko brizgo držite v pokončnem položaju, da ne bi prišlo do iztekanja tekočine. Oglejte si suspenzijo: biti mora enotna in mlečno bele barve.

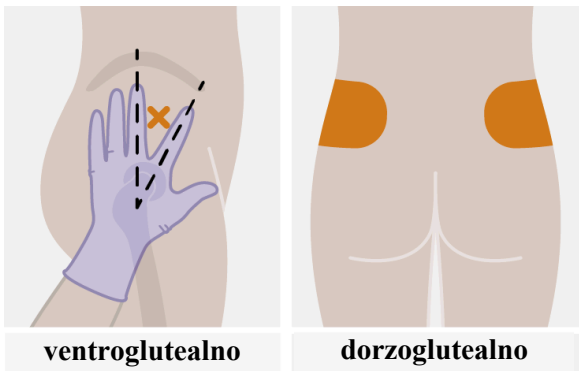
11. Namestite iglo



- Z igle potegnite del ovojnine, tako da odkrijete nastavek igle.
- Injekcijsko brizgo držite v pokončnem položaju in jo trdno privijte na iglo.
- Z igle odstranite ovojnino.

Injiciranje

12. Pripravite mesto injiciranja



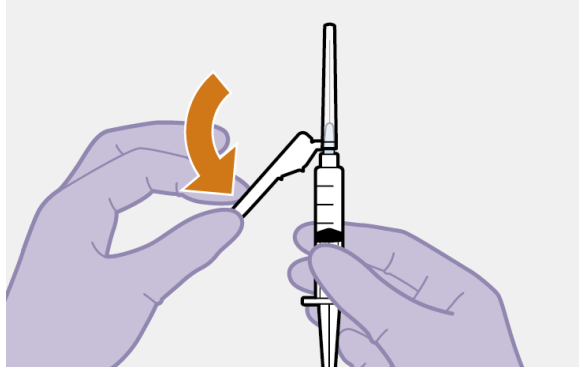
Injicije je treba aplicirati v glutealni predel. Izbirate lahko med naslednjimi področji:

- ventroglutealno (priporočljivo)
- dorzoglutealno (zgornji zunanji kvadrant)

Opomba: Samo za glutealno intramuskularno injiciranje.

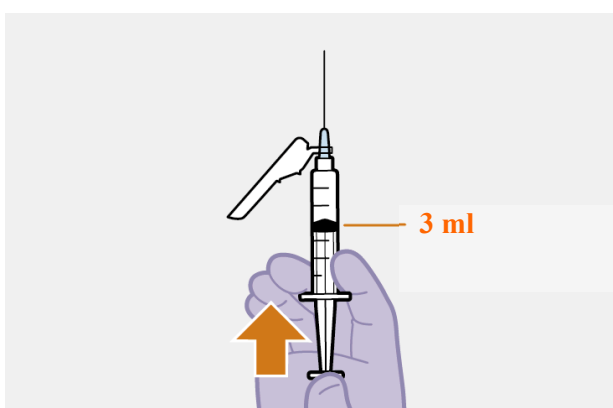
Zdravila **ne** injicirajte intravensko.

13. Snemite pokrovček



- Varnostni ščitnik zapognite stran od igle.
- Z igle potegnite pokrovček.

14. Odstranite odvečno tekočino



- Injekcijsko brizgo držite tako, da je igla obrnjena navzgor. Bat potisnite do oznake za 3-mililitrski odmerek in na ta način iz injekcijske brizge odstranite odvečno tekočino in morebitne zračne mehurčke.

Opomba: Mesto injiciranja očistite z alkoholnim zložencem in pustite, da se posuši na zraku, preden nadaljujete.

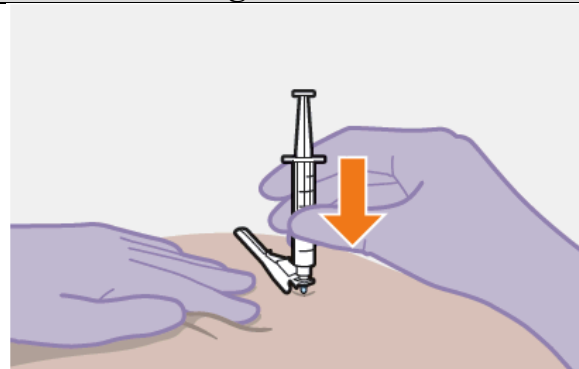
15. Raztegnite kožo



Da bi kar najbolj zmanjšali iztekanje zdravila iz mesta injiciranja, uporabite Z (*cik-cak*) tehniko injiciranja.

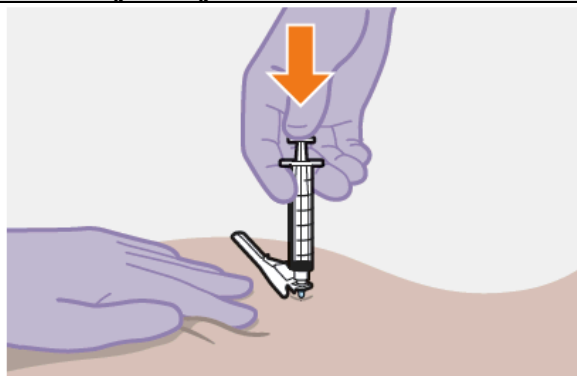
- Kožo na mestu injiciranja čvrsto povlecite za približno 2,5 cm stran od predvidenega mesta vboda.
- Kožo v času injiciranja zadržite v tem položaju.

16. Vbodite iglo



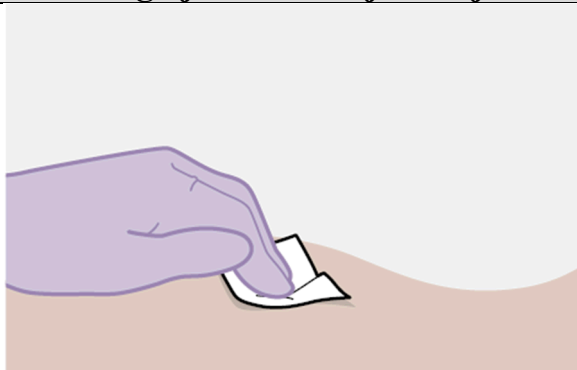
- Iglo vbodite do konca oziroma dovolj globoko, da doseže mišico.

17. Injicirajte odmerek



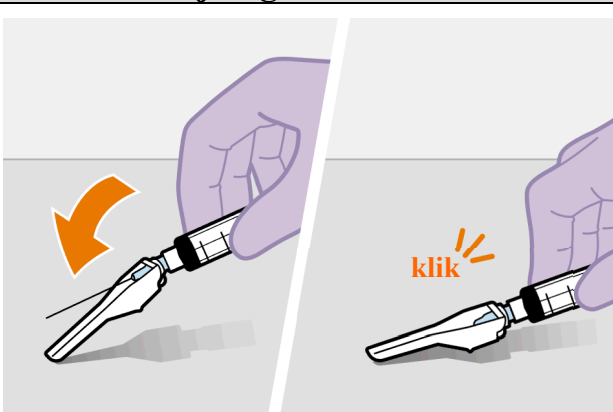
- Medtem ko držite kožo raztegnjeno, počasi potisnite bat navzdol do konca.
- Prepričajte se, da je injekcijska brizga prazna.
- Izvlecite iglo in takoj sprostite raztegnjeno kožo.

18. Preglejte mesto injiciranja



- Z gazo nekaj časa pritiskajte na mesto injiciranja.
- Če pride do krvavitve, lahko uporabite manjši povoj.
- Tega področja **ne** masirajte.

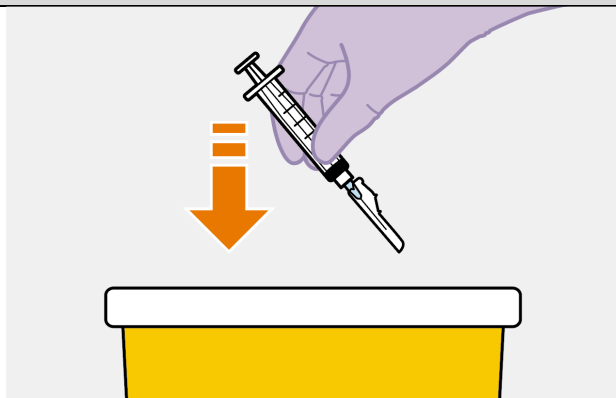
19. Zavarujte iglo



- Varnostni ščitnik zapognite čez iglo.
- Rahlo ga pritiskajte ob trdo površino, dokler se ne zaskoči v pravilen položaj.
- Ko se varnostni ščitnik zaskoči, zaslišite klik.

Po injiciranju

20. Vse varno zavrzite



- Uporabljene igle, injekcijske brizge, viale in adapterje za viale zavrzite v skladu z lokalnimi zdravstvenimi in varnostnimi predpisi.

Postopek ponovite z drugim zdravilom



Če še niste injicirali obeh zdravil, pripravite kabotegravir in ga injicirajte po navodilih, ki so specifična za to zdravilo.

Vprašanja in odgovori

1. Kako dolgo lahko zdravilo pustimo izven hladilnika?

Zdravilo je najbolje injicirati takoj, ko doseže sobno temperaturo, vendar viala v škatli lahko pri sobni temperaturi (največ 25 °C) čaka tudi do 6 ur; ne smete je dati nazaj v hladilnik. Če vialo ne uporabite v 6 urah, jo je treba zavreči.

2. Kako dolgo lahko zdravilo pustimo v injekcijski brizgi?

Zdravilo (ki je ogreto na sobno temperaturo) je najbolje injicirati čimprej po tem, ko ga aspiriramo v injekcijsko brizgo, vendar zdravilo lahko pred injiciranjem čaka v injekcijski brizgi tudi do 2 uri. Če zdravilo stoji v injekcijski brizgi več kot 2 uri, je treba zdravilo, injekcijsko brizgo in iglo zavreči.

3. Zakaj je treba v vialo injicirati nekaj zraka?

Injiciranje 1 ml zraka v vialo olajša aspiriranje odmerka v injekcijsko brizgo. Če v viali ni zraka, nam lahko nekaj tekočine steče nazaj v vialo, v injekcijski brizgi pa je ostane manj, kot smo predvideli.

4. Ali je pomembno, v kakšnem vrstnem redu injiciramo obe zdravili?

Ne, vrstni red ni pomemben.

5. Ali je varno, če vialo hitreje segrejemo na sobno temperaturo?

Najbolje je pustiti, da se viala ogreje na sobno temperaturo po naravni poti. Lahko pa segrevanje pospešite tako, da vialo ogrevate s toploto svojih dlani, vendar morate paziti, da se viala ne segreje na temperaturo, ki presega 25 °C.

Drugih načinov segrevanja ne smete uporabljati.

6. Zakaj je za odmerjanje priporočen ventroglutealni pristop?

Ventroglutealni pristop, to je apliciranje zdravila v srednjo glutealno mišico - gluteus medius, je priporočen zato, ker omogoča injiciranje daleč od večjih živcev in krvnih žil. Sprejemljiv je tudi dorzoglutealni pristop, to je apliciranje zdravila v veliko glutealno mišico - gluteus maximus, če je ta pristop ljubši zdravstvenemu delavcu, ki aplicira zdravilo. Na druga mesta zdravila ne smete aplicirati.