

ANEXA I
REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

REKAMBYS 600 mg suspensie injectabilă cu eliberare prelungită
REKAMBYS 900 mg suspensie injectabilă cu eliberare prelungită

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Flacon de 2 ml

Fiecare flacon conține rilpivirină 600 mg

Flacon de 3 ml

Fiecare flacon conține rilpivirină 900 mg

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Suspensie injectabilă cu eliberare prelungită
Suspensie de culoare albă până la aproape albă.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

REKAMBYS este indicat, în asociere cu injecția cu cabotegravir, pentru tratamentul infecției cu virusul imunodeficienței umane de tip 1 (HIV-1) la adulții și adolescenții (cu vârsta de cel puțin 12 ani și cu o greutate de cel puțin 35 de kg) care sunt suprimați virusologic (ARN HIV-1 < 50 copii/ml), aflați sub o schemă de tratament stabil cu antiretrovirale, fără dovezi prezente sau anterioare de rezistență virală la, și fără eșec virusologic cu agenți din clasa inhibitorilor non-nucleozidici ai reverstranscriptazei (INNRT) și din clasa inhibitorilor de integrază (INI) (vezi pct. 4.4 și 5.1).

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul trebuie să fie prescris de un medic cu experiență în tratamentul infecției cu HIV. Fiecare injecție trebuie administrată de un profesionist în domeniul sănătății.

Înainte de a iniția tratamentul cu REKAMBYS, profesionistul în domeniul sănătății trebuie să selecteze atent pacienții care sunt de acord cu schema injecțiilor necesare și să consilieze pacienții cu privire la importanța respectării programului vizitelor de administrare pentru a menține supresia virală și a reduce riscul de rebound virusologic și de potențială dezvoltare a rezistenței asociate cu dozele omise.

După întreruperea tratamentului cu REKAMBYS în asociere cu injecția cu cabotegravir, este esențial să se administreze un tratament antiretroviral alternativ, integral supresiv, nu mai târziu de o lună după ultima injecție administrată lunar sau de două luni după ultima injecție administrată la interval de 2 luni (vezi pct. 4.4).

Informațiile de prescriere pentru injecția cu cabotegravir trebuie consultate pentru dozarea recomandată.

Doze

Tratamentul cu REKAMBYS (rilpivirină injectabilă) poate fi inițiat cu sau fără o doză preliminară cu administrare orală (direct injecție).

Profesionistul din domeniul sănătății și pacientul pot decide să utilizeze comprimatele de rilpivirină ca doză preliminară cu administrare orală înainte de inițierea tratamentului injectabil cu rilpivirină, pentru a evalua tolerabilitatea la rilpivirină (vezi Tabel 1) sau să treacă direct la tratamentul injectabil cu rilpivirină (vezi Tabelele 2 și 3 pentru recomandările de administrare a dozelor lunar și, respectiv, la interval de 2 luni).

Adulți și adolescenți (cu vârsta de cel puțin 12 ani și cu greutatea de cel puțin 35 kg)

Doza preliminară cu administrare orală

Atunci când sunt utilizate pentru doza preliminară cu administrare orală, înainte de inițierea tratamentului cu REKAMBYS, comprimatele cu administrare orală de rilpivirină, împreună cu comprimatele cu administrare orală de cabotegravir, trebuie luate timp de aproximativ o lună (cel puțin 28 de zile), pentru a evalua tolerabilitatea la rilpivirină și cabotegravir (vezi pct. 4.4). Un comprimat de rilpivirină 25 mg trebuie luat cu alimente și cu un comprimat de cabotegravir 30 mg o dată pe zi (vezi Tabelul 1).

Tabelul 1 Schema de administrare orală de inițiere

	Doza preliminară cu administrare orală
Medicament	Timp de o lună (cel puțin 28 de zile), urmată de injecția de inițiere^a
Rilpivirină	25 mg o dată pe zi cu alimente
Cabotegravir	30 mg o dată pe zi

^a vezi Tabelul 2 pentru schema de administrare lunară a injecției și Tabelul 3 pentru schema de administrare la interval de două luni

Administrare lunară

Injecția de inițiere (900 mg corespunde cu 3 ml)

În ultima zi a tratamentului curent antiretroviral sau a perioadei de administrare a dozei preliminare orale, doza de inițiere recomandată de rilpivirină este o singură injecție intramusculară de 900 mg.

Injecția de continuare (600 mg corespunde cu 2 ml)

După doza de inițiere, doza de continuare recomandată de rilpivirină este o singură injecție intramusculară de 600 mg administrată lunar. Pacienților li se pot administra injecții cu până la 7 zile înainte sau după data schemei lunare a injecției.

Tabelul 2: Schema de administrare lunară a injecției intramusculare recomandată

Medicament	Injecția de inițiere	Injecții de continuare
	Inițiați injectarea în ultima zi a terapiei ART curente sau a administrării orale a dozei preliminare (dacă este utilizată)	La o lună după injecția de inițiere și ulterior în fiecare lună
Rilpivirină	900 mg	600 mg
Cabotegravir	600 mg	400 mg

Administrare la interval de 2 luni

Injecții de inițiere - la distanță de 1 lună (900 mg corespunde cu 3 ml)

În ultima zi a tratamentului curent antiretroviral sau a perioadei de administrare a dozei preliminare orale, doza inițială recomandată de rilpivirină este o singură injecție intramusculară de 900 mg.

După o lună, trebuie administrată o a doua injecție intramusculară de 900 mg. Pacienților li se poate administra a doua injecție de 900 ml cu până la 7 zile înainte sau după data dozei programate.

Injecții de continuare - la distanță de 2 luni (900 mg corespunde cu 3 ml)

După dozele de inițiere, doza injectabilă de continuare recomandată de rilpivirină este o singură injecție intramusculară de 900 mg administrată la interval de 2 luni. Pacienților li se pot administra injecții cu până la 7 zile înainte sau după data schemei la interval de 2 luni a injecției.

Tabelul 3: Schema de administrare recomandată la interval de 2 luni a injecției intramusculare

Medicament	Injecții de inițiere	Injecții de continuare
	Inițiați injectarea în ultima zi a terapiei ART curente sau a administrării orale a dozei preliminar (dacă este utilizată). După o lună, trebuie administrată o a doua injecție de inițiere.	La două luni după ultima injecție de inițiere și ulterior la interval de 2 luni
Rilpivirină	900 mg	900 mg
Cabotegravir	600 mg	600 mg

Recomandări privind schema de administrare a dozelor după schimbare de la injecții administrate lunar la injecții administrate o dată la două luni

Pacienții care trec de la o schemă de administrare a unei injecții de continuare administrate lunar la o schemă de administrare a injecției de administrare o dată la două luni ar trebui să primească o singură injecție intramusculară cu REKAMBYSS de 900 mg la o lună după ultima injecție de continuare cu REKAMBYSS de 600 mg și apoi 900 mg la interval de 2 luni.

Recomandări privind schema de administrare a dozelor după schimbare de la injecții administrate o dată la două luni la injecții administrate lunar

Pacienții care trec de la o schemă de administrare a unei injecții de continuare administrate o dată la două luni la o schemă de administrare a injecției de administrare lunar ar trebui să primească o singură injecție intramusculară cu REKAMBYSS de 600 mg la două luni după ultima injecție de continuare cu REKAMBYSS de 900 mg și apoi 600 mg lunar.

Doze omise

Pacienții care au omis o doză injectabilă trebuie reevaluați clinic pentru a asigura reluarea tratamentului în condițiile adecvate. Vezi tabelul 4 și tabelul 5 pentru recomandări privind administrarea după o injecție omisă.

Omiterea injecției lunare (administrare orală pentru a înlocui injecțiile care ar fi fost administrate timp de până la 2 luni consecutive)

Dacă pacientul intenționează să omită o doză injectabilă planificată timp de peste 7 zile, se poate utiliza tratament oral zilnic [un comprimat de rilpivirină (25 mg) și un comprimat de cabotegravir (3 mg)] pentru a înlocui dozele injectabile lunare care ar fi avut loc timp de până la 2 luni consecutive. Sunt disponibile date limitate despre combinarea tratamentului cu administrare orală cu alte terapii antiretrovirale complet supresive (ART) (în principal bazate pe INI), vezi pct. 5.1.

Prima doză de tratament oral trebuie luată la 1 lună ($\pm$ 7 zile) după ultimele doze injectabile cu REKAMBYSS și cabotegravir. Administrarea injecțiilor trebuie reluată în ziua în care se încheie tratamentul oral, conform recomandării din Tabelul 4.

În cazul în care trebuie recuperate mai mult de două luni, adică au fost omise injecțiile timp de peste două luni, trebuie inițiată o schemă alternativă cu administrare orală la o lună ($\pm$ 7 zile) după ultima injecție cu REKAMBYSS.

Tabelul 4: Recomandări privind administrarea REKAMBYS după omiterea injecțiilor sau a tratamentului oral pentru pacienții aflați sub tratament injectabil lunar

Timpul de la ultima injecție	Recomandare
≤ 2 luni:	Se continuă schema injecției lunare de 600 mg cât mai curând posibil
> 2 luni:	Se reinițiază tratamentul cu doza de 900 mg și apoi se continuă schema injecției lunare de 600 mg

Omiterea injecției la interval de 2 luni (Administrare orală pentru înlocuirea injecției administrate o dată la 2 luni)

Dacă pacientul intenționează să omită o doză injectabilă planificată timp de peste 7 zile, se poate utiliza tratament oral zilnic [un comprimat de rilpivirină (25 mg) și un comprimat de cabotegravir (3 mg)] pentru a înlocui doza injectabilă la interval de 2 luni. Sunt disponibile date limitate despre combinarea tratamentului cu administrare orală cu alte terapii antiretrovirale complet supresive (ART) (în principal bazate pe INI), vezi pct. 5.1.

Prima doză de tratament oral trebuie luată la aproximativ 2 luni ($\pm$ 7 zile) după ultimele doze injectabile cu REKAMBYS și cabotegravir. Administrarea injecțiilor trebuie reluată în ziua în care se încheie tratamentul oral, conform recomandării din Tabelul 5.

În cazul în care trebuie recuperate mai mult de două luni, adică au fost omise mai multe injecții la interval de 2 luni, trebuie inițiată o schemă alternativă cu administrare orală la două luni ($\pm$ 7 zile) după ultima injecție cu REKAMBYS.

Tabelul 5: Recomandări privind administrarea REKAMBYS după omiterea injecțiilor sau a tratamentului oral pentru pacienții aflați sub tratament injectabil la interval de 2 luni

Omiterea vizitei de injectare	Timpul de la ultima injecție	Recomandare (toate injecțiile au 3 ml)
Injecția 2	≤ 2 luni	Se continuă tratamentul cu injecția de 900 mg cât mai curând posibil și apoi cu schema injecției la interval de 2 luni.
	> 2 luni	Se reinițiază tratamentul cu doza de 900 mg, urmată de o a doua injecție de inițiere de 900 mg după o lună. Apoi se urmează schema injecției la interval de 2 luni.
Injecția 3 sau următoarele	≤ 3 luni	Se continuă tratamentul cu injecția de 900 mg cât mai curând posibil și apoi cu schema injecției la interval de 2 luni.
	> 3 luni	Se reinițiază tratamentul cu doza de 900 mg, urmată de o a doua injecție de inițiere de 900 mg după o lună. Apoi se urmează schema injecției la interval de 2 luni.

Categorii speciale de pacienți:

Pacienți vârstnici

Datele referitoare la utilizarea REKAMBYS în cazul pacienților cu vârsta > 65 de ani sunt limitate. Nu este necesară ajustarea dozei de REKAMBYS la pacienții mai vârstnici (vezi pct. 5.1 și pct. 5.2).

Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată. La pacienții cu insuficiență renală severă sau cu boală renală în stadiu terminal, REKAMBYS trebuie utilizat în asocieră cu un inhibitor puternic CYP3A numai dacă beneficiile terapeutice depășesc riscurile. Subiecții cu un clearance estimat al creatininei < 50 ml/min/1,73 m² nu au fost incluși în studiile de Fază 3. Nu sunt disponibile date referitoare la subiecții care fac dializă, deși nu sunt estimate diferențe farmacocinetice la acest grup de pacienți (vezi pct. 5.2).

Insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată (scor Child-Pugh A sau B), dar se recomandă precauție la pacienții cu insuficiență hepatică moderată. Nu sunt disponibile date referitoare la pacienții cu insuficiență hepatică severă (scor Child-Pugh C), prin urmare REKAMBYS nu este recomandat la acești pacienți (vezi pct. 5.2).

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea REKAMBYS la copiii cu vârsta sub 12 ani și la adolescenții cu o greutate mai mică de 35 de kg nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date.

Mod de administrare

Pentru administrare intramusculară.

Trebuie avut grijă să se evite injectarea necorespunzătoare a REKAMBYS într-un vas sanguin. Suspensia trebuie injectată lent (vezi pct. 4.4).

Înainte de administrare, flaconul de REKAMBYS trebuie adus la temperatura camerei.

Pentru instrucțiuni privind administrarea, vezi „Instrucțiuni de utilizare” din prospect. Urmăți cu atenție aceste instrucțiuni atunci când pregătiți suspensia injectabilă, pentru a evita scurgerile.

REKAMBYS trebuie administrat întotdeauna în asociere cu o injecție cu cabotegravir. Injecțiile cu REKAMBYS și cabotegravir trebuie administrate în locuri diferite din zona gluteală în timpul aceluiași vizite. Ordinea injecțiilor nu este importantă.

La administrarea REKAMBYS, profesionistul din domeniul sănătății trebuie să ia în considerare indicele de masă corporală (IMC) al pacientului, pentru a se asigura că lungimea acului este suficientă pentru a ajunge la mușchiul gluteal. Ambalajul conține un ac de injecție (vezi pct. 6.5).

Flaconul trebuie ținut bine și trebuie agitat puternic timp de 10 secunde. Se întoarce flaconul invers și se verifică resuspensia. Suspensia ar trebui să arate uniform. Dacă suspensia nu este uniformă, trebuie agitat flaconul din nou. Este normal să se vadă mici bule de aer.

Injecția trebuie administrată în zona ventrogluteală (recomandat) sau cea dorsogluteală.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța(ele) activă(e) sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Administrarea concomitentă cu următoarele medicamente (vezi pct. 4.5):

- anticonvulsivante cum sunt carbamazepină, oxcarbazepină, fenobarbital, fenitoină
- antimicobacterienele rifabutin, rifampicin, rifapentină
- glucocorticoidul sistemic dexametazonă, cu excepția tratamentului cu doză unică
- sunătoare (*Hypericum perforatum*).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Riscul de rezistență după întreruperea tratamentului

Pentru a reduce la minimum riscul de a dezvolta rezistență virală, este esențială instituirea unei scheme de tratament antiretroviral alternativ, complet supresiv, în cel mult o lună după ultima injecție lunară cu rilpivirină sau la două luni după ultima injecție cu rilpivirină administrată la interval de 2 luni.

Dacă există suspiciunea unui eșec virusologic, trebuie instituită o schemă alternativă cât mai rapid posibil.

Proprietățile cu acțiune de lungă durată ale injectiei cu rilpivirină

În sistemul circulator sistemic al pacienților pot rămâne concentrații reziduale de rilpivirină pentru perioade prelungite (până la 4 ani în cazul unor pacienți), care trebuie luate în considerare la întreruperea tratamentului cu rilpivirină (vezi pct. 4.2, 4.5, 4.6, 4.7, 4.9).

Factorii de bază asociați cu eșecul virologic

Înainte de începerea tratamentului în asociere cu injectia cu cabotegravir, trebuie luat în considerare faptul că analizele multivariabile indică faptul că o combinație de cel puțin 2 dintre următorii factori de bază pot fi asociați cu un risc crescut de eșec virologic: mutații de rezistență la rilpivirină arhivate, HIV-1 subtipul A6 /A1 sau IMC $\geq 30 \text{ kg/m}^2$. Datele disponibile sugerează că eșecul virusologic apare mai des atunci când acești pacienți sunt tratați conform schemei terapeutice cu administrare a dozei la interval de 2 luni, comparativ cu schema terapeutică cu administrare a dozei lunar. La pacienții cu antecedente de tratament incomplete sau incerte fără analize de rezistență pre-tratament, este necesară precauție în prezența IMC $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ sau a subtipului HIV-1 A6/A1 (vezi pct. 5.1).

Reacții după injecție

Administrarea intravenoasă accidentală poate duce la apariția unor reacții adverse din cauza creșterii temporare a concentrațiilor. În studiile clinice, au fost raportate reacții adverse post-injecție care au apărut în câteva minute de la injectarea rilpivirinei. Aceste evenimente au inclus simptome precum dispnee, bronhospasm, neliniște, crampe abdominale, erupție cutanată/urticarie, amețeli, hiperemia facială tranzitorie, transpirație, amorțeală la nivelul cavității bucale, modificări ale tensiunii arteriale, și durere (de exemplu, de spate sau piept). Aceste evenimente au fost foarte rare și au început să se rezolve în minute de la injectare. Unii dintre pacienți au primit tratament simptomatic, în funcție de alegerea medicului curant.

Urmați cu atenție Instrucțiunile de utilizare atunci când pregătiți și administrați rilpivirină (vezi pct. 4.2). Pacienții trebuie supravegheați pentru un scurt timp (aproximativ 10 minute) după injecție. Dacă un pacient prezintă o reacție post-injecție, monitorizarea și tratamentul trebuie asigurate după cum este indicat clinic.

Cardiovascular

Rilpivirina trebuie utilizată cu precauție atunci când este administrat concomitent cu un medicament cu un risc cunoscut de torsadă a vârfulor. La doze supra-terapeutice (75 și 300 mg o dată pe zi), rilpivirina cu administrare orală a fost asociată cu prelungirea intervalului QTc al electrocardiogramei (ECG) (vezi pct. 4.5, 4.8 și 5.2). Rilpivirina cu administrare orală la doza recomandată de 25 mg o dată pe zi nu este asociată cu un efect relevant clinic asupra intervalului QTc. Concentrațiile plasmatice ale rilpivirinei după injecțiile cu rilpivirină sunt comparabile cu cele observate în tratamentul cu rilpivirină cu administrare orală.

Infecție concomitentă cu VHB/VHC

Pacienții care au infecție concomitentă cu virusul hepatitic B au fost excluși din studiile cu rilpivirină. Nu se recomandă inițierea tratamentului cu rilpivirină la pacienții cu infecție concomitentă cu virusul hepatitic B. În cazul pacienților care au infecție concomitentă cu virusul hepatitic B și care primesc rilpivirină cu administrare orală, incidența creșterii nivelului enzimelor hepatice a fost mai mare decât în cazul pacienților care au primit rilpivirină cu administrare orală și care nu aveau o infecție concomitentă cu virusul hepatitic B. Medicii trebuie să consulte ghidurile de tratament în vigoare pentru modul de gestionare a infecției cu HIV la pacienții care au infecție concomitentă cu virusul hepatitic B.

Sunt disponibile date limitate cu privire la pacienții cu infecție concomitentă cu virusul hepatitic C. La pacienții cu infecție concomitentă cu hepatită C care au primit rilpivirină cu administrare orală, incidența creșterii nivelului de enzime hepatice a fost mai mare decât la pacienții cărora li s-a

administrat rilpivirină orală și care nu aveau infecție concomitentă cu virusul hepatitic C. Expunerea farmacocinetică la rilpivirina cu administrare orală și injectabilă la pacienții cu infecție concomitentă a fost comparabilă cu cea la pacienții fără infecție concomitentă cu virusul hepatitic C. Se recomandă monitorizarea funcției hepatice la pacienții cu infecție concomitentă cu virusul hepatitic C.

Interacțiuni cu alte medicamente

Rilpivirina nu trebuie administrată împreună cu alte medicamente antiretrovirale, cu excepția injecției cu cabotegravir pentru tratamentul infecției cu HIV-1 (vezi pct. 4.5).

Sarcina

Există date limitate privind rilpivirina administrată femeilor însărcinate. Rilpivirina nu este recomandată în timpul sarcinii decât dacă beneficiul așteptat justifică riscul potențial. Expuneri mai mici la rilpivirina cu administrare orală au fost observate când doza de 25 mg de rilpivirină a fost luată o dată pe zi în timpul sarcinii. În studiile de faza III cu rilpivirină orală, expunerea mai mică la rilpivirină, similară cu cea observată în timpul sarcinii, a fost asociată cu un risc crescut de eșec virusologic, de aceea încărcarea virală trebuie monitorizată îndeaproape. Alternativ, trebuie luată în considerare trecerea la un alt regim TAR. (vezi pct. 4.6, 5.1 și 5.2).

Sindromul de reactivare imună

La pacienții infectați cu HIV cu deficit imun sever la momentul instituirii terapiei antiretrovirale combinate (TARC), poate apărea o reacție inflamatorie la agenți patogeni oportuni asimptomatici sau reziduali și poate cauza afecțiuni clinice grave sau agravarea simptomelor. De obicei, astfel de reacții au fost observate în primele săptămâni sau luni de la inițierea TARC. Exemple relevante sunt retinita cu citomegalovirus, infecțiile micobacteriene generalizate și/sau focale și pneumonia cauzată de *Pneumocystis jirovecii*. Trebuie evaluate orice simptome inflamatorii și trebuie instituit tratamentul atunci când este necesar. De asemenea, au fost raportate tulburări autoimune (cum ar fi boala Graves și hepatita autoimună) în condiții de reconstituire imună, însă momentul de debut raportat variază, iar aceste evenimente pot apărea la multe luni după inițierea tratamentului.

Infecții oportuniste

Pacienții trebuie informați că rilpivirina sau orice altă terapie antiretrovirală nu vindecă infecția cu HIV și că pot dezvolta în continuare infecții oportuniste și alte complicații ale infecției cu HIV. Prin urmare, pacienții trebuie să rămână sub o atentă observație clinică de către medici cu experiență în tratamentul acestor boli asociate HIV.

Excipienți

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per doză, adică practic „nu conține sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Rilpivirina administrată în asociere cu injecția de cabotegravir, este destinat utilizării ca schemă completă de tratament al infecției cu HIV-1 și nu trebuie administrat cu alte medicamente antiretrovirale pentru tratamentul HIV-1. Prin urmare, nu sunt furnizate informații privind interacțiunile cu alte medicamente antiretrovirale. Din perspectiva interacțiunii între medicamente nu există limitări cu privire la utilizarea altor medicamente antiretrovirale după întreruperea tratamentului cu rilpivirină.

Pentru tratamentul preliminar oral cu rilpivirină și în cazul în care dozele omise sunt înlocuite cu tratament oral cu rilpivirină, consultați Rezumatul caracteristicilor produsului rilpivirină comprimate orale pentru informații despre interacțiunile între medicamente.

Medicamente care influențează expunerea la rilpivirină

Rilpivirina este metabolizată în principal de izoenzimele (CYP) 3A ale citocromului P450. Astfel, medicamentele care induc sau inhibă activitatea CYP3A pot influența clearance-ul rilpivirinei (vezi pct. 5.2). S-a observat faptul că administrarea concomitentă de rilpivirină și medicamente care induc activitatea CYP3A scade concentrațiile plasmatice de rilpivirină, ceea ce ar putea reduce efectul terapeutic al rilpivirinei.

S-a observat că administrarea concomitentă de rilpivirină și medicamente care inhibă CYP3A crește concentrațiile plasmatice de rilpivirină.

Atunci când se utilizează rilpivirina cu administrare orală, inhibitorii pompei de protoni sunt contraindicați (vezi Rezumatul caracteristicilor produsului rilpivirină comprimate, pct. 4.3).

Medicamente influențate de utilizarea rilpivirinei

Nu există probabilitatea ca rilpivirina să aibă un efect relevant clinic asupra expunerii medicamentelor metabolizate de enzimele CYP.

Rilpivirina inhibă glicoproteina P *in vitro* (IC₅₀ este 9,2 μM). Într-un studiu clinic, rilpivirina administrată oral (25 mg o dată pe zi) nu a afectat în mod semnificativ farmacocinetica digoxinei.

Rilpivirina este un inhibitor *in vitro* al transportorului MATE-2K cu CI₅₀ < 2,7 nM. Implicațiile clinice ale acestei constatări nu sunt cunoscute în prezent.

Tabel cu interacțiuni

În Tabelul 6 sunt enumerate anumite interacțiuni stabilite și teoretice dintre rilpivirină și medicamentele administrate concomitent, care se bazează pe studiile efectuate cu rilpivirină cu administrare orală sau sunt interacțiuni potențiale între medicamente care pot apărea (creșterea este indicată prin „↑”, scăderea prin „↓”, nicio modificare prin „↔”, nu este cazul prin „NA”, iar intervalul de încredere prin „Î”).

Tabelul 6: Interacțiuni cu alte medicamente și doze recomandate

Medicamente clasificate în funcție de aria terapeutică	Interacțiune Media geometrică a modificării (%) ^Ω	Recomandări privind administrarea concomitentă
AGENȚI ANTIVIRALI		
Cabotegravir	ASC cabotegravir ↔ C _{min} cabotegravir ↔ C _{max} cabotegravir ↔ ASC rilpivirină ↔ C _{min} rilpivirină ↓ 8 % C _{max} rilpivirină ↔	Nu este necesară ajustarea dozei.
Ribavirină	Nu au fost studiate. Nu se anticipează interacțiuni medicamentoase clinic relevante.	Nu este necesară ajustarea dozei.
ANTICONVULSIVE		
Carbamazepină Oxcarbazepină Fenobarbital Fenitoină	Nu au fost studiate. Se anticipează scăderea semnificativă a concentrațiilor plasmatice de rilpivirină. (inducția enzimelor CYP3A)	Rilpivirina nu trebuie utilizată în asociere cu aceste anticonvulsivante deoarece administrarea concomitentă poate determina pierderea efectului terapeutic al rilpivirinei (vezi pct. 4.3).

MEDICAMENTE ANTIFUNGICE AZOLICE		
Ketoconazol* [#] 400 mg o dată pe zi	ASC ketoconazol ↓ 24 % C _{min} ketoconazol ↓ 66 % C _{max} ketoconazol ↔ (inducția CYP3A din cauza dozei mari de rilpivirină din studiu) ASC rilpivirină ↑ 49 % C _{min} ketoconazol ↑ 76 % C _{max} rilpivirină ↑ 30 % (inhibarea enzimelor CYP3A)	Nu este necesară ajustarea dozei.
Fluconazol Itraconazol Posaconazol Voriconazol	Nu au fost studiate. Utilizarea concomitentă de REKAMBYS și agenți antifungici poate determina creșterea concentrațiilor plasmatice ale rilpivirinei. (inhibarea enzimelor CYP3A)	Nu este necesară ajustarea dozei.
ANTIMICOBACTERIENE		
Rifabutină* [#] 300 mg o dată pe zi 300 mg o dată pe zi (+ rilpivirină 25 mg o dată pe zi) 300 mg o dată pe zi (+ rilpivirină 50 mg o dată pe zi)	ASC rifabutină ↔ C _{min} rifabutină ↔ C _{max} rifabutină ↔ ASC 25- <i>O</i> -desacetil-rifabutină ↔ C _{min} 25- <i>O</i> -desacetil-rifabutină ↔ C _{max} 25- <i>O</i> -desacetil-rifabutină ↔ ASC rilpivirină ↓ 42 % C _{min} rilpivirină ↓ 48 % C _{max} rilpivirină ↓ 31 % ASC rilpivirină ↑ 16 %* C _{min} rilpivirină ↔* C _{max} rilpivirină ↑ 43 %* *comparativ cu rilpivirină 25 mg o dată pe zi în monoterapie. (inducția enzimelor CYP3A)	Rilpivirina nu trebuie utilizată în asociere cu rifabutina deoarece nu au fost stabilite încă recomandări concrete privind administrarea. Administrarea concomitentă poate conduce la pierderea efectului terapeutic al rilpivirinei (vezi pct. 4.3).
Rifampicină* [#] 600 mg o dată pe zi	ASC rifampicină ↔ C _{min} rifampicină NA C _{max} rifampicină ↔ ASC 25-desacetil-rifampicină ↓ 9 % C _{min} 25-desacetil-rifampicină NA C _{max} 25-desacetil-rifampicină ↔ ASC rilpivirină ↓ 80 % C _{min} rilpivirină ↓ 89 % C _{max} rilpivirină ↓ 69 % (inducția enzimelor CYP3A)	Rilpivirina nu trebuie utilizată în asociere cu rifampicină deoarece administrarea concomitentă poate conduce la pierderea efectului terapeutic al rilpivirinei (vezi pct. 4.3).
Rifapentină	Nu au fost studiate. Se anticipează scăderea semnificativă a concentrațiilor plasmatice de rilpivirină. (inducția enzimelor CYP3A)	Rilpivirina nu trebuie utilizată în asociere cu rifapentină deoarece administrarea concomitentă poate conduce la pierderea efectului terapeutic al rilpivirinei (vezi pct. 4.3).
ANTIBIOTICE MACROLIDE		
Claritromicină Eritromicină	Nu au fost studiate. Se anticipează creșterea expunerii la rilpivirină. (inhibarea enzimelor CYP3A)	Dacă este posibil, trebuie avute în vedere alternative precum azitromicina.

GLUCOCORTICOIZI SAU CORTICOSTEROIZI		
Dexametazonă (tratament sistemic, exceptând utilizarea dozei unice)	Nu au fost studiate. Se anticipează scăderea concentrațiilor plasmatice de rilpivirină în funcție de doză. (inducția enzimelor CYP3A)	Rilpivirina nu trebuie utilizată în asociere cu dexametazona (tratament sistemic, exceptând utilizarea dozei unice) deoarece administrarea concomitentă determina pierderea efectului terapeutic al rilpivirinei (vezi pct. 4.3). Trebuie avute în vedere alternative, în special pentru utilizarea pe termen lung.
ANALGEZICE DE TIP NARCOTIC		
Metadona* 60-100 mg o dată pe zi, doză individualizată	ASC R(-) metadona ↓ 16 % C _{min} R(-) metadona ↓ 22 % C _{max} R(-) metadona ↓ 14 % ASC rilpivirină ↔* C _{min} rilpivirină ↔* C _{max} rilpivirină ↔* *pe baza determinărilor anterioare	Nu este necesară ajustarea dozei la inițierea administrării concomitente de metadona cu rilpivirină. Cu toate acestea, se recomandă monitorizare clinică deoarece terapia de întreținere cu metadona poate necesita ajustări la unii pacienți
ANTIARITMICE		
Digoxină*	ASC digoxină ↔ C _{min} digoxină NA C _{max} digoxină ↔	Nu este necesară ajustarea dozei.
ANTIDIABETICE		
Metformină*	ASC metformină ↔ C _{min} metformină NA C _{max} metformină ↔	Nu este necesară ajustarea dozei.
PRODUSE PE BAZĂ DE PLANTE		
Sunătoare (<i>Hypericum perforatum</i>).	Nu au fost studiate. Se estimează scăderi semnificative ale concentrațiilor plasmatice ale rilpivirinei. (inducerea enzimelor CYP3A)	Rilpivirina nu trebuie utilizată în asociere cu produse care conțin sunătoare deoarece administrarea concomitentă poate determina pierderea efectului terapeutic al rilpivirinei (vezi pct. 4.3).
ANALGEZICE		
Paracetamol*# 500 mg doză unică	ASC paracetamol ↔ C _{min} paracetamol NA C _{max} paracetamol ↔ ASC rilpivirină ↔ C _{min} rilpivirină ↑ 26 % C _{max} rilpivirină ↔	Nu este necesară ajustarea dozei.
CONTRACEPTIVE ORALE		
Etinilestradiol* 0,035 mg o dată pe zi Noretindronă* 1 mg o dată pe zi	ASC etinilestradiol ↔ C _{min} etinilestradiol ↔ C _{max} etinilestradiol ↑ 17 % ASC noretindronă ↔ C _{min} noretindronă ↔ C _{max} noretindronă ↔ ASC rilpivirină ↔* C _{min} rilpivirină ↔* C _{max} rilpivirină ↔* *pe baza determinărilor anterioare	Nu este necesară ajustarea dozei.
INHIBITORI DE HMG-CoA-REDUCTAZĂ		
Atorvastatină*# 40 mg o dată pe zi	ASC atorvastatină ↔ C _{min} atorvastatină ↓ 15 % C _{max} atorvastatină ↑ 35 % ASC rilpivirină ↔ C _{min} rilpivirină ↔ C _{max} rilpivirină ↓ 9 %	Nu este necesară ajustarea dozei.

INHIBITORI DE FOSFODIESTERAZĂ TIP 5 (PDE-5)		
Sildenafil*# 50 mg doză unică	ASC sildenafil ↔ C _{min} sildenafil NA C _{max} sildenafil ↔ ASC rilpivirină ↔ C _{min} rilpivirină ↔ C _{max} rilpivirină ↔	Nu este necesară ajustarea dozei.
Vardenafil Tadalafil	Nu au fost studiate.	Nu este necesară ajustarea dozei.

Ω creștere/scădere procentuală pe baza studiilor privind interacțiunea între medicamente cu rilpivirina orală

* Interacțiunea dintre rilpivirină și medicament a fost evaluată în cadrul unui studiu clinic. Toate celelalte interacțiuni medicamentoase prezentate sunt anticipate.

Acest studiu de interacțiune a fost efectuat cu o doză mai mare decât cea recomandată pentru rilpivirină, evaluând astfel efectul maxim asupra medicamentului administrat concomitent. Recomandarea de dozaj este valabilă pentru doza recomandată de rilpivirină, de 25 mg o dată pe zi.

Medicamente care prelungesc intervalul QT

Rilpivirina cu administrare orală la doza recomandată de 25 mg o dată pe zi nu este asociată cu un efect relevant asupra QTc. Concentrațiile plasmatice de rilpivirină după injecțiile cu rilpivirină la doza recomandată de 600 mg lunar sau 900 mg la interval de 2 luni sunt comparabile cu cele obținute în urma administrării rilpivirinei orale în doză de 25 mg o dată pe zi. Într-un studiu efectuat asupra subiecților sănătoși, dozele supra terapeutice de rilpivirină cu administrare orală (75 mg o dată pe zi și 300 mg o dată pe zi) au demonstrat prelungirea intervalului QTc al ECG (vezi pct. 5.1). Rilpivirina trebuie utilizată cu precauție atunci când este administrat în asociere cu un produs medicinal cu risc cunoscut de torsadă a vârfurilor (vezi pct. 4.4).

4.6 Fertilitate, sarcina și alăptarea

Sarcina

Efectul rilpivirinei asupra sarcinii la om nu este cunoscut.

O cantitate moderată de date privind utilizarea rilpivirinei orale la femeile gravide (între 300 și 1000 de rezultate ale sarcinilor) nu indică malformații congenitale sau toxicitate fetală/neonatală ca urmare a administrării rilpivirinei.

Un studiu efectuat la 19 femei gravide tratate cu rilpivirină cu administrare orală în asociere cu un regim de fond în timpul trimestrelor doi și trei de sarcină și postpartum a demonstrat expuneri mai reduse la rilpivirina cu administrare orală în timpul sarcinii, prin urmare încărcarea virală trebuie să fie monitorizată atent dacă se administrează rilpivirină în timpul sarcinii.

Studiile la animale nu au evidențiat toxicitatea asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3).

Rilpivirina nu este recomandată în timpul sarcinii decât dacă beneficiul așteptat justifică riscul potențial.

Trebuie luată în considerare o schemă alternativă de tratament oral în conformitate cu ghidurile de tratament actuale. După întreruperea tratamentului cu rilpivirină, rilpivirina poate rămâne în sistemul circulator sistemic timp de până la 4 ani la unii pacienți (vezi pct. 4.4).

Alăptarea

Cu toate că nu a fost confirmat la om, se anticipează că rilpivirina este excretată în laptele uman pe baza datelor referitoare la animale. Rilpivirina poate fi prezentă în laptele uman timp de până la 4 ani la unii pacienți după întreruperea tratamentului cu rilpivirină.

Pentru a evita transmiterea infecției cu HIV la sugar, se recomandă ca femeile care sunt în evidență cu HIV să nu își alăpteze copiii.

Fertilitatea

Nu sunt disponibile date privind efectul rilpivirinei asupra fertilității la om. În studiile la animale nu au fost observate efecte clinic relevante asupra fertilității (vezi pct. 5.3)

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Pacienții trebuie informați că pot apărea fatigabilitate, amețeală și somnolență sub tratamentul cu rilpivirină (vezi pct. 4.8).

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Reacțiile adverse cel mai frecvent raportate au fost reacțiile la locul injectării, cefalee și pirexie.

Rezumatul reacțiilor adverse sub formă de tabel

Reacțiile adverse identificate pentru rilpivirină și/sau cabotegravir sunt clasificate pe aparate, sisteme și organe (ASO) și în funcție de frecvență (vezi Tabelul 7). Frecvența a fost clasificată drept foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$) și mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$).

Tabelul 7 Rezumatul reacțiilor adverse sub formă de tabel¹

Clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe (ASO)	Categoria de frecvență	RA pentru rilpivirină + cabotegravir
Tulburări hematologice și limfatice	Frecvente	scăderea numărului de globule albe ² , scăderea hemoglobinei ² , scăderea numărului de trombocite ²
Tulburări ale sistemului imunitar	Mai puțin frecvente	sindromul de reactivare imună ⁴
Tulburări metabolice și de nutriție	Foarte frecvente	creșterea colesterolului total (repaus alimentar) ² , creșterea colesterolului LDL (repaus alimentar) ²
	Frecvente	apetit scăzut ² creșterea trigliceridelor (repaus alimentar) ²
Tulburări psihice	Frecvente	depresie, anxietate, vise anormale, insomnie, tulburări ale somnului ² , stare depresivă ²
Tulburări ale sistemului nervos	Foarte frecvente	cefalee
	Frecvente	amețeală
	Mai puțin frecvente	somnolență, reacții vasovagale (ca răspuns la injecții)
Tulburări gastrointestinale	Foarte frecvente	creșterea amilazei pancreatice ²
	Frecvente	greață, vărsături, durere abdominală ³ , flatulență, diaree, disconfort abdominal ² , xerostomie ²
Tulburări hepatobiliare	Mai puțin frecvente	hepatotoxicitate
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Frecvente	erupții cutanate tranzitorii
Tulburări musculoscheletice și ale țesutului conjunctiv	Frecvente	mialgie
	Foarte frecvente	reacții la locul injectării (durere și disconfort, nodul, întărire), pirexie ³

Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Frecvente	reații la locul injectării (umflare, eritem, prurit, învinețire, senzația de căldură, hematom), fatigabilitate, astenie, dispoziție proastă
	Mai puțin frecvente	reații la locul injectării (celulită, abces, amorțeală, hemoragie, decolorare)
Investigații	Frecvente	creștere în greutate
	Mai puțin frecvente	valori crescute ale transaminazelor, valori crescute ale bilirubinei în sânge

- ¹ Frecvența RA identificate se bazează pe toate aparițiile raportate ale reacțiilor și nu sunt limitate la cele care sunt considerate cel puțin asociate de către investigator.
- ² Reacții adverse suplimentare la medicament observate în tratamentul cu rilpivirină oral în alte studii.
- ³ Durerea abdominală include următorul termen preferat MedDRA grupat: durere abdominală, durere abdominală superioară.
- ⁴ Erupecie cutanată tranzitorie include următorii termeni preferați MedDRA grupați: erupție, erupție eritematoasă, erupție generalizată, erupție maculară, erupție papulo-maculară, erupție morbiliformă, erupție papulară, erupție pruritică.
- ⁵ Pirexia include următorii termeni preferați MedDRA grupați: pirexie, senzație de căldură, temperatură ridicată a corpului. Majoritatea evenimentelor de pirexie au fost raportate în decurs de o săptămână de la injectii.

La 96 și la 124 de săptămâni în studiul FLAIR, profilul global de siguranță a rămas constant în raport cu cel din săptămâna 48, fără rezultate noi referitoare la siguranță. În etapa de prelungire a studiului FLAIR, inițierea tratamentului injectabil cu rilpivirină plus cabotegravir fără doza preliminară cu administrare orală (direct injectie) nu a fost asociată cu nicio problemă nouă de siguranță legată de omiterea etapei preliminare orale.

Descrierea anumitor reacții adverse

Reacții la locul injectării (RLI)

Până la 1 % dintre subiecți au întrerupt tratamentul injectabil cu rilpivirină și cabotegravir din cauza RLI.

Reacțiile la locul injectării au fost, în general, ușoare (grad 1, 70-75 % dintre subiecți) sau moderate (grad 2, 27-36 % dintre subiecți). Trei-patru la sută dintre subiecți au prezentat RLI severe (grad 3). Mediana duratei evenimentelor RLI a fost de 3 zile. Procentul de subiecți care au raportat RLI a scăzut cu timpul.

Creștere în greutate

La punctul temporal săptămâna 48, subiecții din studiile de fază III FLAIR și ATLAS cărora li s-a administrat rilpivirină plus cabotegravir au crescut în greutate cu o mediană de 1,5 kg; subiecții care și-au continuat schema curentă de tratament antiretroviral (SCTA) au crescut în greutate cu o mediană de 1,0 kg (analiză coroborată).

În studiile de individuale FLAIR și ATLAS, mediana creșterii în greutate în brațele de tratament cu rilpivirină plus cabotegravir a fost de 1,3 kg și, respectiv, 1,8 kg, comparativ cu 1,5 kg și 0,3 kg în brațele SCTA.

La punctul temporal săptămâna 48, mediana creșterii în greutate în studiul ATLAS-2M în ambele brațe de tratament cu rilpivirină+cabotegravir, atât lunar, cât și la interval de 2 luni, a fost de 1,0 kg.

Modificări ale analizelor chimice de laborator

Au fost observate niveluri crescute ale transaminazelor (ALT/AST) la subiecții cărora li s-a administrat rilpivirină plus cabotegravir în timpul studiilor clinice. Aceste creșteri au fost, în principal, atribuite hepatitei virale acute. Câțiva subiecți tratați cu rilpivirină cu administrare orală plus tratament cu cabotegravir oral au avut creșteri ale valorilor transaminazei atribuite suspiciunii de hepatotoxicitate asociată cu medicamentul; aceste modificări au fost reversibile la întreruperea tratamentului.

Au fost observate creșteri mici, neprogresive ale bilirubinei totale (fără icter clinic) sub tratamentul cu rilpivirină plus cabotegravir. Aceste modificări nu sunt considerate clinic relevante, deoarece reflectă probabil concurența dintre cabotegravir și bilirubina neconjugată pentru o cale de clearance comună (UGT1A1).

În timpul studiilor clinice cu rilpivirină împreună cu cabotegravir au fost observate niveluri crescute ale lipazelor. Creșteri ale lipazei de gradul 3 și 4 au apărut la o incidență mai mare cu rilpivirină plus cabotegravir comparativ cu CAR. Aceste creșteri au fost, în general, asimptomatice și nu au dus la întreruperea rilpivirinei și a cabotegravirului. Un caz de pancreatită fatală cu lipază de gradul 4 și factori de confuzie (inclusiv antecedente de pancreatită) a fost raportat în studiul ATLAS-2M pentru care nu a putut fi exclusă cauzalitatea regimului de injectare.

Copii și adolescenți

Pe baza datelor din analizele din săptămâna 16 (cohorta 1; n=25) și din săptămâna 24 (cohorta 2; n=144) ale studiului MOCHA (IMPAACT 2017), nu au fost identificate noi motive de îngrijorare privind siguranța la adolescenți (cu vârsta de cel puțin 12 ani și cu o greutate de 35 kg sau mai mult), comparativ cu profilul de siguranță stabilit pentru adulți.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, astfel cum este menționat în Anexa V.

4.9 Supradozaj

Experiența privind supradozajul cu rilpivirină este limitată în prezent. Dacă survine supradozajul, pacientul trebuie tratat prin măsuri de susținere și după cum este indicat clinic, cu monitorizarea semnelor vitale și EKG (intervalul QT), după caz. Deoarece rilpivirina este puternic legată de proteinele plasmatiche, este puțin probabil ca dializa să ducă la eliminarea semnificativă a substanței active.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Antivirale pentru uz sistemic, inhibitori non-nucleozidici ai reverstranscriptazei, codul ATC: J05AG05

Mecanism de acțiune

Rilpivirina este un INNRT diarilpirimidinic al HIV-1. Activitatea rilpivirinei este mediată prin inhibarea necompetitivă a reverstranscriptazei (RT) HIV-1. Rilpivirina nu inhibă polimerazele celulare α , β și γ ale ADN-ului uman.

Activitate antivirală *in vitro*

Rilpivirina a prezentat activitate împotriva tulpinilor de laborator HIV-1 de tip sălbatic într-o linie de celule T infectate acut, cu o valoare mediană CE_{50} pentru HIV-1/IIIB de 0,73 nM (0,27 ng/ml). Deși rilpivirina a demonstrat o activitate *in vitro* limitată împotriva HIV-2, cu valori ale CE_{50} ce variază de la 2510 până la 10830 nM (între 920 și 3970 ng/ml), în absența datelor clinice nu se recomandă tratamentul infecției cu HIV-2 folosind rilpivirina.

De asemenea, rilpivirina a demonstrat activitate antivirală împotriva unui număr mare de izolate primare HIV-1 grup M (subtipul A, B, C, D, F, G, H), cu valori ale CE_{50} ce variază de la 0,07 până la 1,01 nM (între 0,03 și 0,37 ng/ml) și izolate primare grup O cu valori ale CE_{50} ce variază de la 2,88 până la 8,45 nM (între 1,06 și 3,10 ng/ml).

Rezistența

Luând în considerare toate datele *in vitro* disponibile și datele *in vivo* generate în legătură cu rilpivirina cu administrare orală la pacienți netratați anterior, următoarele mutații asociate cu rezistența pot influența activitatea rilpivirinei dacă sunt prezente la momentul inițial: K101E, K101P, E138A, E138G, E138K, E138R, E138Q, V179L, Y181C, Y181I, Y181V, Y188L, H221Y, F227C, M230I, M230L și combinația de L100I și K103N.

În cultura celulară

Au fost selectate în culturi de celule tulpini rezistente la rilpivirină începând cu cele HIV-1 de tip sălbatic de diferite origini și subtipuri precum și HIV-1 rezistente la INNRT. Cel mai frecvent observate mutații asociate cu rezistența care au apărut au inclus L100I, K101E, V108I, E138K, V179F, Y181C, H221Y, F227C și M230I.

Adulții suprimați virusologic

Numărul subiecților care au îndeplinit criteriile de eșec virusologic confirmat (EVC) a fost redus în studiile de fază III ATLAS și FLAIR. Au existat 7 EVC sub tratament cu rilpivirină plus cabotegravir (7/591, 1,2 %) și 7 EVC sub schema curentă de tratament antiretroviral (7/591, 1,2 %) până în săptămâna 48. În grupul de tratament cu rilpivirină plus cabotegravir din analiza coroborată, 5/591 (0,8 %) dintre subiecți au dezvoltat rezistență: 5/591 (0,8 %) și 4/591 (0,7 %) cu mutații asociate cu rezistența la rilpivirină (K101E [n=1], E138A/E/K/T [n=1], E138A [n=1] sau E138K [n=2]) și/sau cabotegravir (G140R [n=1], Q148R [n=2] sau, respectiv, N155H [n=1]). Cele 4 EVC sub tratament cu cabotegravir plus rilpivirină în cadrul studiului FLAIR au fost pacienți cu HIV-1 subtipul A1 (n=3) sau AG (n=1). A existat un caz de EVC în FLAIR căruia nu i s-a administrat niciodată o injecție. Cele 3 cazuri de EVC sub tratament cu cabotegravir plus rilpivirină din cadrul studiului ATLAS aveau HIV-1 subtipul A, A1 sau AG. În 2 dintre aceste 3 EVC, mutațiile asociate rezistenței la rilpivirină observate în cazul eșecului au fost observate de asemenea și la momentul inițial în celulele mononucleare din sângele periferic (PBMC) din ADN HIV-1.

În studiul ATLAS-2M, 10 dintre subiecți au îndeplinit criteriile EVC până în săptămâna 48: 8/522 (1,5 %) în brațul de tratament Q8W și 2/523 (0,4 %) în brațul de tratament Q4W. În grupul de tratament Q8W, 5/522 (1,0 %) au dezvoltat rezistență: 4/522 (0,8 %) și 5/522 (1,0 %) cu mutații asociate cu rezistența la rilpivirină (E138A [n=1], E138K [n=1], K101E [n=2] sau Y188L [n=1]) și/sau, respectiv, cabotegravir (Q148R [n=3] sau N155H [n=4]). În grupul de tratament Q4W, 2/523 (0,4 %) au dezvoltat rezistență: 1/523 (0,2 %) și 2/523 (0,4 %) au avut mutații asociate cu rezistența la rilpivirină (K101E [n=1], M230L [n=1]) și/sau, respectiv, cabotegravir (E138K [n=1], Q148R [n=1] sau N155H [n=1]). La momentul inițial în brațul de tratament Q8W, 5 subiecți au avut mutații asociate cu rezistența la rilpivirină, iar 1 dintre acești subiecți a avut mutații asociate cu rezistența la cabotegravir. Niciunul dintre subiecții din brațul de tratament Q4W nu a avut la momentul inițial niciun fel de mutații asociate cu rezistența la rilpivirină sau cabotegravir. Cele 10 cazuri de EVC sub tratament cu cabotegravir plus rilpivirină din studiul ATLAS-2M au avut HIV-1 subtipul A (n=1), A1 (n=2), B (n=4), C (n=2) sau Complex (n=1).

Rezistență încrucișată

Virus mutant la INNRT dependent de poziționare

La un număr de 67 de tulpini de laborator de HIV-1 recombinant cu o mutație în pozițiile RT asociate cu rezistența la INNRT, inclusiv cele mai frecvente, K103N și Y181C, rilpivirina a demonstrat activitate antivirală împotriva a 64 (96 %) dintre aceste tulpini. Singurele mutații asociate rezistenței asociate cu o pierdere a sensibilității la rilpivirină au fost: K101P, Y181I și Y181V. Mutația K103N nu a determinat reducerea susceptibilității la rilpivirină de la sine, dar asocierea de K103N și L100I a dus la o reducere de 7 ori a susceptibilității la rilpivirină.

Izolate clinice recombinante

Rilpivirina și-a menținut sensibilitatea ($FM \leq BCO$) în cazul a 62 % din 4786 de izolate clinice recombinante de HIV-1 rezistente la efavirenz și/sau nevirapină.

Adulții suprimați virusologic

La analiza din săptămâna 48 din cadrul studiilor de fază III ATLAS și FLAIR, 5/7 EVC au prezentat rezistență fenotipică față de rilpivirină la eșec. La acești 5 pacienți, rezistența încrucișată fenotipică a fost observată față de efavirenz ($n = 4$), etravirină ($n = 3$) și nevirapină ($n = 4$).

Efecte asupra electrocardiografei

Nu a fost demonstrat niciun efect asupra intervalului QTcF al rilpivirinei orale la doza recomandată de 25 mg o dată pe zi într-un studiu randomizat, controlat cu placebo și activ (moxifloxacină 400 mg o dată pe zi) și încrucișat, efectuat la 60 de adulți sănătoși, cu 13 măsurători pe parcursul a 24 de ore de la atingerea stării de echilibru. Concentrațiile plasmatice ale rilpivirinei după injecțiile cu REKAMBYS sunt comparabile cu cele atinse în tratamentul cu rilpivirină cu administrare orală în doză de 25 mg qd. REKAMBYS cu administrare orală la doza recomandată de 600 mg o dată pe lună sau 900 mg o dată la 2 luni nu este asociată cu un efect relevant clinic asupra QTc.

La adulți sănătoși, atunci când au fost administrate doze de rilpivirină mult mai mari decât doza terapeutică, de 75 mg o dată pe zi și 300 mg o dată pe zi, diferențele maxime ajustate în funcție de durata medie (limita superioară a intervalului de încredere 95 %) ale intervalul QTcF față de placebo după corecția inițială a fost de 10,7 (15,3) și, respectiv 23,3 (28,4) ms. Administrarea rilpivirinei orale în doză de 75 mg o dată pe zi și 300 mg o dată pe zi a determinat o valoare medie a C_{max} la starea de echilibru de aproximativ 4,4 și, respectiv, 16 ori mai mare decât valoarea medie a C_{max} la starea de echilibru observată la doza recomandată de REKAMBYS de 600 mg o dată pe zi. Administrarea rilpivirinei orale în doză de 75 mg o dată pe zi și 300 mg o dată pe zi a determinat o valoare medie a C_{max} la starea de echilibru de aproximativ 4,1 și, respectiv, 10,7 ori mai mare decât valoarea medie a C_{max} la starea de echilibru observată la doza recomandată de REKAMBYS de 900 mg la interval de 2 luni.

Eficacitate și siguranță clinică

Adulți

Administrare lunară

Eficacitatea injecției cu REKAMBYS plus cabotegravir a fost evaluată în două studii de fază III randomizate, multicentrice, controlate activ, pe grupuri paralele, în regim deschis, de noninferioritate, FLAIR (201584) și ATLAS (201585). Analiza primară a fost efectuată după ce toți subiecții au finalizat vizita din săptămâna 48 sau au întrerupt studiul prematur.

Pacienți suprimați virusologic (aflați anterior sub regim de tratament bazat pe dolutegravir timp de 20 de săptămâni)

În studiul FLAIR, unui număr de 629 de subiecți cu infecție cu HIV-1 netratați anterior cu tratament antiretroviral (TAR) i s-a administrat o schemă care conține INI dolutegravir timp de 20 de săptămâni (fie dolutegravir/abacavir/lamivudină, fie dolutegravir + alți 2 inhibitori nucleozidici ai revers transcriptazei dacă subiecții erau pozitivi la HLA-B*5701). Subiecții care erau suprimați virusologic ($ARN\ HIV-1 < 50$ de copii/ml, $n = 566$) au fost apoi randomizați (în raport de 1:1) fie să li se administreze fie o schemă de tratament cu rilpivirină plus cabotegravir fie să continue SCTA. Subiecții randomizați să li se administreze schema de tratament cu rilpivirină plus cabotegravir au inițiat tratamentul cu doza preliminară cu administrare orală cu un comprimat de cabotegravir (30 mg) plus un comprimat de rilpivirină (25 mg) o dată pe zi timp de cel puțin 4 săptămâni, urmat de tratamentul cu cabotegravir injectabil (luna 1: 600 mg, începând cu luna 2: 400 mg injecție) plus rilpivirină injecție: (luna 1: 900 mg injecție, începând cu luna 2: 600 mg injecție) lunar timp de 96 de săptămâni.

Pacienți suprimați virusologic (stabili pe TAR anterioară timp ce cel puțin 6 luni)

În studiul ATLAS, 616 subiecți cu infecție cu HIV-1, tratați anterior cu TAR, suprimați virusologic (timp de cel puțin 6 luni) (ARN HIV-1 < 50 de copii/ml) au fost randomizați (în raport de 1:1) fie să li se administreze o schemă de tratament cu rilpivirină plus cabotegravir fie să continue SCTA. Subiecții randomizați să li se administreze schema de tratament cu rilpivirină plus cabotegravir au inițiat tratamentul cu doza preliminară cu administrare orală cu un comprimat de cabotegravir (30 mg) plus un comprimat de rilpivirină (25 mg) o dată pe zi timp de cel puțin 4 săptămâni, urmat de tratamentul cu cabotegravir injectabil (luna 1: 600 mg, începând cu luna 2: 400 mg injecție) plus rilpivirină injecție: (luna 1: 900 mg injecție, începând cu luna 2: 600 mg injecție) lunar timp de încă 44 de săptămâni. În studiul ATLAS, 50 %, 17 % și 33 % dintre subiecți au primit un INNRT, IP sau, respectiv, INI, dat fiind că clasa din care face parte cel de-al treilea agent terapeutic pe care îl luau la momentul inițial înainte de randomizare și acesta erau similare între brațele de tratament.

Studii coroborate de fază III

La momentul inițial, în analiza coroborată, mediana vârstei subiecților în brațul de tratament cu rilpivirină plus cabotegravir era de 38 de ani, 27 % erau femei, 27 % erau non-caucazieni, 1 % aveau vârsta ≥ 65 de ani și 7 % aveau un număr de celule CD4+ mai mic de 350 de celule pe mm³; aceste caracteristici erau similare între brațele de tratament.

Criteriul final principal de evaluare în ambele studii a fost procentul de subiecți cu un nivel plasmatic de ARN HIV-1 ≥ 50 de copii/ml în săptămâna 48 (algoritmul Snapshot pentru populația ITT-E).

Într-o analiză coroborată a celor două studii de fază III, schema de tratament cu rilpivirină plus cabotegravir a fost non-inferioară față de SCTA în ceea ce privește procentul de subiecți cu ARN HIV-1 plasmatic ≥ 50 c/ml (1,9 % și, respectiv, 1,7 %) în săptămâna 48. Diferența de tratament ajustată între rilpivirină plus cabotegravir și SCTA (0,2; Î 95 %: -1,4, 1,7) a atins criteriul de non-inferioritate (limita superioară a Î 95 % mai mică de 4 %) [vezi Tabelul 7].

Criteriul final principal de evaluare și alte rezultate din săptămâna 48, inclusiv rezultatele în funcție de factorii inițiali, pentru studiile FLAIR, ATLAS și datele coroborate sunt prezentate în Tabelul 8 și Tabelul 9.

Tabelul 8 Rezultatele virusologice ale tratamentului randomizat în studiile FLAIR și ATLAS în săptămâna 48 (analiza Snapshot)

	FLAIR		ATLAS		Date coroborate	
	RPV+ CAB N = 283	SCTA N = 283	RPV+ CAB N = 308	SCTA N = 308	RPV+ CAB N = 591	SCTA N = 591
ARN HIV-1 ≥ 50 copii/ml[†]	6 (2,1)	7 (2,5)	5 (1,6)	3 (1,0)	11 (1,9)	10 (1,7)
Diferență de tratament % (Î 95 %)*	-0,4 (-2,8, 2,1)		0,7 (-1,2, 2,5)		0,2 (-1,4, 1,7)	
ARN HIV-1 < 50 copii/ml	265 (93,6)	264 (93,3)	285 (92,5)	294 (95,5)	550 (93,1)	558 (94,4)
Diferență de tratament % (Î 95 %)*	0,4 (-3,7, 4,5)		-3,0 (-6,7, 0,7)		-1,4 (-4,1, 1,4)	
Nu sunt disponibile date virusologice în fereastra din săptămâna 48	12 (4,2)	12 (4,2)	18 (5,8)	11 (3,6)	30 (5,1)	23 (3,9)
Motive						
Întreruperea studiului/tratamentului cu medicamentul de studiu din cauza unui eveniment advers sau a decesului	8 (2,8)	2 (0,7)	11 (3,6)	5 (1,6)	19 (3,2)	7 (1,2)

Întreruperea studiului/tratamentului cu medicamentul de studiu din alte motive	4 (1,4)	10 (3,5)	7 (2,3)	6 (1,9)	11 (1,9)	16 (2,7)
Date lipsă în timpul ferestrei dar în studiu	0	0	0	0	0	0

* Ajustat în funcție de factorii de stratificare de la momentul inițial.

† Include subiecți care au întrerupt din cauza ineficienței, au întrerupt deși nu erau suprimați.

N = număr de subiecți în fiecare grup de tratament, Î = interval de încredere; SCTA = schemă curentă de tratament antiretroviral; RPV = rilpivirină, CAB = cabotegravir.

Tabelul 9 Procentul de subiecți cu un nivel plasmatic de ARN HIV-1 ≥ 50 de copii/ml în săptămâna 48 în funcție de factorii inițiali principali (rezultatele analizei Snapshot).

Factori inițiali		Date coroborate din studiile FLAIR și ATLAS	
		RPV+CAB N = 591 n/N (%)	SCTA N = 591 n/N (%)
CD4+ la momentul inițial (celule/mm³)	< 350	0/42	2/54 (3,7)
	≥ 350 și < 500	5/120 (4,2)	0/117
	≥ 500	6/429 (1,4)	8/420 (1,9)
Sex	Bărbați	6/429 (1,4)	9/423 (2,1)
	Femei	5/162 (3,1)	1/168 (0,6)
Rasă	Caucazieni	9/430 (2,1)	7/408 (1,7)
	De culoare/afro-americieni	2/109 (1,8)	3/133 (2,3)
	Asiatici/Altele	0/52	0/48
IMC	< 30 kg/m ²	6/491 (1,2)	8/488 (1,6)
	≥ 30 kg/m ²	5/100 (5,0)	2/103 (1,9)
Vârsta (ani)	< 50	9/492 (1,8)	8/466 (1,7)
	≥ 50	2/99 (2,0)	2/125 (1,6)
Terapie antivirală inițială la randomizare	IP	1/51 (2,0)	0/54
	INI	6/385 (1,6)	9/382 (2,4)
	INNRT	4/155 (2,6)	1/155 (0,6)

IMC = indice de masă corporală; IP = inhibitor de protează; INI = inhibitor de integrază, INNRT = inhibitor non-nucleozidic al revers transcriptazei; RPV = rilpivirină, CAB = cabotegravir, SCTA = schema curentă de tratament antiretroviral

În studiile FLAIR și ATLAS, diferențele de tratament la nivelul caracteristicilor de la momentul inițial (număr CD4+, sex, vârstă, rasă, IMC, clasa terapeutică a celui de-al treilea agent la momentul inițial) erau comparabile.

Săptămâna 96 din studiul FLAIR

La 96 de săptămâni în studiul FLAIR, rezultatele au rămas constante în raport cu cele din săptămâna 48. Procentul de pacienți care aveau un nivel plasmatic de ARN HIV-1 ≥ 50 c/ml în brațele de tratament cu rilpivirină plus cabotegravir (n = 283) și SCTA (n = 283) era de 3,2 % și, respectiv, 3,2 % [diferența de tratament ajustată între rilpivirină plus cabotegravir și SCTA (0,0; Î 95 %: -2,9, 2,9)]. Procentul de pacienți care aveau un nivel plasmatic de ARN HIV-1 < 50 c/ml în brațele de tratament cu rilpivirină plus cabotegravir și SCTA era de 87 % și, respectiv, 89 % [diferența de tratament ajustată între rilpivirină plus cabotegravir și SCTA (-2,8; Î 95 %: -8,2, 2,5)].

Injecția directă comparativ cu doza preliminară cu administrare orală în săptămâna 124 din studiul FLAIR

La 124 de săptămâni în studiul FLAIR, s-a efectuat o evaluare a siguranței și eficacității pentru pacienții care au ales să treacă în săptămâna 100 de la tratamentul cu abacavir/dolutegravir/lamivudină la cel cu rilpivirină plus cabotegravir în etapa de prelungire. Pacienții au avut opțiunea de a trece cu sau fără o etapă preliminară cu administrare orală, creând astfel un grup căruia i s-a administrat doza preliminară orală și unul căruia i s-a administrat direct injecția.

În săptămâna 124, procentul de subiecți care aveau un nivel plasmatic de ARN HIV-1 ≥ 50 c/ml era de 1/121 (0,8%) și de 1/111 (0,9%) în grupul căruia i s-a administrat doza preliminară orală și, respectiv, grupul căruia i s-a administrat direct injecția. Ratele de supresie virusologică (ARN HIV-1 < 50 c/ml) au fost similare atât în grupul căruia i s-a administrat doza preliminară orală [113/121 (93,4%)] cât și în grupul căruia i s-a administrat direct injecția [110/111 (99,1%)].

Administrare la interval de 2 luni

Pacienți suprimați virusologic (stabili pe TAR anterioară timp de cel puțin 6 luni)

Eficacitatea și siguranța rilpivirinei injectabile administrate la interval de 2 luni au fost evaluate într-un studiu de fază IIIb randomizat, multicentric, cu brațe paralele, în regim deschis, de non-inferioritate numit ATLAS-2M (207966). Analiza primară a fost efectuată după ce toți subiecții au finalizat vizita din săptămâna 48 sau au întrerupt studiul prematur.

În cadrul studiului ATLAS-2M, au fost randomizați (în raport de 1:1) 1045 de subiecți cu infecție cu HIV-1, tratați anterior cu TAR, suprimați virusologic, cărora li s-a administrat o schemă de tratament injectabil cu rilpivirină plus cabotegravir fie lunar, fie la interval de 2 luni. Subiecților care erau inițial sub tratament fără cabotegravir/rilpivirină li s-a administrat tratament preliminar oral constând într-un comprimat de rilpivirină (25 mg) plus un comprimat de cabotegravir (30 mg) pe zi timp de cel puțin 4 săptămâni. Subiecților randomizați cărora li s-au administrat injecții lunare cu rilpivirină (luna 1: 900 mg injecție, începând cu luna 2: 600 mg injecție) și cabotegravir injecții (luna 1: 600 mg injecție, începând cu luna 2: 400 mg injecție administrată) au fost tratați timp de încă 44 de săptămâni. Subiecților randomizați li s-au administrat injecții cu rilpivirină la interval de 2 luni (900 mg injecție în lunile 1, 2, 4 și ulterior la interval de 2 luni) și cabotegravir injecție (600 mg injecție în lunile 1, 2, 4 și ulterior la interval de 2 luni) timp de încă 44 de săptămâni. Înainte de randomizare, 63 %, 13 % și 24 % dintre subiecți au fost tratați cu rilpivirină plus cabotegravir timp de 0 săptămâni, 1 până la 24 de săptămâni și, respectiv, > 24 de săptămâni.

La momentul inițial, mediana vârstei subiecților era de 42 de ani, 27 % erau femei, 27 % erau non-caucazieni, 4 % aveau vârsta ≥ 65 de ani și 6 % aveau un număr de celule CD4+ mai mic de 350 de celule pe mm^3 ; aceste caracteristici erau similare între brațele de tratament.

Criteriul primar final de evaluare în studiul ATLAS-2M a fost procentul de subiecți cu un nivel plasmatic de ARN HIV-1 ≥ 50 de copii/ml în săptămâna 48 (algoritmul Snapshot pentru populația ITT-E).

În studiul ATLAS-2M, schema de tratament cu rilpivirină plus cabotegravir administrată la interval de 2 luni a fost non-inferioară față de cabotegravir și rilpivirină administrate lunar pe baza procentului de subiecți cu un nivel plasmatic de ARN HIV-1 ≥ 50 c/ml (1,7 % și, respectiv, 1,0 %) în săptămâna 48. Diferența de tratament ajustată între cabotegravir împreună cu rilpivirină administrate la interval de 2 luni și lunar (0,8; ÎI 95 %: -0,6, 2,2) a atins criteriul de non-inferioritate (limita superioară a ÎI 95 % mai mică de 4 %).

Tabelul 10 Rezultatele virusologice ale tratamentului randomizat în studiul ATLAS-2M la 48 de săptămâni (analiza Snapshot)

	Administrare la interval de 2 luni (Q8W)	Administrare lunară (Q4W)
	N = 522 (%)	N = 523 (%)
ARN HIV-1 ≥ 50 copii/ml[†]	9 (1,7)	5 (1,0)
Diferență de tratament % (ÎI 95 %)*	0,8 (-0,6, 2,2)	
ARN HIV-1 < 50 copii/ml	492 (94,3)	489 (93,5)
Diferență de tratament % (ÎI 95 %)*	0,8 (-2,1, 3,7)	
Nu sunt disponibile date virusologice în fereastra din săptămâna 48	21 (4,0)	29 (5,5)
Motive:		
Întreruperea studiului din cauza evenimentelor adverse sau a decesului	9 (1,7)	13 (2,5)
Întreruperea studiului din alte motive ^a	12 (2,3)	16 (3,1)
În studiu dar date lipsă în fereastră	0	0

* Ajustat în funcție de factorii de stratificare de la momentul inițial.

[†] Include subiecți care au întrerupt din cauza ineficienței, au întrerupt deși nu erau suprimați.

N = număr de subiecți în fiecare grup de tratament, ÎI = interval de încredere; SCTA = schemă curentă de tratament antiretroviral.

Tabelul 11 Procentul de subiecți cu un nivel plasmatic de ARN HIV-1 ≥ 50 de copii/ml în studiul ATLAS în săptămâna 48 în funcție de factorii inițiali principali (rezultatele analizei Snapshot).

		Număr de ARN HIV-1 ≥ 50 copii/ml/total evaluat (%)	
		Administrare la interval de 2 luni (Q8W)	Administrare lunară (Q4W)
Număr de celule CD4+ la momentul inițial (celule/mm³)	< 350	1/ 35 (2,9)	1/ 27 (3,7)
	între 350 și < 500	1/ 96 (1,0)	0/ 89
	≥ 500	7/391 (1,8)	4/407 (1,0)
Sex	Bărbați	4/385 (1,0)	5/380 (1,3)
	Femei	5/137 (3,5)	0/143
Rasă	Caucazieni	5/370 (1,4)	5/393 (1,3)
	Altele decât caucazian	4/152 (2,6)	0/130
	De culoare/ afro-americieni	4/101 (4,0)	0/ 90
	Altele decât de culoare/afro-americieni	5/421 (1,2)	5/421 (1,2)
IMC	< 30 kg/m ²	3/409 (0,7)	3/425 (0,7)
	≥ 30 kg/m ²	6/113 (5,3)	2/98 (2,0)
Vârsta (ani)	< 35	4/137 (2,9)	1/145 (0,7)
	între 35 și < 50 de ani	3/242 (1,2)	2/239 (0,8)
	> 50	2/143 (1,4)	2/139 (1,4)
Expunere anterioară la CAB/RPV	Nu e cazul	5/327 (1,5)	5/327 (1,5)
	1-24 de săptămâni	3/69 (4,3)	0/68
	> 24 de săptămâni	1/126 (0,8)	0/128

IMC = indice de masă corporală, CAB = cabotegravir, RPV = rilpivirină

În studiul ATLAS-2M, diferențele de tratament pe baza criteriului primar final de evaluare pentru toate caracteristicile de la momentul inițial (număr de limfocite CD4+, sex, rasă, IMC, vârstă și expunere anterioară la cabotegravir/rilpivirină) nu au fost semnificative clinic.

Rezultatele privind eficacitatea în săptămâna 96 corespund rezultatelor criteriului final principal de evaluare din săptămâna 48. Injecțiile cu rilpivirină plus cabotegravir administrate la interval de 2 luni sunt non-inferioare față de rilpivirină și cabotegravir administrate lunar. Proporția de subiecți care aveau un nivel plasmatic de ARN HIV-1 ≥ 50 c/ml în săptămâna 96 în grupul de tratament cu administrare de rilpivirină plus cabotegravir la interval de 2 luni ($n = 522$) și în grupul de tratament cu administrare de rilpivirină plus cabotegravir lunar ($n = 523$) a fost de 2,1% și, respectiv, 1,1% [diferența de tratament ajustată între administrarea de rilpivirină plus cabotegravir la interval de 2 luni și lunar (1,0; ÎI 95%: -0,6, 2,5)]. Proporția de subiecți care aveau un nivel plasmatic de ARN HIV-1 < 50 c/ml în săptămâna 96 în grupul de tratament cu rilpivirină plus cabotegravir la interval de 2 luni și în grupul de tratament cu administrare de rilpivirină plus cabotegravir lunar a fost de 91% și, respectiv, 90,2% [diferența de tratament ajustată între administrarea de rilpivirină plus cabotegravir la interval de 2 luni și lunar (0,8; ÎI 95%: -2,8, 4,3)].

Rezultatele privind eficacitatea în săptămâna 152 corespund rezultatelor criteriului final principal de evaluare din săptămâna 48 și săptămâna 96. Injecțiile cu rilpivirină plus cabotegravir administrate la interval de 2 luni sunt non-inferioare față de rilpivirină și cabotegravir administrate lunar. Într-o analiză a intenției de tratament, proporția de subiecți care aveau un nivel plasmatic de ARN HIV-1 ≥ 50 c/ml în săptămâna 152 în grupul de tratament cu administrare de rilpivirină plus cabotegravir la interval de 2 luni ($n = 522$) și în grupul de tratament cu administrare de rilpivirină plus cabotegravir lunar ($n = 523$) a fost de 2,7% și, respectiv, 1,0% [diferența de tratament ajustată între administrarea de rilpivirină plus cabotegravir la interval de 2 luni și lunar (1,7; ÎI 95%: 0,1, 3,3)]. Într-o analiză a intenției de tratament, proporția de subiecți care aveau un nivel plasmatic de ARN HIV-1 < 50 c/ml în săptămâna 152 în grupul de tratament cu rilpivirină plus cabotegravir la interval de 2 luni și în grupul de tratament cu administrare de rilpivirină plus cabotegravir lunar a fost de 87% și, respectiv, 86% [diferența de tratament ajustată între administrarea de rilpivirină plus cabotegravir la interval de 2 luni și lunar (1,5; ÎI 95%: -2,6, 5,6)].

Analize post-hoc

Analizele multivariabile ale studiilor coroborate de fază III (ATLAS până la 96 de săptămâni, FLAIR până la 124 de săptămâni, ATLAS-2M până la 152 de săptămâni) au examinat influența unor factori variați asupra riscului de EVC. Analiza factorilor de la momentul inițial (AFMI) a examinat caracteristicile virale și cele ale participanților de la momentul inițial și regimul de administrare; iar analiza multivariabilă (AMV) a inclus factorii de la momentul inițial și a încorporat concentrațiile plasmatice de medicament anticipate după momentul inițial la eșecul virusologic confirmat (EVC), utilizând modelarea regresiei cu o procedură de selecție a variabilelor. Pentru un total de 4291 persoane-ani, rata de incidență neajustată a EVC a fost de 0,54 per 100 de persoane-ani; au fost raportate 23 EVC (1,4% din 1651 de persoane din aceste studii).

AFMI a demonstrat că mutațiile de rezistență la rilpivirină (coeficientul ratei de incidență CRI = 21,65, $p < 0,0001$), HIV-1 subtipul A6/A1 (CRI = 12,87, $p < 0,0001$) și creșterea CRI a indicelui de masă corporală = 1,09 per 1 unitate, $p = 0,04$; CRI = 3,97 de ≥ 30 kg/m², $p = 0,01$) au fost asociate cu EVC. Alte variabile, inclusiv administrarea dozelor în regim Q4W sau Q8W, sexul feminin sau mutațiile de rezistență CAB/INI nu au prezentat asocieri semnificative cu EVC. O combinație a cel puțin 2 dintre următorii factori cheie de la momentul inițial a fost asociată cu un risc crescut de EVC: mutațiile asociate cu rezistența la rilpivirină, HIV-1 subtipul A6/A1 sau IMC ≥ 30 kg/m² (Tabelul 12).

Tabelul 12 Rezultate virusologice în funcție de prezența factorilor cheie de la momentul inițial ale mutațiilor rezistenței la rilpivirină, HIV-1 subtipul A6/A1¹ și IMC ≥ 30 kg/m²

Factori la momentul inițial (număr)	Succese virusologice ²	Eșec virusologic confirmat (%) 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
TOTAL (95% Interval de încredere)	1231/1431 (86/0) (84,1%, 87,8%)	23/1431 (1,6) ⁶ (1,0%, 2,4%)

¹ Clasificarea HIV-1 subtipul A1 sau A6 bazată pe panoul Bibliotecii Naționale Los Alamos din baza de date cu Secvențe HIV (iunie 2020)

² Pe baza algoritmului instantaneu FDA pentru ARN < 50 copii/ml în săptămâna 48 pentru ATLAS, în săptămâna 124 pentru FLAIR, în săptămâna 152 pentru ATLAS-2M.

³ Definit ca două măsurători consecutive ARN HIV ≥ 200 copii/ml.

⁴ Valoare predictivă pozitivă (VPP) < 1%; Valoare predictivă negativă (VPN) 98,5%; sensibilitate 34,8%; specificitate 71,94%

⁵ VPP 19,3%; VPN 99,1%; sensibilitate 47,8%; specificitate 96,7%

⁶ Set de date de analiză cu toate covariabilele non-absente pentru factorii de la momentul inițial (dintr-un total de 1651 de persoane)

La pacienții care prezintă cel puțin doi dintre acești factori de risc, proporția subiecților care au avut EVC a fost mai mare decât cea observată la pacienții fără niciun factor de risc sau cu un singur factor de risc, cu EVC identificat la 6/24 de pacienți [25,0%, 95% ÎI (9,8%, 46,7%)] cu regim de administrare la interval de 2 luni și 5/33 de pacienți [15,2%, 95% ÎI (5,1%, 31,9%)] cu regim de administrare lunar.

Combinarea tratamentului cu administrare orală cu alte ART

Într-o analiză retrospectivă a datelor cumulate din 3 studii clinice (FLAIR, ATLAS-2M și LATTE-2/studiul 200056), au fost incluși 29 de subiecți care au utilizat pentru o perioadă medie de 59 de zile (percentila 25 și 75 53-135) tratament cu administrare orală combinat cu ART, altul decât rilpivirină plus cabotegravir (combinare alternativă a tratamentului cu administrare orală), în timpul tratamentului cu injecții intramusculare (IM) cu rilpivirină plus cabotegravir cu acțiune prelungită (AP). Vârsta medie a subiecților a fost de 32 de ani, 14% erau femei, 31% erau non-caucazieni, 97% utilizau un tratament pe bază de INI pentru combinarea alternativă a tratamentului cu administrare orală, 41% au utilizat un INNRT (inclusiv rilpivirină în 11/12 cazuri) și 62% au utilizat un INRT. Trei subiecți s-au retras în timpul administrării tratamentului combinat sau la scurt timp după trecerea la tratamentul cu administrare orală combinat din motive ce nu țin de siguranță. Majoritatea (≥96%) subiecților au menținut supresia virusologică (ARN HIV-1 plasmatic <50 c/ml). În timpul tratamentului alternativ combinat cu administrare orală și în timpul perioadei de după (până la 2 injecții cu rilpivirină și cabotegravir după trecerea la tratamentul cu administrare orală combinat), nu au fost observate cazuri de EVC (ARN HIV-1 plasmatic confirmat ≥200 c/ml).

Copii și adolescenți

Siguranța, acceptabilitatea, tolerabilitatea și farmacocinetica rilpivirinei plus cabotegravir au fost evaluate într-un studiu multicentric de fază I/II, în regim deschis, non-comparativ, în curs de desfășurare, studiul MOCHA (IMPAACT 2017).

În cohorta 2 a acestui studiu, 144 de adolescenți suprimați virusologic au întrerupt terapia antiretrovirală combinată (TARC) pe care au urmat-o înainte de studiu și li s-au administrat un comprimat de rilpivirină de 25 mg plus un comprimat de cabotegravir de 30 mg zilnic timp de cel puțin 4 săptămâni, iar apoi li s-au administrat injecții IM cu rilpivirină la un interval de 2 luni (lunile 1 și 2: o injecție de 900 mg, apoi o injecție de 900 mg la fiecare 2 luni) și injecții IM cu cabotegravir (lunile 1 și 2: o injecție de 600 mg, apoi o injecție de 600 mg la fiecare 2 luni).

La momentul inițial, vârsta mediană a participanților era de 15,0 ani, greutatea mediană era de 48,5 kg (interval: 35,2, 100,9), IMC median era de 19,5 kg/m² (interval: 16,0, 34,3), 51,4% erau femei, 98,6% erau non-caucazieni și 4 participanți aveau un număr de celule CD4+ mai mic de 350 de celule pe mm³.

Activitatea antivirală a fost evaluată ca obiectiv secundar, 139 din cei 144 de participanți (96,5% [algoritm instantaneu]) rămânând suprimați virusologic (valoare ARN HIV-1 plasmatic <50 c/ml) în săptămâna 24.

Agencia Europeană pentru Medicamente a suspendat temporar obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu rilpivirină injectabilă la una sau mai multe subgrupe de copii și adolescenți în tratamentul infecției cu HIV-1 (pentru informații privind utilizarea de către copii și adolescenți, vezi pct. 4.2).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Proprietățile farmacocinetice populaționale ale rilpivirinei au fost evaluate la adulți sănătoși și adulți cu infecție cu HIV-1.

Tabelul 13 Parametrii farmacocinetici ai rilpivirinei după administrarea orală o dată pe zi și după injecțiile intramusculare inițiale, lunare sau la interval de două luni cu rilpivirină la adulți

Etapă de administrare	Schema de administrare	Media geometrică (percentila 5, 95)		
		ASC _(0-tau) ^b (ng•h/ml)	C _{max} (ng/ml)	C _{tau} ^b (ng/ml)
Doza preliminară cu administrare orală ^c	25 mg cu administrare orală o dată pe zi	2.083 (1.125; 3.748)	116 (49; 244)	79 (32; 177)
Injecția inițială ^{a,d}	900 mg IM doza inițială	44.842 (21.712; 87,575)	144 (94; 221)	42(22; 79)
Injecție lunară ^{a,c}	600 mg IM lunar	68,324 (39,042; 118,111)	121 (68; 210)	86(50; 147)
Injecție la interval de 2 luni ^{a,c}	900 mg IM la interval de 2 luni	132.450 (76.638; 221.783)	138 (81; 228)	69(38; 119)

^a Pe baza estimărilor individuale post-hoc din modelul de farmacocinetică populațională de administrare IM a rilpivirinei (date coroborate FLAIR, ATLAS și ATLAS-2M).

^b tau este intervalul de administrare: 24 de ore pentru administrare orală; 1 sau 2 luni pentru injecțiile IM cu administrare lunară sau la interval de 2 luni.

^c Pentru rilpivirina cu administrare orală, C_{tau} reprezintă datele coroborate observate în studiile FLAIR, ATLAS și ATLAS-2M, iar ASC_(0-tau) și C_{max} reprezintă date farmacocinetice din studiile de fază III efectuate cu rilpivirină cu administrare orală.

^d Atunci când este administrată cu doza preliminară orală, C_{max} a injecției inițiale reflectă în primul rând dozele orale deoarece injecția inițială a fost administrată în aceeași zi cu ultima doză orală. Atunci când este administrată fără doza preliminară orală (direct injecție, n = 110), C_{max} a mediei geometrice (percentila 5, 95) observate a rilpivirinei (la o săptămână după injecția inițială) a fost de 68,0 ng/ml (28, 220) iar C_{tau} a fost de 49ng/ml (18, 138).

^e Date din săptămâna 48.

Absorbție

Injecția cu eliberare prelungită de rilpivirină prezintă o cinetică limitată a vitezei de absorbție (adică farmacocinetica în eliberare constantă) care rezultă din absorbția lentă din mușchiul gluteal în circulația sistemică, ceea ce conduce la concentrații plasmatice de rilpivirină susținute.

După o singură doză intramusculară, concentrațiile plasmatice de rilpivirină sunt detectabile în prima zi și cresc treptat, atingând concentrațiile plasmatice maxime după o medie de 3-4 zile. Rilpivirina a fost detectată în plasmă până la 52 de săptămâni sau mai mult după administrarea unei singure doze de rilpivirină. După un an de injecții lunare sau la interval de 2 luni, se atinge aproximativ 80 % din expunerea farmacocinetică la rilpivirină în stare de echilibru.

Expunerea plasmatică la rilpivirină crește proporțional sau ușor mai puțin decât proporțional cu doza după administrarea injecțiilor IM unice și repetate, în doze cuprinse între 300 și 1200 mg.

Distribuție

In vitro, rilpivirina este legată de proteinele plasmatică în proporție de aproximativ 99,7 % în special de albumină. Pe baza analizei farmacocinetice populaționale, volumul aparent tipic al compartimentului central (Vc/F) pentru rilpivirină după administrarea IM a fost estimat a fi 132 l, reflectând o distribuție moderată către țesuturile periferice.

Rilpivirina este prezentă în lichidul cefalorahidian (LCR). La subiecții cu infecție HIV-1 tratați cu o schemă de tratament injectabil cu rilpivirină plus cabotegavir, valoarea mediană a raportului între concentrația în LCR și cea plasmatică (n = 16) a fost de 1,07 la 1,32 % (interval: necuantificabil până la 1,69 %). Corespunzând concentrațiilor terapeutice ale rilpivirinei în LCR, nivelul în LCR al ARN HIV-1 (n = 16) a fost < 50 c/ml la 100 % și < 2 c/ml la 15/16 (94 %) subiecți. La același punct temporal, nivelul plasmatic al ARN HIV-1 (n = 18) a fost < 50 c/ml la 100 % și < 2 c/ml la 12/18 (66,7 %) subiecți.

Metabolizare

Studiile *in vitro* indică faptul că rilpivirina suferă în principal o metabolizare oxidativă mediată de sistemul enzimatic (CYP) 3A al citocromului P450.

Eliminare

Timpul mediu aparent de înjumătățire plasmatică al rilpivirinei este limitat de rata de absorbție și a fost estimat la 13-28 de săptămâni.

Clearance-ul plasmatic aparent (CL/F) al rilpivirinei a fost estimat la 5,08 l/h.

După administrarea orală a unei doze unice de rilpivirină marcată cu ^{14}C , în medie 85 % și 6,1 % din radioactivitate poate fi regăsită în materiile fecale și, respectiv, în urină. În materiile fecale, rilpivirina nemodificată reprezintă, în medie, 25 % din doza administrată. În urină au fost detectate numai cantități ne semnificative de rilpivirină nemodificată (< 1 % din doză).

Categorii speciale de pacienți

Sex

Nu au fost observate diferențe clinic relevante între expunerea la rilpivirină după administrarea intramusculară (IM) la bărbați și la femei.

Rasă

Nu au fost observate efecte clinic relevante ale rasei asupra expunerii după administrarea intramusculară.

IMC

Nu au fost observate efecte clinic relevante ale IMC asupra expunerii la rilpivirină după administrarea intramusculară.

Pacienți vârstnici

Nu au fost observate efecte clinic relevante ale vârstei asupra expunerii la rilpivirină după administrarea intramusculară. Datele farmacocinetice referitoare la rilpivirina administrată subiecților cu vârsta > 65 de ani sunt limitate.

Insuficiență renală

Farmacocinetica rilpivirinei nu a fost studiată la pacienți cu insuficiență renală. Eliminarea renală a rilpivirinei este neglijabilă. Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată. La pacienții cu insuficiență renală severă sau boală renală în stadiu terminal, rilpivirina trebuie utilizată cu precauție, deoarece concentrațiile plasmatică pot crește datorită modificării absorbției, distribuției medicamentului și/sau a metabolismului secundar disfuncției renale. La

pacienții cu insuficiență renală severă sau cu boală renală în stadiu terminal, rilpivirina trebuie utilizată în asociere cu un inhibitor puternic CYP3A numai dacă beneficiile terapeutice depășesc riscurile. Deoarece rilpivirina este legată puternic de proteinele plasmatiche, este puțin probabil că va fi eliminată în mod semnificativ prin hemodializă sau dializă peritoneală (vezi pct. 4.2).

Insuficiență hepatică

Rilpivirina este metabolizată și eliminată în principal de către ficat. Într-un studiu care a comparat 8 pacienți cu insuficiență hepatică ușoară (clasa A conform clasificării Child-Pugh), cu 8 pacienți din grupul de control și alți 8 pacienți cu insuficiență hepatică moderată (clasa B conform clasificării Child-Pugh) cu 8 pacienți din grupul de control, expunerea la doze repetate de rilpivirină cu administrare orală a fost cu 47 % mai mare la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară și cu 5 % mai mare la pacienții cu insuficiență hepatică moderată. Cu toate acestea, nu se poate exclude faptul că expunerea la rilpivirină liberă, activă farmacologic crește semnificativ în condiții de insuficiență hepatică moderată. Nu este necesară ajustarea dozei, dar se recomandă prudență la pacienții cu insuficiență hepatică moderată. Rilpivirina nu a fost studiată la pacienții cu insuficiență hepatică severă (scor Child-Pugh C). Prin urmare, rilpivirina nu este recomandată la pacienții cu insuficiență hepatică severă (vezi pct. 4.2).

Pacienți cu infecție concomitentă cu VHB/VHC

Analiza farmacocinetică populațională a indicat faptul că infecția concomitentă cu virusul hepatitic B și/sau C nu are niciun efect clinic relevant asupra expunerii la rilpivirină după administrarea orală a acesteia.

Copii și adolescenți

Nu au fost stabilite aspecte legate de farmacocinetica rilpivirinei la copiii cu vârsta sub 12 ani și la adolescenții cu o greutate mai mică de 35 kg.

Adolescenți

Analizele farmacocinetice populaționale nu au evidențiat diferențe clinic relevante în ceea ce privește expunerea între participanții adolescenți (cu vârsta de cel puțin 12 ani și cu o greutate de 35 kg sau mai mult) și participanții adulți infectați și neinfecțați cu HIV-1. Prin urmare, nu este necesară ajustarea dozei la adolescenții cu greutatea ≥ 35 kg.

Tabelul 14 Parametrii farmacocinetici ai rilpivirinei după administrarea orală o dată pe zi și după injecțiile intramusculare inițiale, lunare sau la interval de două luni cu rilpivirină la adolescenți (cu vârsta cuprinsă între 12 și mai puțin de 18 ani și cu o greutate ≥ 35 kg)

Populație	Etapa de administrare	Schema de administrare	Media geometrică (percentila 5, 95)		
			ASC _(0-tau) ^b (ng•h/ml)	C _{max} (ng/ml)	C _{tau} ^b (ng/ml)
Adolescenți	Doza preliminară cu administrare orală ^c	25 mg cu administrare orală o dată pe zi	2.389 (1,259; 4,414)	144 (81; 234)	76 (28; 184)
	Injecția inițială ^{a,d}	900 mg IM doza inițială	35,259 (20,301; 63,047)	135 (86; 211)	37 (22; 59)
	Injecție lunară ^{a,c}	600 mg IM lunar	84,280 (49,444; 156,987)	146 (85; 269)	109 (65; 202)
	Injecție la interval de 2 luni ^{a,f}	900 mg IM la interval de 2 luni	110,686 (78,480; 151,744)	108 (68; 164)	62 (45; 88)

-
- ^a Pe baza estimărilor individuale post-hoc din modelul de farmacocinetică populațională de administrare IM a rilpivirinei (MOCHA, IMPAACT 2017).
- ^b tau este intervalul de administrare: 24 de ore pentru administrare orală; 1 sau 2 luni pentru injecțiile IM cu administrare lunară sau la interval de 2 luni.
- ^c Valorile parametrilor de farmacocinetică pentru doza preliminară de administrare orală reprezintă o stare de echilibru.
- ^d Atunci când este administrată cu doza preliminară orală, C_{max} a injecției inițiale reflectă în primul rând dozele orale deoarece injecția inițială a fost administrată în aceeași zi cu ultima doză orală; cu toate acestea, valorile ASC_{tau} și C_{tau} din săptămâna 4 reflectă injecția inițială.
- ^e Injecție lunară: a 11-a injecție IM cu RPV cu acțiune prelungită (40-44 săptămâni după injecția de inițiere).
- ^f Injecție la fiecare 2 luni: a 6-a injecție IM cu RPV cu acțiune prelungită (36-44 săptămâni după injecția de inițiere).

5.3 Date preclinice de siguranță

Toate studiile au fost efectuate cu rilpivirină pentru administrare orală, cu excepția studiilor destinate investigării toleranței locale a injecțiilor cu rilpivirină.

Toxicitate după doze repetate

La rozătoare s-a observat toxicitate hepatică asociată cu inducția enzimelor hepatice. La câini s-au observat efecte asemănătoare colestazei.

Studii privind evaluarea toxicității asupra funcției de reproducere

Studiile la animale nu au evidențiat dovezi privind toxicitate embrionară sau fetală relevantă și niciun efect asupra funcției de reproducere. La șobolani și iepuri rilpivirina cu administrare orală nu a determinat teratogenitate. La șobolani și iepuri, expunerile embrionare la care nu se constată nicio reacție adversă (NOAEL) au fost de ≥ 12 și, respectiv ≥ 57 de ori mai mari decât expunerea la om, la doza maximă recomandată la om de 25 mg o dată pe zi la pacienții cu infecție cu HIV-1 sau la doza injectabilă intramuscular de 600 mg sau 900 mg de rilpivirină suspensie injectabilă cu durată lungă de acțiune.

Carcinogenitate și mutagenitate

S-a evaluat potențialul carcinogen al rilpivirinei orale în urma administrării la șoareci și șobolani, prin gavaj oral, pe o perioadă de până la 104 săptămâni. La cele mai mici doze testate în studiile referitoare la carcinogenitate, expunerile sistemice (pe baza ASC) la rilpivirină au fost de ≥ 17 ori (la șoareci) și, respectiv ≥ 2 ori (la șobolani) mai mari decât expunerea la om, la doza maximă recomandată la om de 25 mg o dată pe zi la pacienții cu infecție cu HIV-1 sau la doza injectabilă intramuscular de 600 mg sau 900 mg de rilpivirină suspensie injectabilă cu durată lungă de acțiune. La șobolani nu au existat tumori asociate medicației. La șoareci, rilpivirina a avut rezultat pozitiv pentru tumori hepatocelulare atât la masculi cât și la femele. Tumorile hepatocelulare observate la șoareci pot fi specifice rozătoarelor.

La testul de mutație inversă Ames *in vitro* și la testul *in vitro* de clastogenitate pe limfomul de șoarece, rilpivirina a avut rezultat negativ în absența și prezența unui sistem de activare metabolică. La șoarece, rilpivirina nu a indus anomalii cromozomiale în testul micronucleilor *in vivo*.

Toleranța locală a rilpivirinei

După administrări IM repetate, pe termen lung, a rilpivirinei la câini și porci mici, s-a observat apariția unor eriteme ușoare, cu durată redusă (adică 1-4 zile în cazul porcilor mici), iar depozite de materie albă au fost depistate în locurile de administrare a injecțiilor la necropsie, însoțite de umflarea și decolorarea ganglionilor limfatici de drenaj. La examinarea microscopică s-au observat infiltrații macrofagice și depuneri de eozinofile în locurile de administrare a injecțiilor. A fost de asemenea observat un răspuns la infiltrațiile macrofagice în ganglionii limfatici de drenaj/regionali. Aceste descoperiri au fost considerate o reacție la materialul depus mai degrabă decât o manifestare a unei iritații la nivel local.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

poloxamer 338
acid citric monohidrat (E330)
glucoză monohidrat
fosfat de sodiu dihidrogen monohidrat
hidroxid de sodiu (E524) (pentru reglarea pH-ului și asigurarea izotonicității)
apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

Acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente sau substanțe de diluare.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

Stabilitatea chimică și fizică în utilizare a fost demonstrată timp de 6 ore la 25°C.

Odată ce suspensia a fost extrasă în seringă, injecția trebuie administrată cât mai curând posibil, dar poate rămâne în seringă până la 2 ore. Dacă trec mai mult de 2 ore, medicamentul, seringă și acul trebuie aruncate.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider (2°C – 8°C).
A nu se congela.

Înainte de administrare, flaconul trebuie lăsat să ajungă la temperatura camerei (nu trebuie să depășească 25 °C). Flaconul trebuie să rămână în cutie la temperatura camerei timp de până la 6 ore; a nu se reintroduce în frigider. Dacă nu este utilizat într-un interval de 6 ore, flaconul trebuie aruncat (vezi pct. 6.3).

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Flacon de sticlă tip I.

Ambalaj de 600 mg

Fiecare ambalaj conține un flacon de sticlă transparentă de 4 ml, cu un dop de butil elastomer și un sigiliu de aluminiu cu un capac flip-off din plastic, 1 seringă (gradație 0,2 ml), 1 adaptor pentru flacon și 1 ac pentru injecție (calibru 23, 3,8 cm).

Ambalaj de 900 mg

Fiecare ambalaj conține un flacon de sticlă transparentă de 4 ml, cu un dop de butil elastomer și un sigiliu de aluminiu cu un capac flip-off din plastic, 1 seringă (gradație 0,2 ml), 1 adaptor pentru flacon și 1 ac pentru injecție (calibru 23, 3,8 cm).

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

Instrucțiunile complete de utilizare și manipulare pentru REKAMBYS sunt furnizate în prospect (vezi Instrucțiuni de utilizare).

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 17 decembrie 2020
Data ultimei reînnoiri a autorizației:

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <https://www.ema.europa.eu>

ANEXA II

- A. FABRICANTUL(FABRICANȚII)
RESPONSABIL(RESPONSABILI) PENTRU ELIBERAREA
SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI
UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE
PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA
SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANTUL(FABRICANȚII) RESPONSABIL(RESPONSABILI) PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului(fabricanților) responsabil(i) pentru eliberarea seriei

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgia

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament cu eliberare pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi Anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

- **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)**

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acestora publicată pe portalul web european privind medicamentele.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

- **Planul de management al riscului (PMR)**

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al Autorizației de Punere pe Piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).
- **Obligații pentru îndeplinirea măsurilor post-autorizare**

DAPP trebuie să finalizeze, în intervalul de timp specificat, următoarele măsuri:

Descriere	Data de finalizare
DAPP va efectua un studiu prospectiv de cohortă (studiul COMBINE-2) pentru a colecta date de la pacienți, pentru a evalua eficacitatea clinică, aderența, durabilitatea și întreruperile după inițierea regimului cu acțiune de lungă durată a cabotegravirului și rilpivirinei. Studiul va monitoriza, de asemenea, rezistența și răspunsul la regimurile antiretrovirale ulterioare la pacienții care au trecut de la regimul cu acțiune îndelungată de cabotegravir și rilpivirină la un alt regim. DAPP va prezenta anual rezultatele studiului intermediar și rezultatele finale ale studiului până în septembrie 2026.	Septembrie 2026

DAPP va efectua un studiu real de cinci ani privind utilizarea medicamentelor (DUS). Acest studiu observațional de cohortă va avea ca scop înțelegerea mai bună a populației de pacienți cărora li se administrează injecție cu acțiune îndelungată de cabotegravir și / sau injecție cu rilpivirină cu acțiune lungă, care conține regimuri în practica clinică de rutină. Studiul va evalua tiparele de utilizare, aderența și eficacitatea clinică după punerea pe piață a acestor regimuri și va monitoriza rezistența printre eșecurile virologice pentru care sunt disponibile date privind testarea rezistenței. DAPP va prezenta anual rezultatele studiului intermediar și rezultatele finale ale DUS până în septembrie 2027.	Septembrie 2027
--	------------------------

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE - 600 mg****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

REKAMBYS 600 mg suspensie injectabilă cu eliberare prelungită
rilpivirină

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare flacon conține rilpivirină 600 mg

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: poloxamer 338, acid citric monohidrat, glucoză monohidrat, fosfat de sodiu dihidrogen monohidrat, hidroxid de sodiu pentru reglarea pH-ului și asigurarea izotonicității, apă pentru preparate injectabile

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Suspensie injectabilă cu eliberare prelungită

Conținut:

1 flacon

1 adaptor pentru flacon

1 seringă

1 ac de injecție

2 ml

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare intramusculară

Deschideți aici

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la 2 °C – 8 °C. A nu se congela.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/20/1482/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE****17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE CUTIA INTERMEDIARĂ
CARDUL DE SUPORT (ÎN CUTIE) - 600 mg**

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

REKAMBYS 600 mg suspensie injectabilă cu eliberare prelungită
rilpivirină

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

2 ml

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Pentru utilizare intramusculară.

Citiți Instrucțiunile de utilizare înainte de pregătirea REKAMBYS

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE
PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR
NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL
DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/20/1482/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

FLACON - 600 mg

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

REKAMBYS 600 mg suspensie injectabilă cu eliberare prelungită
rilpivirină
IM

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

2 ml

6. ALTELE

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE - 900 mg****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

REKAMBYS 900 mg suspensie injectabilă cu eliberare prelungită
rilpivirină

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare flacon conține rilpivirină 900 mg

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: poloxamer 338, acid citric monohidrat, glucoză monohidrat, fosfat de sodiu dihidrogen monohidrat, hidroxid de sodiu pentru reglarea pH-ului și asigurarea izotonicității, apă pentru preparate injectabile

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Suspensie injectabilă cu eliberare prelungită

Conținut:

1 flacon

1 adaptor pentru flacon

1 seringă

1 ac de injecție

3 ml

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare intramusculară

Deschideți aici

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la 2 °C – 8 °C. A nu se congela.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/20/1482/002

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE****17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE CUTIA INTERMEDIARĂ
CARDUL DE SUPORT (ÎN CUTIE) - 900 mg**

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

REKAMBYS 900 mg suspensie injectabilă cu eliberare prelungită
rilpivirină

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

3 ml

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Pentru utilizare intramusculară.

Citiți Instrucțiunile de utilizare înainte de pregătirea REKAMBYS

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE
PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR
NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL
DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/20/1482/002

13. SERIA DE FABRICAȚIE

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

FLACON - 900 mg

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

REKAMBYS 900 mg suspensie injectabilă cu eliberare prelungită
rilpivirină
IM

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

3 ml

6. ALTELE

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru utilizator

REKAMBY 600 mg suspensie injectabilă cu eliberare prelungită rilpivirină

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Puteți să fiți de ajutor raportând orice reacții adverse pe care le puteți avea. Vezi ultima parte de la pct. 4 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este REKAMBY și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați REKAMBY
3. Cum se administrează REKAMBY
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează REKAMBY
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este REKAMBY și pentru ce se utilizează

REKAMBY conține ingredientul activ rilpivirină. Acesta face parte dintr-o clasă de medicamente numite inhibitori non-nucleozidici ai reverstranscriptazei (INNRT), care se utilizează pentru tratamentul infecției cu virusul imunodeficienței umane de tip 1 (HIV-1).

REKAMBY acționează împreună cu alte medicamente anti-HIV pentru a bloca virusul să creeze mai multe copii ale sale. Injecțiile cu REKAMBY nu vindecă infecția cu HIV, însă ajută la reducerea cantității de HIV din corpul dumneavoastră și o menține la un nivel redus. Astfel se încetinește deteriorarea sistemului imunitar și dezvoltarea de infecții și boli asociate cu SIDA.

REKAMBY este administrat întotdeauna cu un alt medicament pentru HIV denumit cabotegravir injecție. Acestea sunt utilizate împreună la pacienții adulți și adolescenți (cu vârsta de cel puțin 12 ani și cu o greutate de cel puțin 35 kg), a căror infecție cu HIV este deja sub control.

2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați REKAMBY

Nu utilizați REKAMBY dacă sunteți alergic la rilpivirină sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6).

Nu utilizați REKAMBY dacă luați oricare dintre următoarele medicamente, deoarece acestea pot afecta modul în care acționează REKAMBY sau modul în care acționează celălalt medicament:

- carbamazepină, oxcarbazepină, fenobarbital, fenitoină (medicamente utilizate pentru tratamentul epilepsiei și pentru prevenirea convulsiilor)
- rifabutină, rifampicină, rifapentină (medicamente pentru tratamentul unor infecții bacteriene precum tuberculoza)
- dexametazonă (un corticosteroid utilizat pentru tratamentul unei varietăți de afecțiuni precum inflamațiile și reacțiile alergice), ca tratament administrat pe cale orală sau prin injecție
- produse care conțin sunătoare (*Hypericum perforatum*, un remediu pe bază de plante medicinale utilizat pentru tratamentul depresiei).

Dacă luați oricare dintre medicamentele de mai sus, adresați-vă medicului dumneavoastră pentru recomandări.

Atenționări și precauții

Înainte să utilizați REKAMBYS, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

Spuneți medicului despre situația dumneavoastră

Verificați următoarele aspecte și spuneți medicului dumneavoastră dacă oricare dintre acestea sunt valabile în cazul dumneavoastră.

- Spuneți medicului dumneavoastră dacă ați avut vreodată **probleme cu ficatul**, inclusiv hepatită B sau hepatita C sau **probleme cu rinichii**. Medicul dumneavoastră poate verifica nivelul de funcționare al ficatului sau rinichilor dumneavoastră înainte de a decide dacă puteți utiliza REKAMBYS. Consultați rubrica „Reacții adverse mai puțin frecvente” din secțiunea 4 a acestui prospect pentru a depista semne ale deteriorării ficatului.
- Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă observați orice **simptome de infecții** (de exemplu, febră, frisoane, transpirații). La unii pacienți cu HIV, pot apărea, la scurt timp după începerea tratamentului pentru HIV, semne și simptome de inflamație de la infecțiile anterioare. Se consideră că aceste simptome sunt consecința unei ameliorări a răspunsului imun al organismului, permițând acestuia să lupte împotriva infecțiilor care au fost prezente anterior, dar fără simptome evidente.
- De asemenea, spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă observați orice fel de simptome, cum ar fi slăbiciune musculară, slăbiciune care începe la nivelul mâinilor și al picioarelor și se deplasează în sus către trunchi, palpitații, tremurături sau hiperactivitate. Acest lucru se întâmplă deoarece pot să apară afecțiuni autoimune (afecțiuni în care sistemul imunitar atacă din greșeală un țesut sănătos din organism), după ce începeți să luați medicamente pentru a vă trata infecția cu HIV. Afecțiunile autoimune pot să apară la mai multe luni de la începerea tratamentului.
- Spuneți medicului dumneavoastră dacă luați orice medicamente despre care vi s-a spus că pot cauza un ritm cardiac neregulat ce poate pune viața în pericol (torsada vârfulor).

Reacții în urma injecțiilor

La unii pacienți, simptomele reacțiilor adverse după administrarea injecției au apărut la câteva minute după administrarea injecției cu rilpivirină. Majoritatea simptomelor au dispărut la câteva minute după administrarea injecției. Simptomele reacțiilor adverse după administrarea injecției pot include: dificultăți de respirație, crampe stomacale, erupții trecătoare pe piele, transpirație, amorțeala gurii, senzație de anxietate, senzație de căldură, senzație de amețeală sau senzație de leșin, modificări ale tensiunii arteriale, precum și durere (de exemplu, de spate și în piept). Spuneți-i profesionistului în domeniul sănătății care vă îngrijește dacă prezentați aceste simptome după ce primiți injecțiile.

Programările periodice sunt importante

Este important **să vă prezentați la programările stabilite** pentru a vi se administra REKAMBYS pentru a vă ține sub control infecția cu HIV și pentru a opri agravarea bolii. Nu ratați nicio vizită, acest aspect fiind foarte important pentru succesul tratamentului dumneavoastră. Dacă nu vă puteți prezenta la o vizită planificată, informați medicul cât mai curând posibil. Spuneți-i medicului dumneavoastră dacă intenționați să opriți tratamentul. Dacă survin întârzieri în administrarea injecției de REKAMBYS sau dacă nu vi se mai administrează REKAMBYS, va trebui să luați alte medicamente pentru tratamentul infecției cu HIV și pentru reducerea riscului ca virusul să devină rezistent întrucât nivelurile de medicament din corpul dumneavoastră vor fi prea mici pentru a trata infecția cu HIV.

Copii și adolescenți

REKAMBYS nu este recomandat pentru copiii cu vârsta sub 12 ani sau pentru adolescenții cu o greutate sub 35 kg, deoarece nu a fost suficient studiat la acești pacienți.

REKAMBYS împreună cu alte medicamente

Spuneți profesionistului dumneavoastră în domeniul sănătății dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente. Este posibil ca unele medicamente să afecteze nivelurile de

REKAMBYs din sânge dacă le luați în timpul tratamentului cu REKAMBYs sau REKAMBYs poate afecta eficacitatea celui alt medicament.

REKAMBYs nu trebuie luat împreună cu unele medicamente (a se vedea secțiunea “Nu utilizați REKAMBYs” de la pct. 2).

Efectele REKAMBYs sau ale altor medicamente se pot modifica dacă utilizați REKAMBYs împreună cu oricare dintre următoarele medicamente:

- claritromicină, eritromicină (antibiotice)
- metadonă (utilizat pentru tratamentul sindromului de abstenență și a dependenței de narcotice)

Dacă luați oricare dintre cele de mai sus, întrebați-l pe medicul dumneavoastră despre alternative.

Sarcina și alăptarea

Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă sunteți gravidă sau dacă plănuți să rămâneți gravidă. Medicul dumneavoastră va lua în calcul beneficiile și riscurile pentru dumneavoastră și pentru copilul dumneavoastră cu privire la utilizarea REKAMBYs în timpul sarcinii. Dacă plănuți să aveți un copil, discutați în prealabil cu medicul dumneavoastră, deoarece rilpivirina poate rămâne în organismul dumneavoastră până la 4 ani de la ultima injecție cu REKAMBYs.

Alăptarea **nu este recomandată** la femeile care sunt în evidență cu HIV deoarece infecția cu HIV se poate transmite la sugar prin laptele matern.

Dacă alăptați sau intenționați să alăptați, trebuie să discutați cu medicul dumneavoastră cât mai curând posibil.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Unii pacienți pot prezenta senzație de oboseală, amețală sau somnolență în timpul tratamentului cu REKAMBYs. Nu conduceți și nu manevrați utilaje dacă prezentați oricare dintre aceste efecte secundare.

REKAMBYs conține sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per 2 ml injectabil, adică practic „nu conține sodiu”.

3. Cum se administrează REKAMBYs

O asistentă medicală sau un medic vă va administra REKAMBYs ca injecție în mușchiul fesier (*injecție intramusculară sau IM*).

Vi se va administra injecția **fie în fiecare lună, fie la interval de 2 luni**, împreună cu un alt medicament injectabil numit cabotegravir. Medicul dumneavoastră vă va explica frecvența de administrare a medicamentului.

La începerea tratamentului cu REKAMBYs, puteți decide împreună cu medicul dumneavoastră să începeți tratament zilnic cu un comprimat de 25 mg de rilpivirină luat împreună cu alimente și unul de 30 mg de cabotegravir timp de o lună înainte de prima injecție cu REKAMBYs. Aceasta se numește **perioada preliminară** - dacă luați comprimatele înainte de administrarea injecțiilor cu REKAMBYs și cabotegravir, medicul dumneavoastră va putea să testeze cât de bine vi se potrivesc aceste medicamente.

Cealaltă opțiune este ca dumneavoastră și medicul dumneavoastră să decideți să începeți direct cu injecțiile REKAMBYs.

Dacă vi se va administra REKAMBYs în fiecare lună, tratamentul dumneavoastră va fi următorul:

	Când	
Medicament	Prima injecție	Începând cu a doua injecție, în fiecare lună

Rilpivirină	injecție unică de 900 mg	600 mg prin injecție în fiecare lună
Cabotegravir	injecție unică de 600 mg	400 mg prin injecție în fiecare lună

Dacă vi se va administra REKAMBYS o dată la 2 luni, tratamentul dumneavoastră va fi următorul:

Medicament	Când	
	Prima și a doua injecție, la distanță de o lună	Începând cu a treia injecție, o dată la interval de 2 luni
Rilpivirină	injecție unică de 900 mg	900 mg prin injecție, o dată la interval de 2 luni
Cabotegravir	injecție unică de 600 mg	600 mg prin injecție, o dată la interval de 2 luni

Dacă omiteți o injecție cu REKAMBYS

Este important să respectați programările periodice stabilite pentru administrarea injecției. Dacă omiteți o programare, contactați imediat medicul pentru a face o nouă programare.

Discutați cu medicul dumneavoastră dacă credeți că este posibil să nu faceți injecția cu REKAMBYS la momentul obișnuit. Medicul dumneavoastră vă poate recomanda să luați comprimate în schimb, până când veți putea face din nou injecțiile cu REKAMBYS.

Dacă vi se administrează prea mult REKAMBYS

Acest medicament vă va fi administrat de un medic sau de o asistentă medicală, așadar este puțin probabil să vi se administreze prea mult. Dacă aveți îngrijorări, spuneți-i medicului sau asistentei medicale.

Nu opriți tratamentul cu REKAMBYS fără recomandarea medicului dumneavoastră.

Utilizați REKAMBYS atâta timp când vă recomandă medicul dumneavoastră. Nu opriți tratamentul dacă medicul dumneavoastră nu vă sfătuiește astfel.

Concentrații scăzute de rilpivirină (substanța activă din REKAMBYS), pot rămâne în corpul dumneavoastră până la 4 ani după întreruperea tratamentului. Cu toate acestea, o dată ce vi s-a administrat ultima injecție cu REKAMBYS, concentrațiile scăzute de rilpivirină rămase nu vor funcționa suficient de bine împotriva virusului, care poate deveni rezistent. Pentru a păstra controlul asupra infecției cu HIV-1 și pentru a opri virusul să devină rezistent, trebuie să începeți un tratament diferit anti-HIV până în momentul următoarei injecții cu rilpivirină.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Urmează o listă de reacții adverse care au fost raportate în tratamentul cu REKAMBYS împreună cu cabotegravir injectabil.

Reacții adverse foarte frecvente (afectează cel puțin 1 din 10 persoane)

- durere de cap
- reacții la locul injectării - acestea sunt, în general, ușoare spre moderate și au devenit mai puțin frecvente cu timpul. Simptomele pot include: durere și disconfort, o masă sau gâlmă întărită
- senzație de căldură/stare febrilă (*pirexie*), care poate apărea în decurs de o săptămână după injecții.

Reacții adverse frecvente (afectează mai puțin de 1 din 10 persoane)

- depresie
- anxietate
- vise anormale
- dificultăți de a dormi (*insomnie*)

- amețeală
- senzație de rău (*greață*)
- vărsături
- durere de burtă (*durere abdominală*)
- vânturi (*flatulență*)
- diaree
- erupție trecătoare pe piele
- durere musculară (*mialgie*)
- oboseală (*fatigabilitate*)
- senzație de slăbiciune (*astenie*)
- stare generală proastă (*stare generală de rău*)
- creștere în greutate
- reacții la locul injectării - acestea sunt, în general, ușoare spre moderate și au devenit mai puțin frecvente cu timpul. Simptomele pot include: roșeață, mâncărime, umflare, senzație de căldură sau învinețire (care poate include decolorare sau o acumulare de sânge sub piele).

Reacții adverse mai puțin frecvente (afectează mai puțin de 1 din 100 de persoane)

- senzație de moleșeală (*somnolență*)
- senzație de amețeală în timpul sau după o injecție Aceasta poate conduce la leșin.
- leziuni ale ficatului (semnele pot include îngălbenirea pielii și a albului ochilor, pierderea poftei de mâncare, mâncărime, sensibilitate la nivelul burții, scaune deschise la culoare sau urină neobișnuit de închisă la culoare).
- modificări ale valorilor la analizele de sânge (creșterea *transaminazelor*)
- o creștere a *bilirubinei* (o substanță produsă de ficat) în sânge
- reacții la locul injectării - acestea sunt, în general, ușoare spre moderate și au devenit mai puțin frecvente cu timpul. Simptomele pot include: amorțeală, sângerări minore, abces (colectare de puroi) sau celulită (căldură, umflare sau roșeață).

Alte efecte secundare

- Dureri abdominale severe cauzate de inflamația pancreasului (*pancreatită*).

Următoarele reacții adverse care pot apărea în timpul tratamentului cu rilpivirină comprimate, pot apărea de asemenea în timpul tratamentului cu REKAMBYS injectabil:

Reacții adverse foarte frecvente (afectează cel puțin 1 din 10 persoane)

- creșterea colesterolului și/sau a amilazei pancreatice în sânge

Reacții adverse frecvente (afectează mai puțin de 1 din 10 persoane)

- apetit scăzut
- tulburări de somn
- stare depresivă
- disconfort la nivelul stomacului
- gură uscată
- număr scăzut de celule albe din sânge și / sau trombocite, scăderea hemoglobinei din sânge, creșterea trigliceridelor și / sau lipazei din sânge

Reacții adverse mai puțin frecvente (afectează mai puțin de 1 din 100 de persoane)

- semne sau simptome de inflamație sau infecție, de exemplu febră, frisoane, transpirații (*sindromul de reactivare imună, citiți punctul 2 pentru mai multe detalii*)

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este

menționat în Anexa V. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează REKAMBYS

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie după „EXP”. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A se păstra la frigider (2 °C – 8 °C). A nu se congela.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține REKAMBYS

- Substanța activă este rilpivirina. Fiecare flacon de 2 ml conține rilpivirină 600 mg.
- Excipienții sunt poloxamer 338, acid citric monohidrat (E330), glucoză monohidrat, fosfat de sodiu dihidrogen monohidrat, hidroxid de sodiu (E524) pentru reglarea pH-ului și asigurarea izotonicității, apă pentru preparate injectabile

Cum arată REKAMBYS și conținutul ambalajului

REKAMBYS suspensie injectabilă cu eliberare prelungită este prezentat în flacon de sticlă. Ambalajul mai conține 1 seringă, 1 adaptor pentru flacon și 1 ac de injecție.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

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

Fabricantul

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgia

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Malta
AM MANGION LTD
Tel: +356 2397 6000

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ
Τηλ: +357 22 207 700

Sverige

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

Latvija

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

Acest prospect a fost revizuit în

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru
Medicamente: <https://www.ema.europa.eu>

Următoarele informații sunt destinate numai profesioniștilor din domeniul sănătății:

Instrucțiuni de utilizare a REKAMBYS 2 ml injecție

Imagine de ansamblu

Pentru o doză completă sunt necesare două injecții:

2 ml de cabotegravir și 2 ml de rilpivirină.

Cabotegravir și rilpivirină sunt suspensii care nu necesită diluare suplimentară sau reconstituire. Pașii de pregătire sunt aceiași pentru ambele medicamente. Urmăți cu atenție aceste instrucțiuni atunci când pregătiți suspensia injectabilă, pentru a evita scurgerile.

Cabotegravir și rilpivirină sunt numai pentru utilizare intramusculară. Ambele injecții trebuie administrate în locuri diferite din zona gluteală.

Notă: Se recomandă zona ventrogluteală. **Ordinea în care sunt administrate nu este importantă.**



Informații despre păstrare

- A se păstra la frigider la temperaturi între 2 ° și 8 °C.

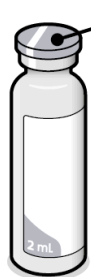
A nu se congela.

Ambalajul dumneavoastră conține:

- 1 flacon de rilpivirină
- 1 adaptor pentru flacon
- 1 seringă
- 1 ac de injecție (calibru 23, 3,8 cm).

Pentru alegerea lungimii corespunzătoare a acului de injecție, luați în considerare constituția pacientului și aspecte medicale.

Flacon de rilpivirină

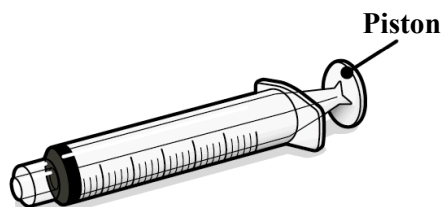


Capacul
flaconului
(opritor de
cauciuc sub
capac)

Adaptor pentru flacon



Seringă



Piston

Ac de injecție

Apărătoare pentru ac



Capac pentru ac

Materiale suplimentare necesare

- Mănuși nesterile
- 2 tampoane cu alcool
- 2 comprese de tifon
- Un recipient corespunzător pentru obiecte ascuțite

+ 1 ambalaj cu cabotegravir 2 ml

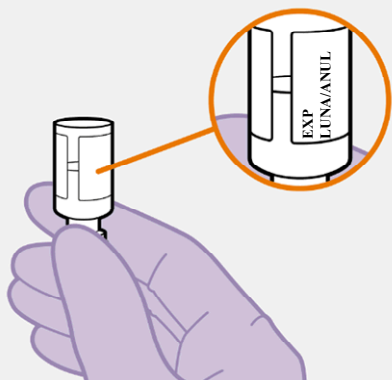


Asigurați-vă că aveți la îndemână ambalajul cu cabotegravir înainte de a începe.

Pregătirea

1. Inspectați flaconul

**Verificați data
expirării și
medicamentul**



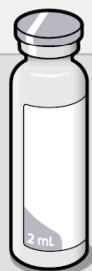
- Verificați ca data expirării să nu fie depășită.
- Inspectați imediat flacoanele. Dacă vedeți corpuri străine, nu utilizați medicamentul.

Nu utilizați dacă s-a depășit data de expirare.

2. Așteptați 15 minute

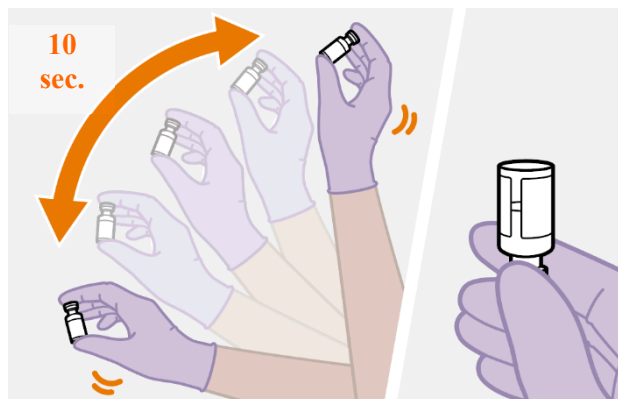


Așteptați 15 minute



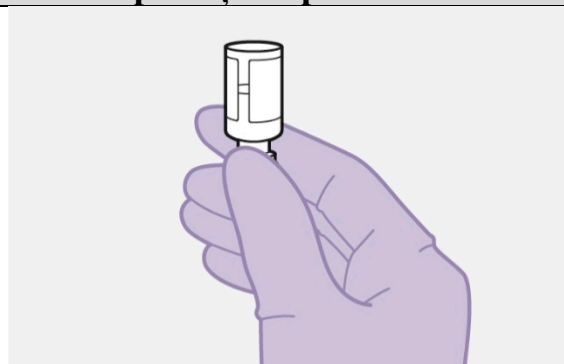
- Așteptați cel puțin 15 minute înainte să administrați injecția pentru a lăsa medicamentul să ajungă la temperatura camerei.

3. Agitați puternic



- Țineți flaconul bine și agitați-l puternic timp de 10 secunde, conform ilustrației.

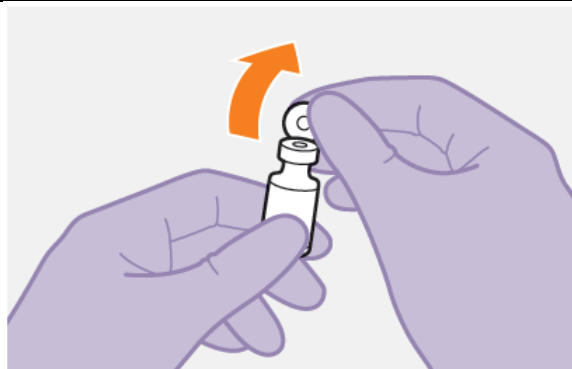
4. Inspectați suspensia



- Întoarceți flaconul invers și verificați resuspensia. Ar trebui să arate uniform. Dacă suspensia nu este uniformă, agitați flaconul din nou.
- De asemenea, este normal să vedeți mici bule de aer.

Notă: Ordinea în care sunt pregătite flacoanele nu este importantă

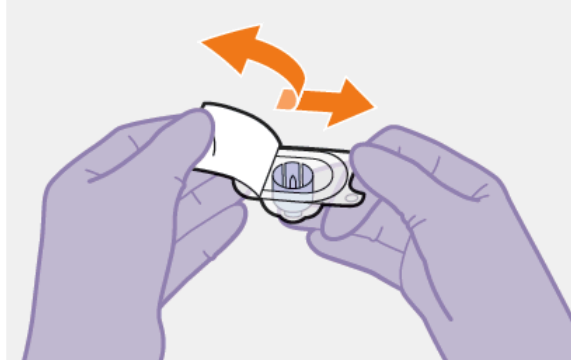
5. Scoateți capacul flaconului



- Scoateți capacul de pe flacon.
- Ștergeți opritorul de cauciuc cu un tampon umezit cu alcool.

După ce ștergeți opritorul de cauciuc, **nu-l** lăsați să se atingă de nimic.

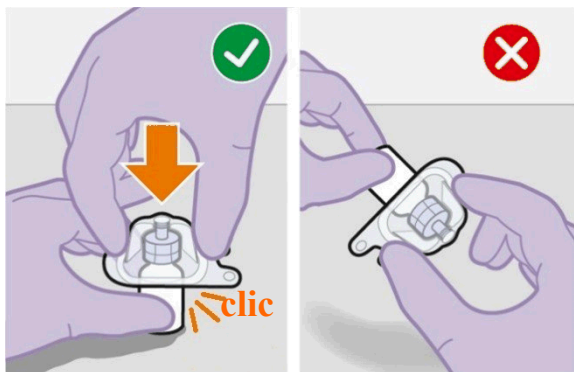
6. Dezlipiți pentru a deschide adaptorul pentru flacon



- Dezlipiți hârtia de pe ambalajul adaptorului pentru flacon.

Notă: Nu scoateți adaptorul din ambalaj pentru următorul pas. Adaptorul **nu va** cădea atunci când ambalajul este întors cu susul în jos.

7. Atașați adaptorul pentru flacon



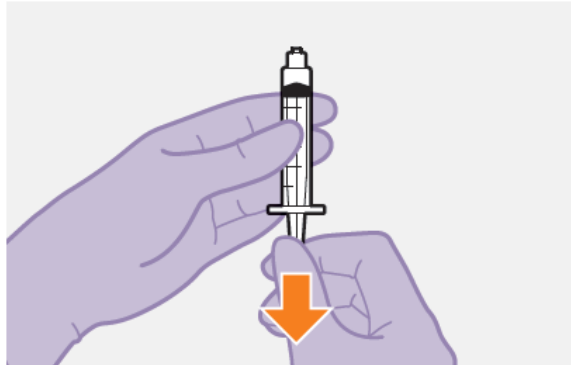
- Așezați flaconul pe o suprafață plană.
- Apăsați adaptorul pentru flacon direct pe flacon, conform ilustrației.
- Adaptorul pentru flacon se fixează cu un clic ferm în poziția corespunzătoare.

8. Ridicați ambalajul



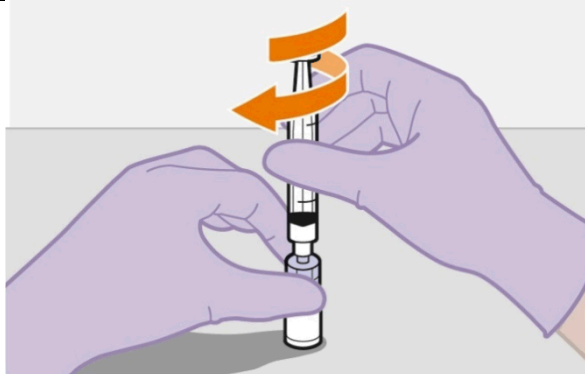
- Ridicați ambalajul adaptorului pentru flacon, conform ilustrației.

9. Pregătiți seringă



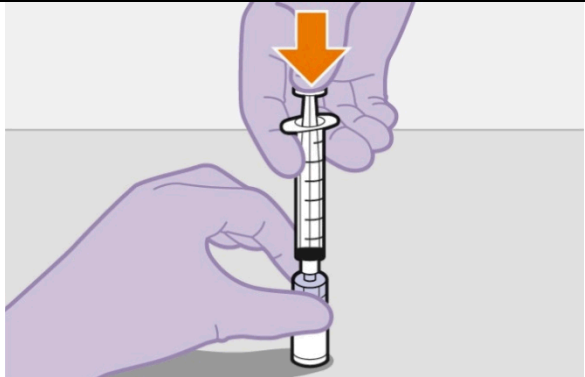
- Scoateți seringă din ambalaj.
- Trageți 1 ml de aer în seringă. Aceasta va face ulterior mai ușoară extragerea de lichid.

10. Atașați seringă



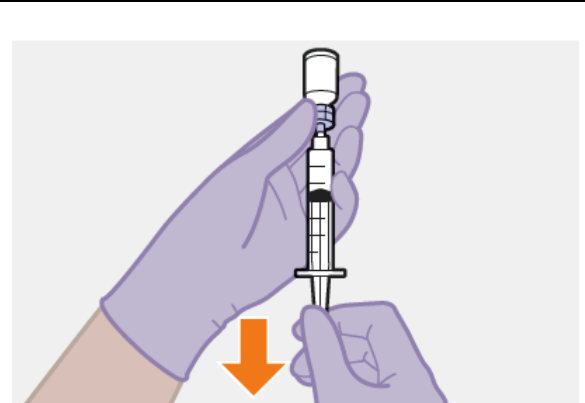
- Țineți bine adaptorul pentru flacon și flaconul, conform ilustrației.
- Înșurubați bine seringă pe adaptorul pentru flacon.

11. Apăsați pistonul



- Apăsați pistonul până la capăt pentru a împinge aerul în flacon.

12. Trageți ușor doză



- Inversați seringă și flaconul și trageți încet cât mai mult lichid în seringă. Cantitatea de lichid poate fi mai mare decât cantitatea dozei.

Notă: Țineți seringă îndreptată în sus pentru a evita scurgerile.

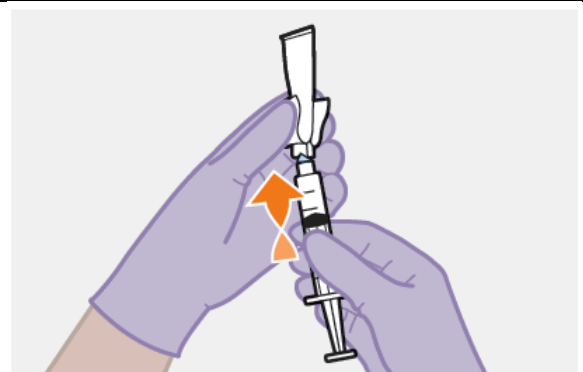
13. Deșurubați siringa



- Țineți bine pistonul seringii în poziție, conform ilustrației, pentru a preveni scurgerile. Este normal să simțiți o ușoară contrapresiune.
- Deșurubați siringa din adaptorul pentru flacon ținând adaptorul conform ilustrației.

Notă: Verificați dacă suspensia are un aspect uniform și este de culoare alb lăptos.

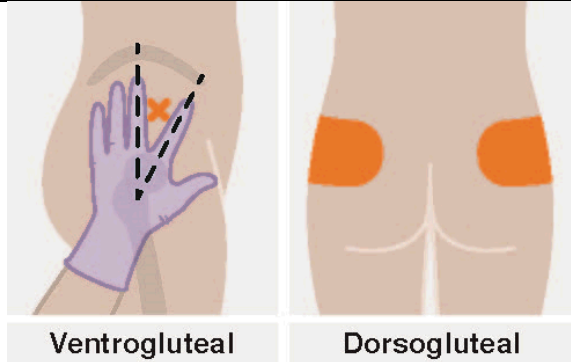
14. Atașați acul



- Dezlipiți partea de ambalaj a acului pentru a descoperi baza acului.
- Ținând siringa îndreptată în sus, răsuciți-o ferm pentru a se fixa pe ac.
- Scoateți ambalajul acului.

Injectia

15. Pregătiți locul de injectare



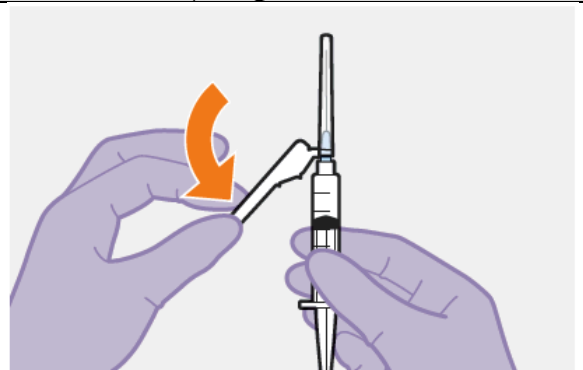
Injectiile trebuie administrate în locuri gluteale. Pentru injectare, alegeți unul dintre următoarele locuri:

- Zona ventrogluteală (recomandată)
- Zona dorsogluteală (cadranul exterior superior)

Notă: Exclusiv pentru utilizare intramusculară gluteală.

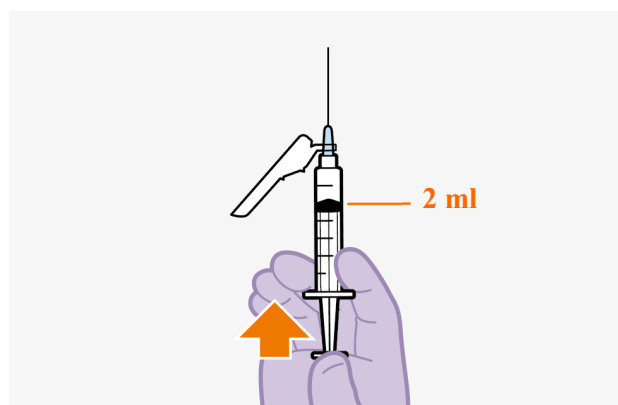
Nu injectați intravenos.

16. Scoateți capacul



- Depărtați apărătoarea acului de ac prin pliere.
- Scoateți capacul acului de injecție.

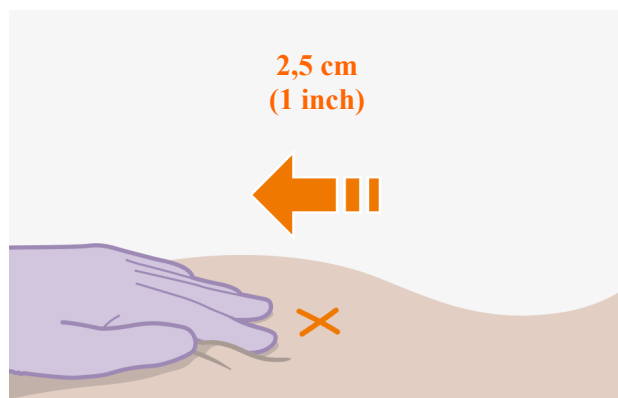
17. Eliminați surplusul de lichid



- Țineți seringă cu acul în sus. Apăsați pistonul până la doza de 2 ml pentru a elimina surplusul de lichid și orice bule de aer.

Notă: Curățați locul de injectare cu un tampon umezit cu alcool. Lăsați pielea să se usuce înainte de a continua.

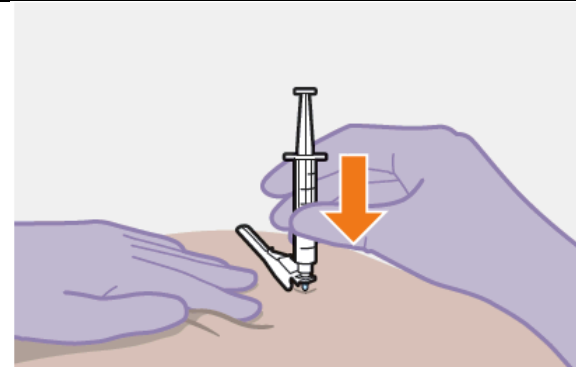
18. Întindeți pielea



Utilizați tehnica de injecție în Z pentru a reduce la minimum scurgerile de medicament de la locul injectării.

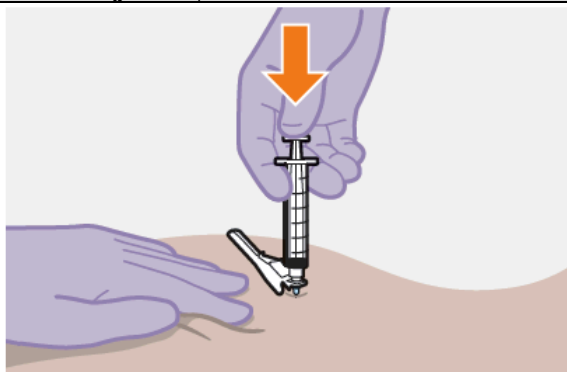
- Trageți ferm de pielea care acoperă locul de injectare, deplasând-o cam 2,5 cm (1 inch).
- Țineți-o în această poziție pentru injecție.

19. Introduceți acul



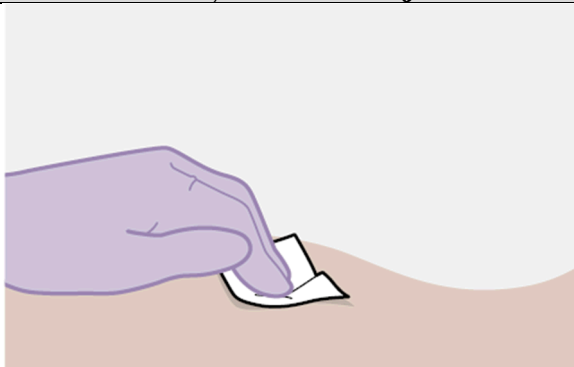
- Introduceți acul până la capăt sau suficient de adânc încât să ajungă la mușchi.

20. Injectați doza



- Ținând în continuare pielea întinsă - apăsați pistonul până la capăt.
- Asigurați-vă că seringă este goală.
- Retrageți acul și dați imediat drumul pielii întinse.

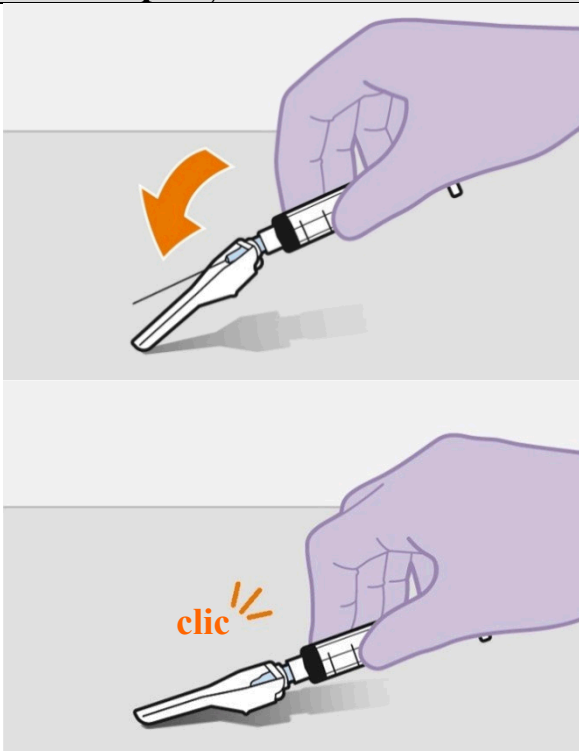
21. Verificați locul de injectare



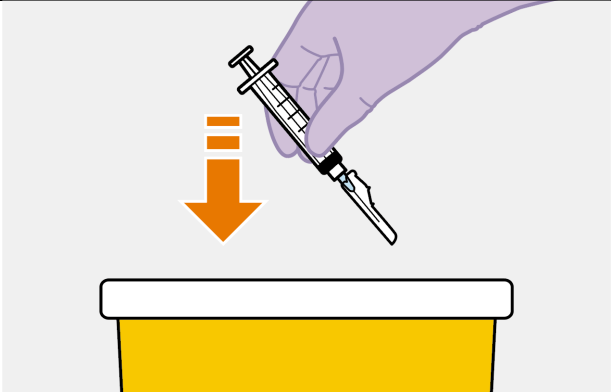
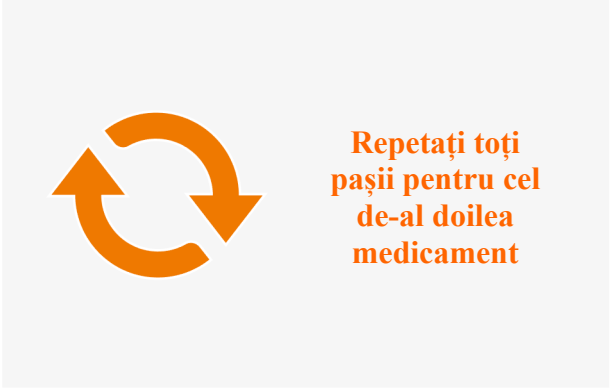
- Apăsați locul de injectare cu un tifon.
- Dacă se produce sângerare, se poate folosi un mic bandaj.

Nu masați zona.

22. Acoperiți acul



- Pliati apărătoarea acului înapoi pe ac.
- Apăsați ușor folosindu-vă de o suprafață dură pentru a bloca apărătoarea pentru ac.
- Când apărătoarea pentru ac se blochează, se aude un clic.

După injecție	
23. Eliminare în condiții de siguranță	
	• Aruncați acele, seringile, flacoanele și adaptoarele pentru flacon utilizate, în conformitate cu legile locale privind sănătatea și siguranța.
Repetăți pentru cel de-al doilea medicament	
	Dacă nu ați injectat încă cabotegravir, urmați instrucțiunile de utilizare specifice ale acestuia pentru pregătirea și injectarea medicamentului.
Întrebări și răspunsuri	
1. Cât timp poate fi lăsat medicamentul afară din frigider? Cel mai bine este ca medicamentul să fie injectat imediat ce ajunge la temperatura camerei. Cu toate acestea, flaconul poate rămâne în cutie la temperatura camerei (maximum 25 °C) până la 6 ore; a nu se reintroduce în frigider. Dacă nu este folosit într-un interval de 6 ore, flaconul trebuie aruncat. 2. Cât timp poate fi lăsat medicamentul în seringă? Cel mai bine este ca medicamentul (la temperatura camerei) să fie injectat cât mai rapid după extragere. Cu toate acestea, medicamentul poate rămâne în seringă până la 2 ore înainte de injectare. Dacă trec mai mult de 2 ore, medicamentul, seringă și acul trebuie aruncate. 3. De ce trebuie să injectez aer în flacon? Injectarea unui mililitru de aer în flacon face mai ușoară extragerea dozei în seringă. În lipsa aerului, este posibil ca o parte din lichid să curgă neintenționat înapoi în flacon iar cantitatea rămasă în seringă să fie insuficientă. 4. Contează ordinea în care injectez medicamentele? Nu, ordinea nu este importantă. 5. Este sigură încălzirea flaconului pentru a ajunge mai rapid la temperatura camerei? Cel mai bine este să lăsați flaconul să ajungă la temperatura camerei. Cu toate acestea, vă puteți folosi de căldura mâinilor pentru a accelera încălzirea, dar asigurați-vă că flaconul nu depășește temperatura de 25 °C. Nu utilizați alte metode de încălzire.	

6. De ce este recomandată administrarea ventrogluteală?

Administrarea ventrogluteală, în mușchiul gluteus medius, este recomandată deoarece se află la distanță de nervii și vasele sanguine majore. Administrarea dorsogluteală, în mușchiul gluteus maximus, este acceptabilă dacă profesionistul din domeniul sănătății preferă astfel. Injecția nu trebuie administrată în niciun alt loc.

Prospect: Informații pentru utilizator

REKAMBY 900 mg suspensie injectabilă cu eliberare prelungită rilpivirină

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Puteți să fiți de ajutor raportând orice reacții adverse pe care le puteți avea. Vezi ultima parte de la pct. 4 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este REKAMBY și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați REKAMBY
3. Cum se administrează REKAMBY
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează REKAMBY
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este REKAMBY și pentru ce se utilizează

REKAMBY conține ingredientul activ rilpivirină. Acesta face parte dintr-o clasă de medicamente numite inhibitori non-nucleozidici ai reverstranscriptazei (INNRT), care se utilizează pentru tratamentul infecției cu virusul imunodeficienței umane de tip 1 (HIV-1).

REKAMBY acționează împreună cu alte medicamente anti-HIV pentru a bloca virusul să creeze mai multe copii ale sale. Injecțiile cu REKAMBY nu vindecă infecția cu HIV, însă ajută la reducerea cantității de HIV din corpul dumneavoastră și o menține la un nivel redus. Astfel se încetinește deteriorarea sistemului imunitar și dezvoltarea de infecții și boli asociate cu SIDA.

REKAMBY este administrat întotdeauna cu un alt medicament pentru HIV denumit cabotegravir injecție. Acestea sunt utilizate împreună la pacienții adulți și adolescenți (cu vârsta de cel puțin 12 ani și cu o greutate de cel puțin 35 kg), a căror infecție cu HIV este deja sub control.

2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați REKAMBY

Nu utilizați REKAMBY dacă sunteți alergic la rilpivirină sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6).

Nu utilizați REKAMBY dacă luați oricare dintre următoarele medicamente, deoarece acestea pot afecta modul în care acționează REKAMBY sau modul în care acționează celălalt medicament:

- carbamazepină, oxcarbazepină, fenobarbital, fenitoină (medicamente utilizate pentru tratamentul epilepsiei și pentru prevenirea convulsiilor)
- rifabutină, rifampicină, rifapentină (medicamente pentru tratamentul unor infecții bacteriene precum tuberculoza)
- dexametazonă (un corticosteroid utilizat pentru tratamentul unei varietăți de afecțiuni precum inflamațiile și reacțiile alergice), ca tratament administrat pe cale orală sau prin injecție
- produse care conțin sunătoare (*Hypericum perforatum*, un remediu pe bază de plante medicinale utilizat pentru tratamentul depresiei).

Dacă luați oricare dintre medicamentele de mai sus, adresați-vă medicului dumneavoastră pentru recomandări.

Atenționări și precauții

Înainte să utilizați REKAMBYs, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

Spuneți medicului despre situația dumneavoastră

Verificați următoarele aspecte și spuneți medicului dumneavoastră dacă oricare dintre acestea sunt valabile în cazul dumneavoastră.

- Spuneți medicului dumneavoastră dacă ați avut vreodată **probleme cu ficatul**, inclusiv hepatită B sau hepatita C sau **probleme cu rinichii**. Medicul dumneavoastră poate verifica nivelul de funcționare al ficatului sau rinichilor dumneavoastră înainte de a decide dacă puteți utiliza REKAMBYs. Consultați rubrica „Reacții adverse mai puțin frecvente” din secțiunea 4 a acestui prospect pentru a depista semne ale deteriorării ficatului.
- Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă observați orice **simptome de infecții** (de exemplu, febră, frisoane, transpirații). La unii pacienți cu HIV, pot apărea, la scurt timp după începerea tratamentului pentru HIV, semne și simptome de inflamație de la infecțiile anterioare. Se consideră că aceste simptome sunt consecința unei ameliorări a răspunsului imun al organismului, permițând acestuia să lupte împotriva infecțiilor care au fost prezente anterior, dar fără simptome evidente.
- De asemenea, spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă observați orice fel de simptome, cum ar fi slăbiciune musculară, slăbiciune care începe la nivelul mâinilor și al picioarelor și se deplasează în sus către trunchi, palpitații, tremurături sau hiperactivitate. Acest lucru se întâmplă deoarece pot să apară afecțiuni autoimune (afecțiuni în care sistemul imunitar atacă din greșeală un țesut sănătos din organism), după ce începeți să luați medicamente pentru a vă trata infecția cu HIV. Afecțiunile autoimune pot să apară la mai multe luni de la începerea tratamentului.
- Spuneți medicului dumneavoastră dacă luați orice medicamente despre care vi s-a spus că pot cauza un ritm cardiac neregulat ce poate pune viața în pericol (torsada vârfulor).

Reacții în urma injecțiilor

La unii pacienți, simptomele reacțiilor adverse după administrarea injecției au apărut la câteva minute după administrarea injecției cu rilpivirină. Majoritatea simptomelor au dispărut la câteva minute după administrarea injecției. Simptomele reacțiilor adverse după administrarea injecției pot include: dificultăți de respirație, crampe stomacale, erupții trecătoare pe piele, transpirație, amorțeala gurii, senzație de anxietate, senzație de căldură, senzație de amețeală sau senzație de leșin, modificări ale tensiunii arteriale, precum și durere (de exemplu, de spate și în piept). Spuneți-i profesionistului în domeniul sănătății care vă îngrijește dacă prezentați aceste simptome după ce primiți injecțiile.

Programările periodice sunt importante

Este important **să vă prezentați la programările stabilite** pentru a vi se administra REKAMBYs pentru a vă ține sub control infecția cu HIV și pentru a opri agravarea bolii. Nu ratați nicio vizită, acest aspect fiind foarte important pentru succesul tratamentului dumneavoastră. Dacă nu vă puteți prezenta la o vizită planificată, informați medicul cât mai curând posibil. Spuneți-i medicului dumneavoastră dacă intenționați să opriți tratamentul. Dacă survin întârzieri în administrarea injecției de REKAMBYs sau dacă nu vi se mai administrează REKAMBYs, va trebui să luați alte medicamente pentru tratamentul infecției cu HIV și pentru reducerea riscului ca virusul să devină rezistent întrucât nivelurile de medicament din corpul dumneavoastră vor fi prea mici pentru a trata infecția cu HIV.

Copii și adolescenți

REKAMBYs nu este recomandat pentru copiii cu vârsta sub 12 ani sau pentru adolescenții cu o greutate sub 35 kg, deoarece nu a fost suficient studiat la acești pacienți.

REKAMBYs împreună cu alte medicamente

Spuneți profesionistului dumneavoastră în domeniul sănătății dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente. Este posibil ca unele medicamente să afecteze nivelurile de

REKAMBYs din sânge dacă le luați în timpul tratamentului cu REKAMBYs sau REKAMBYs poate afecta eficacitatea celui alt medicament.

REKAMBYs nu trebuie luat împreună cu unele medicamente (a se vedea secțiunea “Nu utilizați REKAMBYs” de la pct.2).

Efectele REKAMBYs sau ale altor medicamente se pot modifica dacă utilizați REKAMBYs împreună cu oricare dintre următoarele medicamente:

- claritromicină, eritromicină (antibiotice)
- metadonă (utilizat pentru tratamentul sindromului de abstenență și a dependenței de narcotice)

Dacă luați oricare dintre cele de mai sus, întrebați-l pe medicul dumneavoastră despre alternative.

Sarcina și alăptarea

Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă sunteți gravidă sau dacă plănuți să rămâneți gravidă. Medicul dumneavoastră va lua în calcul beneficiile și riscurile pentru dumneavoastră și pentru copilul dumneavoastră cu privire la utilizarea REKAMBYs în timpul sarcinii. Dacă plănuți să aveți un copil, discutați în prealabil cu medicul dumneavoastră, deoarece rilpivirina poate rămâne în organismul dumneavoastră până la 4 ani de la ultima injecție cu REKAMBYs.

Alăptarea **nu este recomandată** la femeile care sunt în evidență cu HIV deoarece infecția cu HIV se poate transmite la sugar prin laptele matern.

Dacă alăptați sau intenționați să alăptați, trebuie să discutați cu medicul dumneavoastră cât mai curând posibil.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Unii pacienți pot prezenta senzație de oboseală, amețală sau somnolență în timpul tratamentului cu REKAMBYs. Nu conduceți și nu manevrați utilaje dacă prezentați oricare dintre aceste efecte secundare.

REKAMBYs conține sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per 2 ml injectabil, adică practic „nu conține sodiu”.

3. Cum se administrează REKAMBYs

O asistentă medicală sau un medic vă va administra REKAMBYs ca injecție în mușchiul fesier (*injecție intramusculară sau IM*).

Vi se va administra injecția **fie în fiecare lună, fie la interval de 2 luni**, împreună cu un alt medicament injectabil numit cabotegravir. Medicul dumneavoastră vă va explica frecvența de administrare a medicamentului.

La începerea tratamentului cu REKAMBYs, puteți decide împreună cu medicul dumneavoastră să începeți tratament zilnic cu un comprimat de 25 mg de rilpivirină luat împreună cu alimente și unul de 30 mg de cabotegravir timp de o lună înainte de prima injecție cu REKAMBYs. Aceasta se numește **perioada preliminară** - dacă luați comprimatele înainte de administrarea injecțiilor cu REKAMBYs și cabotegravir, medicul dumneavoastră va putea să testeze cât de bine vi se potrivesc aceste medicamente.

Cealaltă opțiune este ca dumneavoastră și medicul dumneavoastră să decideți să începeți direct cu injecțiile REKAMBYs.

Dacă vi se va administra REKAMBYs în fiecare lună, tratamentul dumneavoastră va fi următorul:

	Când	
Medicament	Prima injecție	Începând cu a doua injecție, în fiecare lună

Rilpivirină	injecție unică de 900 mg	600 mg prin injecție în fiecare lună
Cabotegravir	injecție unică de 600 mg	400 mg prin injecție în fiecare lună

Dacă vi se va administra REKAMBYS o dată la 2 luni, tratamentul dumneavoastră va fi următorul:

Medicament	Când	
	Prima și a doua injecție, la distanță de o lună	Începând cu a treia injecție, o dată la interval de 2 luni
Rilpivirină	injecție unică de 900 mg	900 mg prin injecție, o dată la interval de 2 luni
Cabotegravir	injecție unică de 600 mg	600 mg prin injecție, o dată la interval de 2 luni

Dacă omiteți o injecție cu REKAMBYS

Este important să respectați programările periodice stabilite pentru administrarea injecției. Dacă omiteți o programare, contactați imediat medicul pentru a face o nouă programare.

Discutați cu medicul dumneavoastră dacă credeți că este posibil să nu faceți injecția cu REKAMBYS la momentul obișnuit. Medicul dumneavoastră vă poate recomanda să luați comprimate în schimb, până când veți putea face din nou injecțiile cu REKAMBYS.

Dacă vi se administrează prea mult REKAMBYS

Acest medicament vă va fi administrat de un medic sau de o asistentă medicală, așadar este puțin probabil să vi se administreze prea mult. Dacă aveți îngrijorări, spuneți-i medicului sau asistentei medicale.

Nu opriți tratamentul cu REKAMBYS fără recomandarea medicului dumneavoastră.

Utilizați REKAMBYS atâta timp când vă recomandă medicul dumneavoastră. Nu opriți tratamentul dacă medicul dumneavoastră nu vă sfătuiește astfel.

Concentrații scăzute de rilpivirină (substanța activă din REKAMBYS), pot rămâne în corpul dumneavoastră până la 4 ani după întreruperea tratamentului. Cu toate acestea, o dată ce vi s-a administrat ultima injecție cu REKAMBYS, concentrațiile scăzute de rilpivirină rămase nu vor funcționa suficient de bine împotriva virusului, care poate deveni rezistent. Pentru a păstra controlul asupra infecției cu HIV-1 și pentru a opri virusul să devină rezistent, trebuie să începeți un tratament diferit anti-HIV până în momentul următoarei injecții cu rilpivirină.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Urmează o listă de reacții adverse care au fost raportate în tratamentul cu REKAMBYS împreună cu cabotegravir injectabil.

Reacții adverse foarte frecvente (afectează cel puțin 1 din 10 persoane)

- durere de cap
- reacții la locul injectării - acestea sunt, în general, ușoare spre moderate și au devenit mai puțin frecvente cu timpul. Simptomele pot include: durere și disconfort, o masă sau gâlmă întărită
- senzație de căldură/stare febrilă (*pirexie*), care poate apărea în decurs de o săptămână după injecții.

Reacții adverse frecvente (afectează mai puțin de 1 din 10 persoane)

- depresie
- anxietate
- vise anormale
- dificultăți de a dormi (*insomnie*)

- amețeală
- senzație de rău (*greață*)
- vărsături
- durere de burtă (*durere abdominală*)
- vânturi (*flatulență*)
- diaree
- erupție trecătoare pe piele
- durere musculară (*mialgie*)
- oboseală (*fatigabilitate*)
- senzație de slăbiciune (*astenie*)
- stare generală proastă (*stare generală de rău*)
- creștere în greutate
- reacții la locul injectării - acestea sunt, în general, ușoare spre moderate și au devenit mai puțin frecvente cu timpul. Simptomele pot include: roșeață, mâncărime, umflare, senzație de căldură sau învinețire (care poate include decolorare sau o acumulare de sânge sub piele).

Reacții adverse mai puțin frecvente (afectează mai puțin de 1 din 100 de persoane)

- senzație de moleșeală (*somnolență*)
- senzație de amețeală în timpul sau după o injecție Aceasta poate conduce la leșin.
- leziuni ale ficatului (semnele pot include îngălbenirea pielii și a albului ochilor, pierderea poftei de mâncare, mâncărime, sensibilitate la nivelul burții, scaune deschise la culoare sau urină neobișnuit de închisă la culoare).
- modificări ale valorilor la analizele de sânge (creșterea *transaminazelor*)
- o creștere a *bilirubinei* (o substanță produsă de ficat) în sânge
- reacții la locul injectării - acestea sunt, în general, ușoare spre moderate și au devenit mai puțin frecvente cu timpul. Simptomele pot include: amorțeală, sângerări minore, abces (colectare de puroi) sau celulită (căldură, umflare sau roșeață).

Alte efecte secundare

- Dureri abdominale severe cauzate de inflamația pancreasului (*pancreatită*).

Următoarele reacții adverse care pot apărea în timpul tratamentului cu rilpivirină comprimate, pot apărea de asemenea în timpul tratamentului cu REKAMBYS injectabil:

Reacții adverse foarte frecvente (afectează cel puțin 1 din 10 persoane)

- creșterea colesterolului și/sau a amilazei pancreatice în sânge

Reacții adverse frecvente (afectează mai puțin de 1 din 10 persoane)

- apetit scăzut
- tulburări de somn
- stare depresivă
- disconfort la nivelul stomacului
- gură uscată
- număr scăzut de celule albe din sânge și / sau trombocite, scăderea hemoglobinei din sânge, creșterea trigliceridelor și / sau lipazei din sânge

Reacții adverse mai puțin frecvente (afectează mai puțin de 1 din 100 de persoane)

- semne sau simptome de inflamație sau infecție, de exemplu febră, frisoane, transpirații (*sindromul de reactivare imună, citiți punctul 2 pentru mai multe detalii*)

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este

menționat în Anexa V. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează REKAMBYS

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie după „EXP”. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A se păstra la frigider (2 °C – 8 °C). A nu se congela.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține REKAMBYS

- Substanța activă este rilpivirina. Fiecare flacon de 3 ml conține rilpivirină 900 mg.
- Excipienții sunt poloxamer 338, acid citric monohidrat (E330), glucoză monohidrat, fosfat de sodiu dihidrogen monohidrat, hidroxid de sodiu (E524) pentru reglarea pH-ului și asigurarea izotonicității, apă pentru preparate injectabile

Cum arată REKAMBYS și conținutul ambalajului

REKAMBYS suspensie injectabilă cu eliberare prelungită este prezentat în flacon de sticlă. Ambalajul mai conține 1 seringă, 1 adaptor pentru flacon și 1 ac de injecție.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

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

Fabricantul

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgia

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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
Tel: +47 24 12 65 00
jacno@its.jnj.com

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

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

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

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

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

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

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ
Τηλ: +357 22 207 700

Sverige

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

Latvija

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

Acest prospect a fost revizuit în

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru
Medicamente: <https://www.ema.europa.eu>

Următoarele informații sunt destinate numai profesioniștilor din domeniul sănătății:

Instrucțiuni de utilizare a REKAMBY 3 ml injecție

Imagine de ansamblu

Pentru o doză completă sunt necesare două injecții:

3 ml de cabotegravir și 3 ml de rilpivirină.

Cabotegravir și rilpivirină sunt suspensii care nu necesită diluare suplimentară sau reconstituire. Pașii de pregătire sunt aceiași pentru ambele medicamente. Urmăți cu atenție aceste instrucțiuni atunci când pregătiți suspensia injectabilă, pentru a evita scurgerile.

Cabotegravir și rilpivirină sunt numai pentru utilizare intramusculară. Ambele injecții trebuie administrate în locuri diferite din zona gluteală.

Notă: Se recomandă zona ventrogluteală. **Ordinea în care sunt administrate nu este importantă.**



Informații despre păstrare

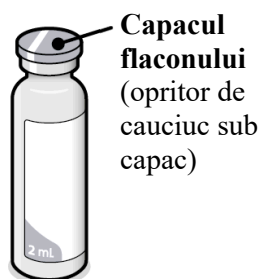
- A se păstra la frigider la temperaturi între 2 ° și 8 °C.
- **A nu se congela.**

Ambalajul dumneavoastră conține:

- 1 flacon de rilpivirină
- 1 adaptor pentru flacon
- 1 seringă
- 1 ac de injecție (calibru 23, 3,8 cm).

Pentru alegerea lungimii corespunzătoare a acului de injecție, luați în considerare constituția pacientului și aspecte medicale.

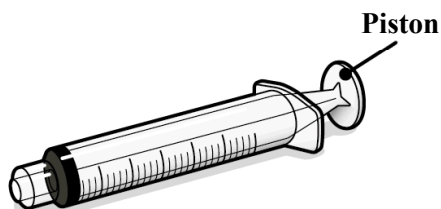
Flacon de rilpivirină



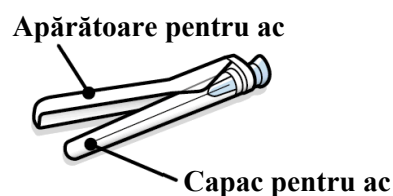
Adaptor pentru flacon



Seringă



Ac de injecție



Materiale suplimentare necesare

- Mănuși nesterile
- 2 tampoane cu alcool
- 2 comprese de tifon
- Un recipient corespunzător pentru obiecte ascuțite

+ 1 ambalaj cu cabotegravir 3 ml

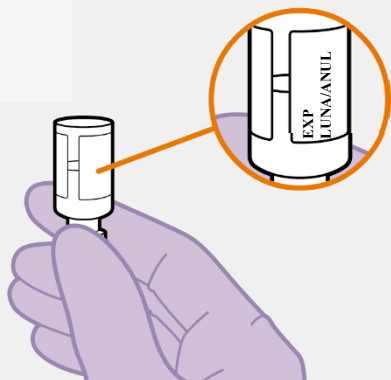


Asigurați-vă că aveți la îndemână ambalajul cu cabotegravir înainte de a începe.

Pregătirea

1. Inspectați flaconul

Verificați data
expirării și
medicamentul



- Verificați ca data expirării să nu fie depășită.
- Inspectați imediat flacoanele. Dacă vedeți corpuri străine, nu utilizați medicamentul.
- **Nu utilizați** dacă s-a depășit data de expirare.

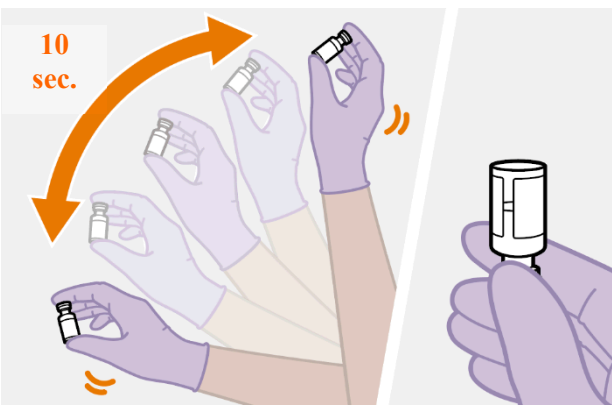
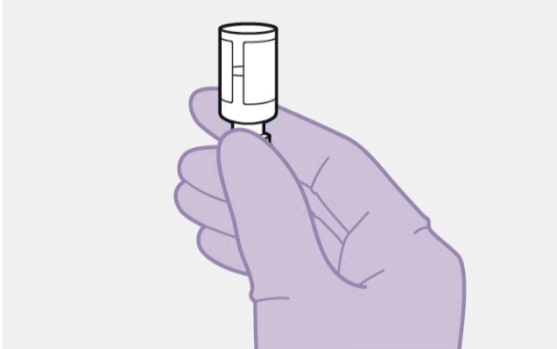
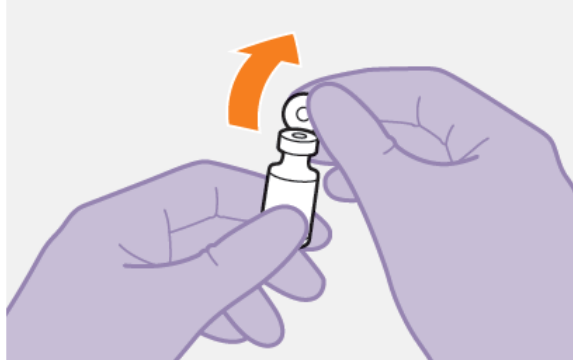
2. Așteptați 15 minute

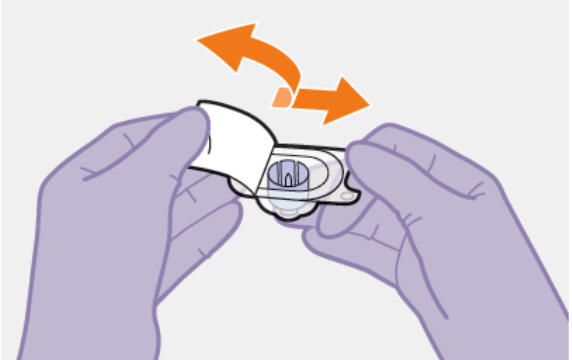
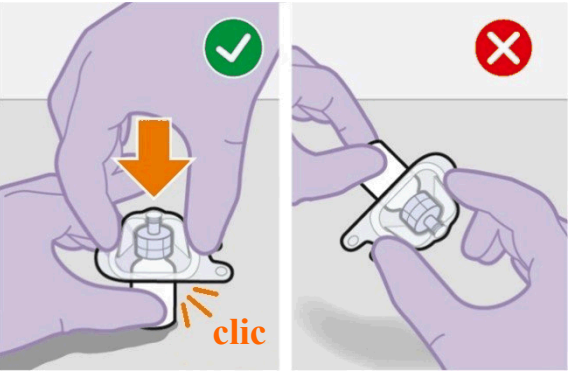


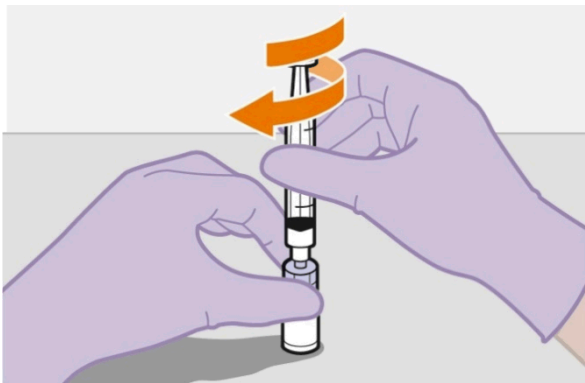
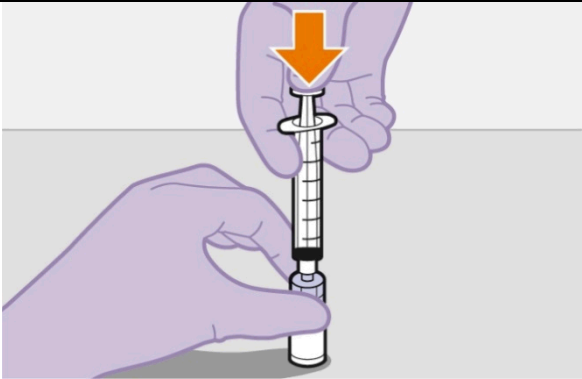
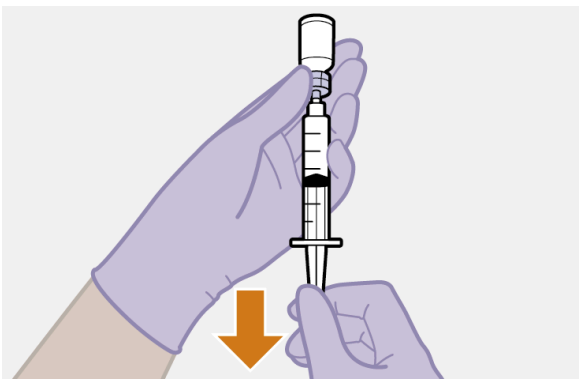
Așteptați 15 minute

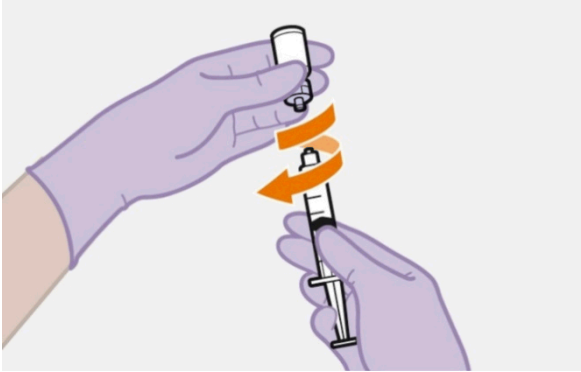
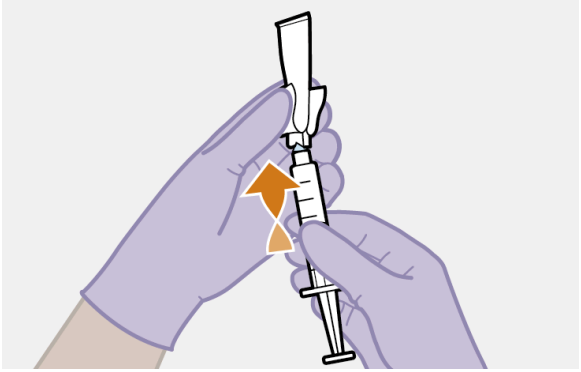
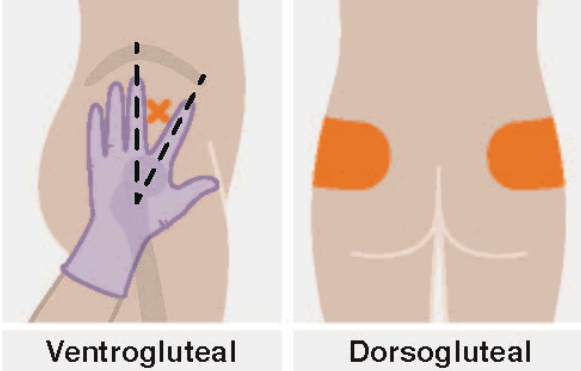
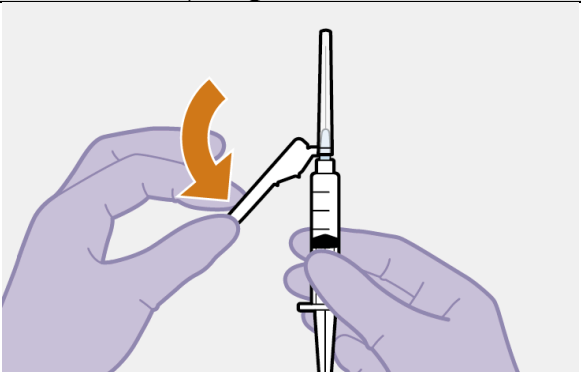


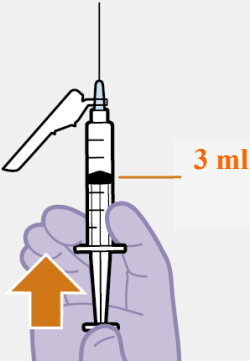
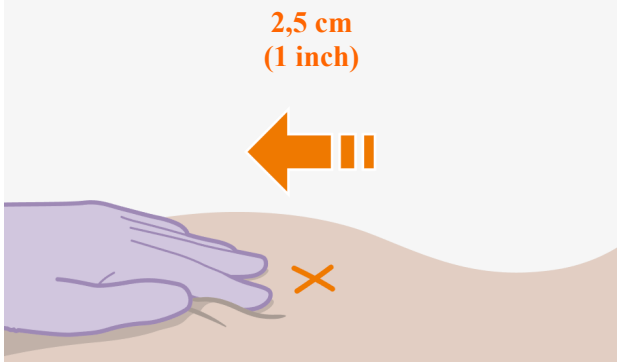
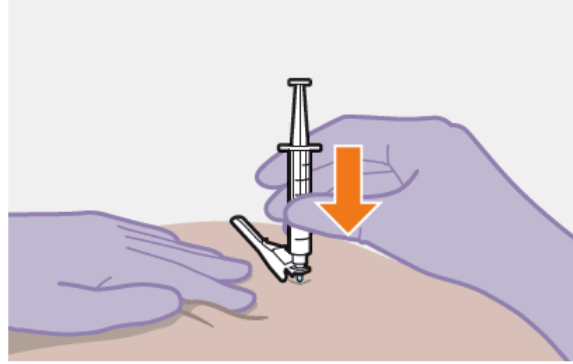
- Așteptați cel puțin 15 minute înainte să administrați injecția pentru a lăsa medicamentul să ajungă la temperatura camerei.

3. Agitați puternic	
	• Țineți flaconul bine și agitați-l puternic timp de 10 secunde, conform ilustrației.
4. Inspectați suspensia	
	• Întoarceți flaconul invers și verificați resuspensia. Ar trebui să arate uniform. Dacă suspensia nu este uniformă, agitați flaconul din nou. • De asemenea, este normal să vedeți mici bule de aer. Notă: Ordinea în care sunt pregătite flacoanele nu este importantă
5. Scoateți capacul flaconului	
	• Scoateți capacul de pe flacon. • Ștergeți opritorul de cauciuc cu un tampon umezit cu alcool. După ce ștergeți opritorul de cauciuc, nu-l lăsați să se atingă de nimic.

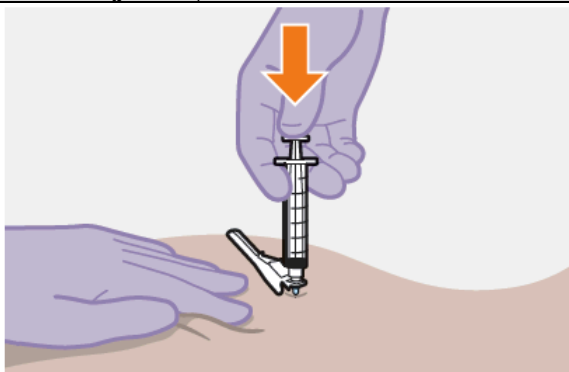
6. Dezlipiți pentru a deschide adaptorul pentru flacon	
	Dezlipiți hârtia de pe ambalajul adaptorului pentru flacon. Notă: Nu scoateți adaptorul din ambalaj pentru următorul pas. Adaptorul nu va cădea atunci când ambalajul este întors cu susul în jos.
7. Atașați adaptorul pentru flacon	
	- Așezați flaconul pe o suprafață plană. - Apăsați adaptorul pentru flacon direct pe flacon, conform ilustrației. - Adaptorul pentru flacon se fixează cu un clic ferm în poziția corespunzătoare.
8. Ridicați ambalajul	
	Ridicați ambalajul adaptorului pentru flacon, conform ilustrației.

9. Pregătiți seringă 	• Scoateți seringă din ambalaj. • Trageți 1 ml de aer în seringă. Aceasta va face ulterior mai ușoară extragerea de lichid.
10. Atașați seringă 	• Țineți bine adaptorul pentru flacon și flaconul, conform ilustrației. • Înșurubați bine seringă pe adaptorul pentru flacon.
11. Apăsați pistonul 	• Apăsați pistonul până la capăt pentru a împinge aerul în flacon.
12. Trageți ușor doză 	• Inversați seringă și flaconul și trageți încet cât mai mult lichid în seringă. Cantitatea de lichid poate fi mai mare decât cantitatea dozei. Notă: Țineți seringă îndreptată în sus pentru a evita scurgerile.

13. Deșurubați seringă	
	• Țineți bine pistonul seringii în poziție, conform ilustrației, pentru a preveni scurgerile. Este normal să simțiți o ușoară contrapresiune. • Deșurubați seringă din adaptorul pentru flacon ținând adaptorul conform ilustrației. Notă: Verificați dacă suspensia are un aspect uniform și este de culoare alb lăptos.
14. Atașați acul	
	• Dezlipiți partea de ambalaj a acului pentru a descoperi baza acului. • Ținând seringă îndreptată în sus, răsuciți-o ferm pentru a se fixa pe ac. • Scoateți ambalajul acului.
Injectia	
15. Pregătiți locul de injectare	
 Ventrogluteal Dorsogluteal	Injectiile trebuie administrate în locuri gluteale. Pentru injectare, alegeți unul dintre următoarele locuri: • Zona ventrogluteală (recomandată) • Zona dorsogluteală (cadranul exterior superior) Notă: Exclusiv pentru utilizare intramusculară gluteală. Nu injectați intravenos.
16. Scoateți capacul	
	• Depărtați apărătoarea acului de ac prin pliere. • Scoateți capacul acului de injecție.

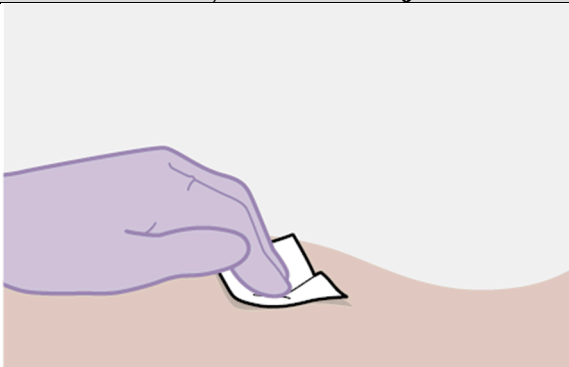
17. Eliminați surplusul de lichid	
	• Țineți seringă cu acul în sus. Apăsați pistonul până la doza de 3 ml pentru a elimina surplusul de lichid și orice bule de aer. Notă: Curățați locul de injectare cu un tampon umezit cu alcool. Lăsați pielea să se usuce înainte de a continua.
18. Întindeți pielea	
	Utilizați tehnica de injecție în Z pentru a reduce la minimum scurgerile de medicament de la locul injectării. • Trageți ferm de pielea care acoperă locul de injectare, deplasând-o cam 2,5 cm (1 inch). • Țineți-o în această poziție pentru injecție.
19. Introduceți acul	
	• Introduceți acul până la capăt sau suficient de adânc încât să ajungă la mușchi.

20. Injectați doza



- Ținând în continuare pielea întinsă - apăsați pistonul până la capăt.
- Asigurați-vă că seringă este goală.
- Retrageți acul și dați imediat drumul pielii întinse.

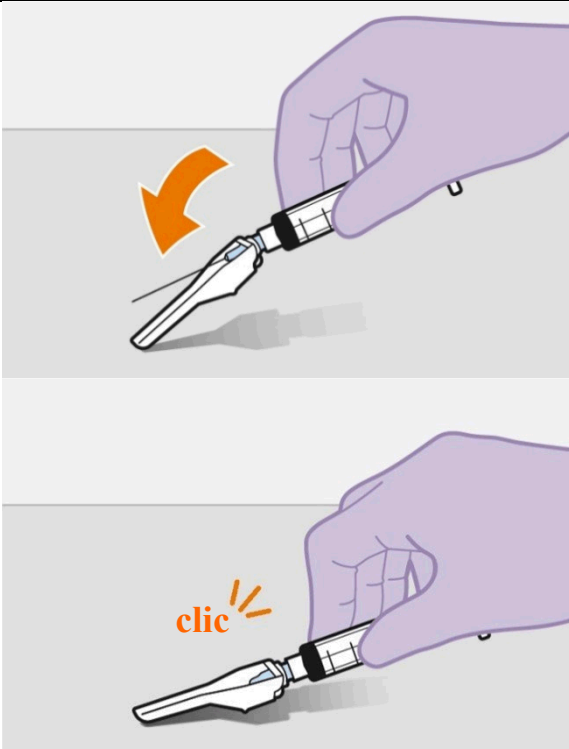
21. Verificați locul de injectare



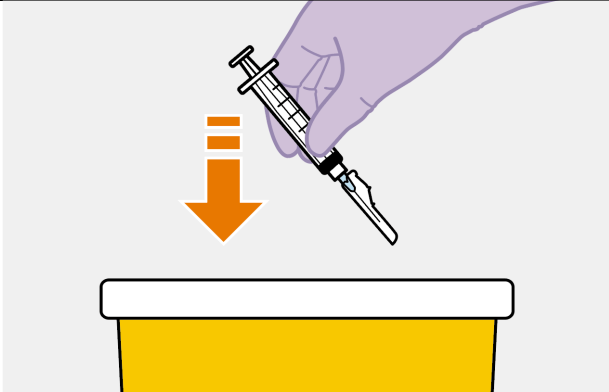
- Apăsați locul de injectare cu un tifon.
- Dacă se produce sângerare, se poate folosi un mic bandaj.

Nu masați zona.

22. Acoperiți acul



- Pliați apărătoarea acului înapoi pe ac.
- Apăsați ușor folosindu-vă de o suprafață dură pentru a bloca apărătoarea pentru ac.
- Când apărătoarea pentru ac se blochează, se aude un clic.

După injecție	
23. Eliminare în condiții de siguranță	
	• Aruncați acele, seringile, flacoanele și adaptoarele pentru flacon utilizate, în conformitate cu legile locale privind sănătatea și siguranța.
Repetăți pentru cel de-al doilea medicament	
 Repetăți toți pașii pentru cel de-al doilea medicament	Dacă nu ați injectat încă cabotegravir, urmați instrucțiunile de utilizare specifice ale acestuia pentru pregătirea și injectarea medicamentului.
Întrebări și răspunsuri	
1. Cât timp poate fi lăsat medicamentul afară din frigider? Cel mai bine este ca medicamentul să fie injectat imediat ce ajunge la temperatura camerei. Cu toate acestea, flaconul poate rămâne în cutie la temperatura camerei (maximum 25 °C) până la 6 ore; a nu se reintroduce în frigider. Dacă nu este folosit într-un interval de 6 ore, flaconul trebuie aruncat. 2. Cât timp poate fi lăsat medicamentul în seringă? Cel mai bine este ca medicamentul (la temperatura camerei) să fie injectat cât mai rapid după extragere. Cu toate acestea, medicamentul poate rămâne în seringă până la 2 ore înainte de injectare. Dacă trec mai mult de 2 ore, medicamentul, seringă și acul trebuie aruncate. 3. De ce trebuie să injectez aer în flacon? Injectarea unui mililitru de aer în flacon face mai ușoară extragerea dozei în seringă. În lipsa aerului, este posibil ca o parte din lichid să curgă neintenționat înapoi în flacon iar cantitatea rămasă în seringă să fie insuficientă. 4. Contează ordinea în care injectez medicamentele? Nu, ordinea nu este importantă. 5. Este sigură încălzirea flaconului pentru a ajunge mai rapid la temperatura camerei? Cel mai bine este să lăsați flaconul să ajungă la temperatura camerei. Cu toate acestea, vă puteți folosi de căldura mâinilor pentru a accelera încălzirea, dar asigurați-vă că flaconul nu depășește temperatura de 25 °C. Nu utilizați alte metode de încălzire.	

6. De ce este recomandată administrarea ventrogluteală?

Administrarea ventrogluteală, în mușchiul gluteus medius, este recomandată deoarece se află la distanță de nervii și vasele sanguine majore. Administrarea dorsogluteală, în mușchiul gluteus maximus, este acceptabilă dacă profesionistul din domeniul sănătății preferă astfel. Injecția nu trebuie administrată în niciun alt loc.