

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se pkt. 4.8 for informasjon om bivirkningsrapportering.

1. LEGEMIDLETS NAVN

REKAMBY 600 mg depotinjeksjonsvæske, suspensjon

REKAMBY 900 mg depotinjeksjonsvæske, suspensjon

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

2 ml hetteglass

Hvert hetteglass inneholder 600 mg rilpivirin

3 ml hetteglass

Hvert hetteglass inneholder 900 mg rilpivirin

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Depotinjeksjonsvæske, suspensjon

Hvit til offwhite suspensjon.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon

REKAMBY er indisert, i kombinasjon med kabotegravir injeksjonsvæske, til behandling av humant immunsviktvirus type 1 (hiv-1)-infeksjon hos voksne som er virologisk suppressert (hiv-1 RNA < 50 kopier/ml) på et stabilt antiretroviralt regime, uten eksisterende eller tidligere tegn på viral resistens mot, og ingen tidligere virologisk svikt med, legemidler i NNRTI- og INI-gruppen (se pkt. 4.2, 4.4 og 5.1).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandlingen skal foreskrives av en lege med erfaring innen behandling av hiv-infeksjon. Alle injeksjoner skal administreres av helsepersonell.

Før oppstart med REKAMBY skal helsepersonell foreta en grundig utvelgelse av pasienter som samtykker til den nødvendige injeksjonsplanen, og informere pasienter om viktigheten av å møte til de oppsatte timene for injeksjoner for å opprettholde viral suppressjon og redusere risikoen for viralt tilbakefall og mulig utvikling av resistens forbundet med glemte doser.

Etter seponering av REKAMBY i kombinasjon med kabotegravirinjeksjon, er det nødvendig å etablere et alternativt, fullstendig suppressivt, antiretroviralt regime senest én måned etter siste månedlige injeksjon med REKAMBY eller to måneder etter siste injeksjon med REKAMBY ved dosering hver 2. måned (se pkt. 4.4).

Se forskrivningsinformasjon for kabotegravirinjeksjon for anbefalt dosering.

Dosering

Oppstart av behandling med REKAMBYSS kan enten startes med oral behandling eller uten (direkte på injeksjon).

For å vurdere toleransen kan helsepersonell og pasienten vurdere å benytte rilpivirintabletter som en oral startbehandling før oppstart av REKAMBYSS-injeksjoner (se tabell 1), eller de kan starte behandling med REKAMBYSS direkte (se tabell 2 og 3 for anbefalinger om henholdsvis månedlig dosering og dosering hver 2. måned).

Oral startbehandling

Ved oral startbehandling før oppstart med REKAMBYSS, skal rilpivirintabletter, sammen med kabotegravirtabletter, tas i ca. 1 måned (minst 28 dager) for å vurdere hvordan rilpivirin og kabotegravir tolereres. Én rilpivirin 25 mg tablett skal tas sammen med én kabotegravir 30 mg tablett én gang daglig, til et måltid (se tabell 1).

Tabell 1 Doseringsplan for oral startbehandling hos voksne

	Oral startbehandling
Legemiddel	I én måned (minst 28 dager), etterfulgt av innledende injeksjon^a
Rilpivirin	25 mg én gang daglig til et måltid
Kabotegravir	30 mg én gang daglig

^a se tabell 2 for doseringsplan for månedlig injeksjon og tabell 3 for doseringsplan for injeksjon hver 2. måned.

Dosering 1 gang i måneden

Innledende injeksjon (900 mg tilsvarende 3 ml)

På den siste dagen med nåværende antiretroviral behandling eller oral startbehandling er den anbefalte innledende injeksjonsdosen med rilpivirin hos voksne én 900 mg intramuskulær injeksjon.

Påfølgende injeksjon (600 mg tilsvarende 2 ml)

Etter den innledende injeksjonen er den anbefalte påfølgende injeksjonsdosen av rilpivirin hos voksne én månedlig 600 mg intramuskulær injeksjon. Pasienter kan gis injeksjoner opptil 7 dager før eller etter datoen i planen for månedlige injeksjoner.

Tabell 2 Anbefalt doseringsplan for månedlig intramuskulær injeksjon hos voksne pasienter

Legemiddel	Innledende injeksjon	Påfølgende injeksjoner
	Start injeksjon på siste dag av nåværende ART-behandling eller oral startbehandling (hvis det brukes)	Én måned etter innledende injeksjon og deretter månedlig
Rilpivirin	900 mg	600 mg
Kabotegravir	600 mg	400 mg

Dosering hver 2. måned

Innledende injeksjoner –1 måneds intervall (900 mg tilsvarende 3 ml)

På den siste dagen med nåværende antiretroviral behandling eller oral startbehandling er den anbefalte innledende injeksjonsdosen med rilpivirin hos voksne én 900 mg intramuskulær injeksjon.

En måned senere skal en andre 900 mg intramuskulær injeksjon administreres. Pasienter kan få den andre 900 mg injeksjonen opptil 7 dager før eller etter planlagt doseringsdato.

Påfølgende injeksjoner – 2 måneders intervall (900 mg tilsvarende 3 ml)

Etter de innledende injeksjonene er den anbefalte påfølgende injeksjonsdosen med rilpivirin hos voksne én 900 mg intramuskulær injeksjon administrert hver 2. måned. Pasienter kan få injeksjoner opptil 7 dager før eller etter datoen i planen for injeksjoner hver 2. måned.

Tabell 3 Anbefalt doseringsplan for intramuskulær injeksjon hver 2. måned hos voksne pasienter

Legemiddel	Innledende injeksjoner	Påfølgende injeksjoner
	Start injeksjon på siste dag av nåværende ART-behandling eller oral startbehandling (hvis det brukes). Én måned senere skal en andre innledende injeksjon administreres	To måneder etter siste innledende injeksjon og deretter hver 2. måned
Rilpivirin	900 mg	900 mg
Kabotegravir	600 mg	600 mg

Doseringsanbefalinger ved bytte fra månedlige injeksjoner til injeksjoner hver 2. måned

Pasienter som bytter fra en plan med påfølgende månedlige injeksjoner til en plan med påfølgende injeksjoner hver 2. måned skal få én 900 mg intramuskulær injeksjon med REKAMBYS én måned etter siste påfølgende injeksjonsdose med 600 mg REKAMBYS og deretter 900 mg hver 2. måned.

Doseringsanbefalinger ved bytte fra injeksjoner hver 2. måned til månedlige injeksjoner

Pasienter som bytter fra en plan med påfølgende injeksjoner hver 2. måned til en plan med påfølgende månedlige injeksjoner skal få én 600 mg intramuskulær injeksjon med REKAMBYS to måneder etter siste påfølgende injeksjonsdose med 900 mg REKAMBYS og deretter 600 mg hver måned.

Uteblitte doser

Pasienter som går glipp av et injeksjonsbesøk skal revurderes klinisk for å sikre at det er relevant å gjenoppta behandlingen. Se tabell 4 og 5 for doseringsanbefalinger etter en uteblitt injeksjon.

Uteblitt injeksjon ved dosering 1 gang i måneden (oral dosering som erstatning for opptil 2 påfølgende månedlige injeksjoner)

Hvis en pasient planlegger å utsette en planlagt injeksjon mer enn 7 dager, kan daglig oral behandling (én rilpivirintablett [25 mg] og én kabotegravirtablett [30 mg]) brukes som erstatning for 2 påfølgende månedlige injeksjonsbesøk. Begrensede data er tilgjengelige om oralt overgangsregime med annen fullstendig suppressiv antiretroviral behandling (ART) (hovedsakelig INI-basert), se pkt. 5.1.

Første dose med oral behandling skal tas 1 måned ($\pm$ 7 dager) etter siste injeksjonsdose med REKAMBYS og kabotegravir. Injeksjonsdosering skal gjenopptas den dagen oral dosering er fullført, som anbefalt i tabell 4.

Ved behov for å dekke opp for mer enn to måneder, dvs. mer enn to uteblitte månedlige injeksjoner, skal et alternativt oralt regime innledes én måned ($\pm$ 7 dager) etter siste injeksjon av REKAMBYS.

Tabell 4 REKAMBYS doseringsanbefalinger etter uteblitte injeksjoner eller oral behandling for pasienter ved månedlig dosering

Tid siden siste injeksjon	Anbefaling
$\leq$ 2 måneder:	Fortsett med plan for månedlig 600 mg injeksjon snarest mulig.
> 2 måneder:	Gi pasienten en innledende dose på 900 mg dose, og fortsett deretter å følge plan for månedlig 600 mg injeksjon.

Uteblitt injeksjon ved dosering hver 2. måned (oral dosering som erstatning for 1 injeksjon hver 2. måned)

Hvis en pasient planlegger å utsette en planlagt injeksjon mer enn 7 dager, kan daglig oral behandling (én rilpivirintablett [25 mg] og én kabotegravirtablett [30 mg]) brukes som erstatning for ett besøk ved injeksjon hver 2. måned. Begrensede data er tilgjengelige om oralt overgangsregime med annen fullstendig suppressiv antiretroviral behandling (ART) (hovedsakelig INI-basert), se pkt. 5.1.

Første dose med oral behandling skal tas to måneder ($\pm$ 7 dager) etter siste injeksjonsdose med REKAMBYS og kabotegravir. Injeksjonsdosering skal gjenopptas den dagen oral dosering er fullført, som anbefalt i tabell 5.

Ved behov for å dekke opp for mer enn to måneder, dvs. mer enn én uteblitt injeksjon hver 2. måned, skal et alternativt oralt regime innledes to måneder (± 7 dager) etter siste injeksjon av REKAMBYSS.

Tabell 5 REKAMBYSS doseringsanbefalinger etter uteblitte injeksjoner eller oral behandling for pasienter ved dosering hver 2. måned

Uteblitt injeksjonsbesøk	Tid siden siste injeksjon	Anbefaling (alle injeksjoner er 3 ml)
Injeksjon 2	≤ 2 måneder	Fortsett med 900 mg injeksjon snarest mulig og fortsett med plan for injeksjon hver 2. måned.
	> 2 måneder	Gi pasienten en innledende dose på 900 mg dose, etterfulgt av en andre 900 mg innledende injeksjon én måned senere. Følg deretter plan for injeksjon hver 2. måned.
Injeksjon 3 eller senere	≤ 3 måneder	Fortsett med 900 mg injeksjon snarest mulig og fortsett med plan for injeksjon hver 2. måned.
	> 3 måneder	Gi pasienten en innledende dose på 900 mg dose, etterfulgt av en andre 900 mg innledende injeksjon én måned senere. Følg deretter plan for injeksjon hver 2. måned.

Spesielle populasjoner

Eldre

Det er begrenset informasjon om bruk av REKAMBYSS hos pasienter > 65 år. Dosejustering av REKAMBYSS er ikke nødvendig hos eldre pasienter (se pkt. 5.1 og 5.2).

Nedsatt nyrefunksjon

Dosejustering er ikke nødvendig hos pasienter med lett eller moderat nedsatt nyrefunksjon. Hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon eller terminal nyresykdom, skal kombinasjon av REKAMBYSS og en sterk CYP3A-hemmer kun brukes dersom fordelene oppveier risikoen. Forsøkspersoner med anslått kreatininclearance < 50 ml/minutt/1,73 m² ble ikke inkludert i fase 3-studiene. Det finnes ingen tilgjengelige data hos forsøkspersoner som får dialyse, men det forventes ingen forskjell i farmakokinetikken hos denne populasjonen (se pkt. 5.2).

Nedsatt leverfunksjon

Dosejustering er ikke nødvendig hos pasienter med lett eller moderat nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh-skår A eller B), men forsiktighet anbefales hos pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon. Det finnes ingen tilgjengelige data hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh-skår C), og derfor er REKAMBYSS ikke anbefalt til disse pasientene (se pkt. 5.2).

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av REKAMBYSS hos barn og ungdom < 18 år har ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Administrasjonsmåte

Til intramuskulær bruk.

Det skal utvises forsiktighet for å unngå utilsiktet injeksjon av REKAMBYSS i en blodåre. Suspensjonen skal injiseres langsomt (se pkt. 4.4).

Før administrasjon skal hetteglasset med REKAMBYSS oppnå romtemperatur.

REKAMBYSS skal administreres av helsepersonell. For instruksjoner om administrering, se "Bruksanvisning" i pakningsvedlegget.

REKAMBYSS skal alltid administreres sammen med en kabotegravirininjeksjon. Injeksjoner med REKAMBYSS og kabotegravir skal administreres på separate injeksjonssteder i glutealregionen ved samme besøk. Rekkefølgen på injeksjonene er ikke viktig.

Ved administrering av REKAMBYSS skal helsepersonell ta pasientens kroppsmasseindeks (BMI) i betraktning for å sikre at nålen er lang nok til å nå glutealmuskelen. Pakningen inneholder 1 injeksjonsnål (se pkt. 6.5).

Hetteglasset bør holdes godt og ristes kraftig i 10 sekunder. Hetteglasset bør snus opp ned og resuspensjonen bør sjekkes. Suspensjonen skal se homogen ut. Dersom suspensjonen ikke er homogen, bør hetteglasset ristes på nytt. Det er normalt å se små luftbobler.

Injeksjoner skal administreres ventroglutealt (anbefalt) eller dorsoglutealt.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

REKAMBYSS skal ikke administreres sammen med følgende legemidler, da rilpivirins plasmakonsentrasjon kan reduseres signifikant (på grunn av CYP3A-enzyminduksjon), noe som kan medføre tap av terapeutisk effekt av REKAMBYSS (se pkt. 4.5):

- de antiepileptiske midlene karbamazepin, okskarbazepin, fenobarbital, fenytoin
- de antimykobakterielle midlene rifabutin, rifampicin, rifapentin
- det systemiske glukokortikoidet deksametason, unntatt som enkeltdosebehandling
- johannesurt (*Hypericum perforatum*).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Risiko for resistens etter seponering av behandling

For å minimere risikoen for utvikling av viral resistens er det nødvendig å etablere et alternativt, fullstendig suppressivt, antiretroviralt regime senest én måned etter siste månedlige injeksjon med REKAMBYSS eller to måneder etter siste injeksjon med REKAMBYSS ved dosering hver 2. måned.

Ved mistanke om virologisk svikt skal et alternativt regime etableres snarest mulig.

Langtidsvirkninger av rilpivirininjeksjon

Restkonsentrasjoner av rilpivirin kan forbli i systemisk sirkulasjon hos pasienter i lang tid (opptil 4 år hos enkelte pasienter), og dette skal tas hensyn til ved seponering av REKAMBYSS (se pkt. 4.5, 4.6, 4.7, 4.9).

Baseline-faktorer forbundet med virologisk svikt

Før oppstart av regimet skal det tas hensyn til at multivariatanalyser indikerer at en kombinasjon av minst to av følgende *baseline*-faktorer kan være forbundet med økt risiko for virologisk svikt: lagrede rilpivirinresistensmutasjoner, hiv-1 subtype A6/A1 og BMI ≥ 30 kg/m². Tilgjengelige data indikerer at virologisk svikt oppstår oftere når disse pasientene behandles med dosering hver 2. måned sammenlignet med månedlig dosering. Hos pasienter med ufullstendig eller usikker behandlingshistorie uten resistensanalyse før behandling, skal det utvises forsiktighet ved BMI ≥ 30 kg/m² eller hiv-1 subtype A6/A1 (se pkt. 5.1).

Reaksjoner etter injeksjon

Utsiktet intravenøs administrasjon kan medføre bivirkninger som følge av forbigående høy plasmakonsentrasjon. I kliniske studier ble alvorlige reaksjoner etter injeksjon rapportert innen minutter etter injeksjon av rilpivirin. Disse bivirkningene inkluderte symptomer som dyspné, bronkospasme, agitasjon, abdominalkramper, utslett/urticaria, svimmelhet, rødming, svetting, oral nummenhet, endringer i blodtrykk og smerter (f.eks. i rygg og thorax). Disse hendelsene var svært

sjeldne og begynte å opphøre noen minutter etter injeksjonen. Enkelte av pasientene fikk symptomatisk behandling, valgt av behandlende lege.

Følg bruksanvisningen nøye ved klargjøring og administrering av REKAMBYSS (se pkt. 4.2). Observer pasienten en kort periode (ca. 10 minutter) etter injeksjonen. Pasienter som får en reaksjon etter injeksjon skal overvåkes og behandles som klinisk indisert.

Kardiovaskulært

REKAMBYSS skal brukes med forsiktighet ved samtidig administrasjon av et legemiddel med kjent risiko for torsade de pointes. Ved supratherapeutiske doser (75 og 300 mg én gang daglig) har oralt rilpivirin vært forbundet med forlengelse av QTc-intervallet på elektrokardiogram (EKG) (se pkt. 4.5, 4.8 og 5.2). Oralt rilpivirin i anbefalt dose på 25 mg én gang daglig er ikke forbundet med klinisk relevant effekt på QTc. Plasmakonsentrasjonen av rilpivirin etter REKAMBYSS-injeksjoner er sammenlignbar med den ved oral rilpivirinbehandling.

Samtidig infeksjon med HBV/HCV

Pasienter med samtidig infeksjon med hepatitt B ble ekskludert fra studier med REKAMBYSS. Det er ikke anbefalt å starte med REKAMBYSS hos pasienter med samtidig infeksjon med hepatitt B. Hos pasienter med samtidig infeksjon med hepatitt B som fikk oralt rilpivirin, var insidensen av leverenzymøkning høyere enn hos pasienter som fikk oralt rilpivirin og ikke hadde samtidig infeksjon med hepatitt B. Leger skal sjekke gjeldende behandlingsretningslinjer for behandling av hiv-infeksjon hos pasienter med samtidig infeksjon med hepatitt B-virus.

Begrensede data er tilgjengelige hos pasienter med samtidig infeksjon med hepatitt C. Hos pasienter med samtidig infeksjon med hepatitt C som fikk oralt rilpivirin, var insidensen av leverenzymøkning høyere enn hos pasienter som fikk oralt rilpivirin og ikke hadde samtidig infeksjon med hepatitt C. Den farmakokinetiske eksponeringen av oralt og injisert rilpivirin hos pasienter med samtidig infeksjon var sammenlignbar med den hos pasienter uten samtidig infeksjon med hepatitt C. Overvåkning av leverfunksjon er anbefalt hos pasienter med samtidig infeksjon med hepatitt C.

Interaksjoner med andre legemidler

REKAMBYSS skal ikke administreres sammen med andre antiretrovirale legemidler, unntatt kabotegravirininjeksjon til behandling av hiv-1-infeksjon (se pkt. 4.5).

Graviditet

Det er begrensede data på REKAMBYSS hos gravide kvinner. REKAMBYSS er ikke anbefalt under graviditet med mindre forventet fordel oppveier mulig risiko. Lavere eksponering av oralt rilpivirin ble observert når rilpivirin 25 mg én gang daglig ble tatt under graviditet. I fase 3-studiene med oralt rilpivirin har lavere rilpivirineksponering, tilsvarende det som er sett under graviditet, vært forbundet med en økt risiko for virologisk svikt, og virusmengden skal derfor overvåkes nøye. Alternativt kan bytte til et annet ART-regime vurderes (se pkt. 4.6, 5.1 og 5.2).

Immunreaktiveringssyndrom

Hos hiv-infiserte pasienter med alvorlig immunsvikt ved tidspunktet for oppstart av antiretroviral kombinasjonsbehandling (CART), kan det oppstå en inflammatorisk reaksjon på asymptomatiske eller latente opportunistiske patogener som kan forårsake alvorlige kliniske tilstander eller forverring av symptomer. Slike reaksjoner har vanligvis blitt observert de første ukene eller månedene etter oppstart av CART. Relevante eksempler er cytomegalovirusretinitt, generaliserte og/eller fokale mykobakterielle infeksjoner og *Pneumocystis jirovecii*-pneumoni. Alle inflammatoriske symptomer skal evalueres og behandling innledes ved behov. Autoimmune sykdommer (slik som Graves' sykdom og autoimmun hepatitt) har også blitt rapportert i forbindelse med immunrekonstituering, men

rapportert tid til forekomst er mer variabel og disse hendelsene kan oppstå mange måneder etter behandlingsstart.

Opportunistiske infeksjoner

Pasienter skal informeres om at REKAMBYS eller enhver annen antiretroviral terapi ikke kurerer hiv-infeksjonen, og at de fremdeles kan få opportunistiske infeksjoner og andre hiv-infeksjonsrelaterte komplikasjoner. Pasienter skal derfor fortsatt være under nøye klinisk overvåking av leger med erfaring innen behandling av disse HIV-relaterte sykdommene.

Hjelpestoffer

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg), og er så godt som "natriumfritt".

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

REKAMBYS, i kombinasjon med kabotegravirininjeksjon, er tiltenkt brukt som et komplett regime til behandling of hiv-1-infeksjon og skal ikke administreres sammen med andre antiretrovirale legemidler til behandling av hiv-1. Informasjon om legemiddelinteraksjoner med andre antiretrovirale legemidler gis derfor ikke. Fra et legemiddelinteraksjonsperspektiv er det ingen begrensninger for bruk av andre antiretrovirale legemidler etter seponering av REKAMBYS.

Til oral startbehandling med rilpivirin, og dersom uteblitte doser erstattes av oral rilpivirinbehandling, se preparatomtalen til rilpivirintabletter for informasjon om legemiddelinteraksjoner.

Legemidler som påvirker rilpivirineksponering

Rilpivirin metaboliseres hovedsakelig av cytokrom P450 (CYP)3A. Legemidler som induserer eller hemmer CYP3A kan dermed påvirke rilpivirins clearance (se pkt. 5.2). Det er observert at samtidig bruk av rilpivirin og legemidler som induserer CYP3A reduserer plasmakonsentrasjonen av rilpivirin, noe som kan redusere rilpivirins terapeutiske effekt.

Det er observert at samtidig bruk av rilpivirin og legemidler som hemmer CYP3A øker plasmakonsentrasjonen av rilpivirin.

Ved bruk av oralt rilpivirin er protonpumpehemmere kontraindisert (se preparatomtalen til rilpivirintabletter, pkt. 4.3).

Legemidler som påvirkes av bruk av rilpivirin

Det er lite sannsynlig at rilpivirin har noen klinisk relevant effekt på eksponeringen av legemidler som metaboliseres av CYP-enzymmer.

Rilpivirin hemmer P-glykoprotein *in vitro* (IC₅₀ er 9,2 mikrom). I en klinisk studie påvirket ikke oralt rilpivirin (25 mg én gang daglig) farmakokinetikken til digoksin signifikant.

Rilpivirin er en *in vitro*-hemmer av transportproteinet MATE-2K med en IC₅₀ < 2,7 nM. Kliniske følger av dette funnet er for tiden ikke kjent.

Interaksjonstabell

Utvalgte kjente og teoretiske interaksjoner mellom rilpivirin og samtidig administrerte legemidler er listet opp i tabell 6, og er basert på studiene utført med oralt rilpivirin eller er mulige legemiddelinteraksjoner som kan forekomme (økning er vist som "↑", reduksjon som "↓", ingen endring som "↔", ikke relevant som "NA", konfidensintervall som "KI").

Tabell 6 Interaksjoner og doseanbefalinger med andre legemidler

Legemidler etter terapeutisk område	Interaksjon Geometrisk gjennomsnittsendring (%) ^Ω	Anbefalinger for samtidig bruk
ANTIVIRALE MIDLER		
Kabotegravir	kabotegravir AUC ↔ kabotegravir C _{min} ↔ kabotegravir C _{max} ↔ rilpivirin AUC ↔ rilpivirin C _{min} ↓ 8 % rilpivirin C _{max} ↔	Ingen dosejustering er nødvendig.
Ribavirin	Ikke undersøkt. Ingen klinisk relevant legemiddelinteraksjon forventes.	Ingen dosejustering er nødvendig.
ANTIEPILEPTIKA		
Karbamazepin Okskarbazepin Fenobarbital Fenytoin	Ikke undersøkt. Signifikant redusert plasmakonsentrasjon av rilpivirin forventes. (induksjon av CYP3A-enzymmer)	Rilpivirin skal ikke brukes i kombinasjon med disse antiepileptika da samtidig bruk kan medføre tap av terapeutisk effekt av rilpivirin (se pkt. 4.3).
ANTIMYKOTIKA AV AZOLTYPEN		
Ketokonazol* [#] 400 mg én gang daglig	ketokonazol AUC ↓ 24 % ketokonazol C _{min} ↓ 66 % ketokonazol C _{max} ↔ (induksjon av CYP3A på grunn av høy rilpivirindose i studien) rilpivirin AUC ↑ 49 % rilpivirin C _{min} ↑ 76 % rilpivirin C _{max} ↑ 30 % (hemming av CYP3A-enzymmer)	Ingen dosejustering er nødvendig.
Flukonazol Itrakonazol Posakonazol Vorikonazol	Ikke undersøkt. Samtidig bruk av REKAMBYS og antimykotika av azoltypen kan gi økt plasmakonsentrasjon av rilpivirin. (hemming av CYP3A-enzymmer)	Ingen dosejustering er nødvendig.
ANTIMYKOBAKTERIELLE MIDLER		
Rifabutin* [#] 300 mg én gang daglig 300 mg én gang daglig (+ 25 mg én gang daglig rilpivirin) 300 mg én gang daglig (+ 50 mg én gang daglig rilpivirin)	rifabutin AUC ↔ rifabutin C _{min} ↔ rifabutin C _{max} ↔ 25- <i>O</i> -desacetylrifabutin AUC ↔ 25- <i>O</i> -desacetylrifabutin C _{min} ↔ 25- <i>O</i> -desacetylrifabutin C _{max} ↔ rilpivirin AUC ↓ 42 % rilpivirin C _{min} ↓ 48 % rilpivirin C _{max} ↓ 31 % rilpivirin AUC ↑ 16 %* rilpivirin C _{min} ↔* rilpivirin C _{max} ↑ 43 %* * sammenlignet med rilpivirin 25 mg én gang daglig alene (induksjon av CYP3A-enzymmer)	REKAMBYS skal ikke brukes i kombinasjon med rifabutin da spesifikke doseringsanbefalinger ikke har blitt fastslått. Det er sannsynlig at samtidig bruk vil medføre tap av terapeutisk effekt av rilpivirin (se pkt. 4.3).

Rifampicin* [#] 600 mg én gang daglig	rifampicin AUC ↔ rifampicin C _{min} NA rifampicin C _{max} ↔ 25-desacetyl-rifampicin AUC ↓ 9 % 25-desacetyl-rifampicin C _{min} NA 25-desacetyl-rifampicin C _{max} ↔ rilpivirin AUC ↓ 80 % rilpivirin C _{min} ↓ 89 % rilpivirin C _{max} ↓ 69 % (induksjon av CYP3A-enzymet)	Rilpivirin skal ikke brukes i kombinasjon med rifampicin da det er sannsynlig at samtidig bruk vil medføre tap av terapeutisk effekt av rilpivirin (se pkt. 4.3).
Rifapentin	Ikke undersøkt. Signifikant redusert plasmakonsentrasjon av rilpivirin forventes. (induksjon av CYP3A-enzymet)	Rilpivirin skal ikke brukes i kombinasjon med rifapentin da det er sannsynlig at samtidig bruk vil medføre tap av terapeutisk effekt av rilpivirin (se pkt. 4.3).
MAKROLIDANTIBIOTIKA		
Klaritromycin Erytromycin	Ikke undersøkt. Økt eksponering av rilpivirin forventes. (hemming av CYP3A-enzymet)	Hvis mulig, skal alternativer som azitromycin vurderes.
GLUKOKORTIKOIDER ELLER KORTIKOSTEROIDER		
Deksametason (systemisk, unntatt bruk som enkeltdose)	Ikke undersøkt. Doseavhengig redusert plasmakonsentrasjon av rilpivirin forventes. (induksjon av CYP3A-enzymet)	Rilpivirin skal ikke brukes i kombinasjon med systemisk deksametason (unntatt som enkeltdose) da samtidig bruk kan medføre tap av terapeutisk effekt av rilpivirin (se pkt. 4.3). Alternativer bør vurderes, spesielt ved langtidsbruk.
NARKOTISKE ANALGETIKA		
Metadon* 60-100 mg én gang daglig, individuell dose	R(-) metadon AUC ↓ 16 % R(-) metadon C _{min} ↓ 22 % R(-) metadon C _{max} ↓ 14 % rilpivirin AUC ↔* rilpivirin C _{min} ↔* rilpivirin C _{max} ↔* * basert på historiske kontroller	Ingen dosejustering er nødvendig ved oppstart av samtidig bruk av metadon sammen med rilpivirin. Klinisk overvåking er imidlertid anbefalt da det kan være nødvendig å justere vedlikeholdsbehandling med metadon hos enkelte pasienter.
ANTIARYTMIKA		
Digoksin*	digoksin AUC ↔ digoksin C _{min} NA digoksin C _{max} ↔	Ingen dosejustering er nødvendig.
ANTIDIABETIKA		
Metformin*	metformin AUC ↔ metformin C _{min} NA metformin C _{max} ↔	Ingen dosejustering er nødvendig.
NATURLEGEMIDLER		
Johannesurt (<i>Hypericum perforatum</i>)	Ikke undersøkt. Signifikant redusert plasmakonsentrasjon av rilpivirin forventes. (induksjon av CYP3A-enzymet)	Rilpivirin skal ikke brukes i kombinasjon med preparater som inneholder johannesurt da samtidig bruk kan medføre tap av terapeutisk effekt av rilpivirin (se pkt. 4.3).
ANALGETIKA		
Paracetamol* [#] 500 mg enkeltdose	paracetamol AUC ↔ paracetamol C _{min} NA paracetamol C _{max} ↔ rilpivirin AUC ↔ rilpivirin C _{min} ↑ 26 % rilpivirin C _{max} ↔	Ingen dosejustering er nødvendig.

ORALE ANTIKONSEPTIVA		
Etinyløstradiol* 0,035 mg én gang daglig Noretindron* 1 mg én gang daglig	etinyløstradiol AUC ↔ etinyløstradiol C _{min} ↔ etinyløstradiol C _{max} ↑ 17 % noretindron AUC ↔ noretindron C _{min} ↔ noretindron C _{max} ↔ rilpivirin AUC ↔* rilpivirin C _{min} ↔* rilpivirin C _{max} ↔* * basert på historiske kontroller	Ingen dosejustering er nødvendig.
HMG CO-A-REDUKTASEHEMMERE		
Atorvastatin*# 40 mg én gang daglig	atorvastatin AUC ↔ atorvastatin C _{min} ↓ 15 % atorvastatin C _{max} ↑ 35 % rilpivirin AUC ↔ rilpivirin C _{min} ↔ rilpivirin C _{max} ↓ 9 %	Ingen dosejustering er nødvendig.
FOSFODIESTERASE TYPE 5 (PDE-5)-HEMMERE		
Sildenafil*# 50 mg enkeltdose	sildenafil AUC ↔ sildenafil C _{min} NA sildenafil C _{max} ↔ rilpivirin AUC ↔ rilpivirin C _{min} ↔ rilpivirin C _{max} ↔	Ingen dosejustering er nødvendig.
Vardenafil Tadalafil	Ikke undersøkt.	Ingen dosejustering er nødvendig.

Ω % økning/reduksjon basert på legemiddelinteraksjonsstudier med oralt rilpivirin

* Interaksjonen mellom rilpivirin og legemidlet ble evaluert i en klinisk studie. Alle andre angitte legemiddelinteraksjoner er anslåtte.

Denne interaksjonsstudien har blitt utført med en dose høyere enn anbefalte dose av rilpivirin, for vurdering av maksimal effekt på det samtidig administrerte legemidlet. Doseringsanbefalingen gjelder anbefalt dose av rilpivirin på 25 mg én gang daglig.

QT-forlengende legemidler

Oralt rilpivirin i anbefalt dose på 25 mg én gang daglig er ikke forbundet med klinisk relevant effekt på QTc. Rilpivirins plasmakonsentrasjon etter REKAMBYS-injeksjoner i anbefalt dose på 600 mg månedlig eller 900 mg hver 2. måned, er sammenlignbar med det som oppnås med oralt rilpivirin i en dose på 25 mg én gang daglig. En studie med friske forsøkspersoner har vist at supratherapeutiske doser av oralt rilpivirin (75 mg én gang daglig og 300 mg én gang daglig) forlenger QTc-intervallet på EKG (se pkt. 5.1). REKAMBYS skal brukes med forsiktighet ved samtidig administrasjon av et legemiddel med kjent risiko for torsade de pointes (se pkt. 4.4).

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Effekten av REKAMBYS på graviditet hos mennesker er ikke kjent.

En moderat mengde data for oralt rilpivirin (utfallet av mellom 300-1000 graviditeter) indikerer ikke potensial for misdannelser eller føto/neonatal-toksisitet forårsaket av rilpivirin.

En studie med 19 gravide kvinner behandlet med oralt rilpivirin i kombinasjon med et bakgrunnsregime under andre og tredje trimester, og postpartum, viste lavere eksponering av oralt rilpivirin under graviditet, og virusmengden skal derfor overvåkes nøye dersom REKAMBYS brukes under graviditet.

Studier på dyr indikerer ikke reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3).

REKAMBYS er ikke anbefalt under graviditet med mindre forventet fordel oppveier mulig risiko.

Et alternativ oralt regime skal vurderes i samsvar med gjeldende behandlingsretningslinjer. Etter seponering av REKAMBYS kan rilpivirin foreligge i systemisk sirkulasjon i opptil 4 år hos enkelte pasienter (se pkt. 4.4).

Amming

Basert på dyredata forventes det at rilpivirin vil bli skilt ut i morsmelk hos mennesker, selv om dette ikke har blitt bekreftet hos mennesker. Rilpivirin kan forekomme i morsmelk hos mennesker i opptil 4 år hos enkelte pasienter etter seponering av REKAMBYS.

For å unngå at spedbarnet smittes av hiv anbefales det at hiv-smittede kvinner ikke ammer.

Fertilitet

Det foreligger ingen data på effekten av rilpivirin på fertilitet hos mennesker. Ingen klinisk relevante effekter på fertilitet ble sett i dyrestudier (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Pasienter skal informeres om at fatigue, svimmelhet og somnolens kan oppstå ved behandling med REKAMBYS (se pkt. 4.8).

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

De hyppigst rapporterte bivirkningene fra studiene med dosering 1 gang i måneden var reaksjoner på injeksjonsstedet (opptil 84 %), hodepine (opptil 12 %) og pyreksi (10 %).

De hyppigst rapporterte bivirkningene fra dosering hver 2. måned var reaksjoner på injeksjonsstedet (76 %), hodepine (7 %) og pyreksi (7 %).

Bivirkningstabell

Bivirkninger påvist for rilpivirin og/eller kabotegravir er listet opp etter organklasser (SOC) og frekvens (se tabell 7). Frekvenser er definert som svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$) og mindre vanlige ($\geq 1/1\,000$ til $< 1/100$).

Tabell 7 Bivirkningstabell¹

MedDRA organklasser (SOC)	Frekvenskategori	Bivirkninger for regime med rilpivirin + kabotegravir
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Vanlige	redusert antall leukocytter ² , redusert hemoglobin ² , redusert trombocytall ²
Forstyrrelser i immunsystemet	Mindre vanlige	immunreaktiveringssyndrom ²
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Svært vanlige	økt total kolesterol (fastende) ² , økt LDL-kolesterol (fastende) ²
	Vanlige	redusert appetitt ² , økte triglyserider (fastende) ²
Psykiatriske lidelser	Vanlige	depresjon, angst, unormale drømmer, insomni, søvnforstyrrelser ² , nedstemthet ²
Nevrologiske sykdommer	Svært vanlige	hodepine
	Vanlige	svimmelhet
	Mindre vanlige	somnolens, vasovagale reaksjoner (som følge av injeksjoner)
Gastrointestinale sykdommer	Svært vanlige	økt pankreasamylase ²

	Vanlige	kvalme, oppkast, abdominalsmerter ³ , flatulens, diaré, abdominalt ubehag ² , munntørhet ² , økt lipase ²
Sykdommer i lever og galleveier	Mindre vanlige	hepatotoksisitet
Hud- og underhudssykdommer	Vanlige	utslett ⁴
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Vanlige	myalgi
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Svært vanlige	reaksjoner på injeksjonsstedet (smerter og ubehag, kul, indurasjon), pyreksi ⁵
	Vanlige	reaksjoner på injeksjonsstedet (hevelse, erytem, pruritus, blåmerker, varme, hematom), fatigue, asteni, malaise
	Mindre vanlige	reaksjoner på injeksjonsstedet (cellulitt, abscess, anestesi, blødning, misfarging)
Undersøkelser	Vanlige	vektøkning
	Mindre vanlige	transaminaseøkning, bilirubinøkning i blod

¹ Frekvensen av de påviste bivirkningene er basert på alle rapporterte forekomster av hendelsene, og er ikke begrenset til de som av utprøver ble ansett å ha en mulig sammenheng.

² Andre bivirkninger sett med oralt rilpivirin i andre studier.

³ Abdominalsmerter omfatter følgende grupperte foretrukne MedDRA-betegnelser: abdominalsmerter, smerter i øvre abdomen.

⁴ Utslett omfatter følgende grupperte foretrukne MedDRA-betegnelser: utslett, erytematøst utslett, generalisert utslett, makuløst utslett, makulopapuløst utslett, morbilliformt utslett, papuløst utslett, kløende utslett.

⁵ Pyreksi omfatter følgende grupperte foretrukne MedDRA-betegnelser: pyreksi, varmekfølelse, økt kroppstemperatur. De fleste pyreksihendelsene ble rapportert i løpet av den første uken med injeksjoner.

Samlet sikkerhetsprofil ved uke 96 og uke 124 i FLAIR-studien var sammenfallende med den som ble observert ved uke 48, og ingen nye sikkerhetsfunn ble identifisert. I FLAIR-studiens forlengelsesfase var oppstart av injeksjonsregimet med rilpivirin pluss kabotegravir uten oral startbehandling (direkte på injeksjon) ikke forbundet med nye sikkerhetsproblemer relatert til utelatelse av den orale oppstartsfasen.

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Lokale reaksjoner på injeksjonsstedet (ISRer)

Opptil 1 % av forsøkspersoner seponerte behandling med rilpivirin og kabotegravir injeksjonsvæsker på grunn av ISRer.

Reaksjoner på injeksjonsstedet var vanligvis milde (grad 1, 70 %-75 % av forsøkspersoner) eller moderate (grad 2, 27 %-36 % av forsøkspersoner). 3-4 % av forsøkspersonene fikk alvorlige (grad 3) ISRer. Median varighet av ISR-hendelser var 3 dager. Prosentandelen av forsøkspersoner som rapporterte ISRer falt over tid.

Vektøkning

I uke 48 hadde forsøkspersoner i fase 3-studiene FLAIR og ATLAS som fikk rilpivirin pluss kabotegravir en median vektøkning på 1,5 kg, og gruppen med forsøkspersoner som fortsatte med sitt nåværende antiretrovirale regime (CAR) hadde en median vektøkning på 1,0 kg (samlet analyse).

I enkeltstudiene FLAIR og ATLAS var median vektøkning i gruppene med rilpivirin pluss kabotegravir henholdsvis 1,3 kg og 1,8 kg, sammenlignet med 1,5 kg og 0,3 kg i CAR-gruppene.

I uke 48 i ATLAS-2M var median vektøkning ved både månedlig dosering og dosering hver 2. måned med rilpivirin pluss kabotegravir 1,0 kg.

Endringer i laboratorieparametre

Forhøyede transaminaser (ALAT/ASAT) ble observert hos forsøkspersoner som fikk rilpivirin pluss kabotegravir i de kliniske studiene. Disse økningene kunne hovedsakelig tilskrives akutt viral hepatitt. Noen få forsøkspersoner som fikk behandling med oralt rilpivirin pluss oralt kabotegravir hadde transaminaseøkninger som kunne tilskrives mistenkt legemiddelrelatert hepatotoksisitet, og disse endringene var reversible ved seponering av behandlingen.

Små, ikke-progressive økninger i totalbilirubin (uten klinisk gulsott) ble observert ved behandling med rilpivirin pluss kabotegravir. Disse endringene anses ikke som klinisk relevante da de sannsynligvis gjenspeiler konkurranse mellom kabotegravir og ukonjugert bilirubin om en felles clearance-mekanisme (UGT1A1).

Forhøyede lipaser ble observert i kliniske studier med rilpivirin pluss kabotegravir. Lipaseøkninger av grad 3 og 4 forekom med høyere insidens med rilpivirin pluss kabotegravir sammenlignet med CAR. Disse økningene var vanligvis asymptomatiske og medførte ikke seponering av rilpivirin pluss kabotegravir. Ett tilfelle av fatal pankreatitt med lipaseøkning av grad 4 og andre mulig medvirkende faktorer (inkludert anamnese med pankreatitt) har blitt rapportert i studien ATLAS-2M, hvor en årsakssammenheng med injeksjonsregimet ikke kunne utelukkes.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V.

4.9 Overdosering

Det er for tiden begrenset erfaring med overdosering med REKAMBYS. Ved en overdosering skal pasienten gis støttende behandling som klinisk indisert, med overvåkning av vitale tegn og EKG (QT-intervall) etter behov. Da rilpivirin har høy bindingsgrad til plasmaproteiner, er det lite sannsynlig at dialyse i signifikant grad vil fjerne virkestoffet.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antivirale midler til systemisk bruk, ikke-nukleosid reverstranskriptasehemmere, ATC-kode: J05AG05

Virkningsmekanisme

Rilpivirin er en diarylpyrimidin ikke-nukleosid reverstranskriptasehemmer (NNRTI) av hiv-1. Rilpivirins aktivitet medieres av ikke-kompetitiv hemming av hiv-1 reverstranskriptase (RT). Rilpivirin hemmer ikke humane cellulære DNA-polymerase α , β og γ .

Antiviral aktivitet in vitro

Rilpivirin hadde aktivitet overfor laboratoriestammer av villtype hiv-1 i en akutt infisert T-cellelinje med en median EC₅₀-verdi for hiv-1/IIIB på 0,73 nM (0,27 ng/ml). Selv om rilpivirin hadde begrenset *in vitro*-aktivitet overfor hiv-2 med EC₅₀-verdier fra 2 510 til 10 830 nM (920 til 3 970 ng/ml), er behandling av hiv-2-infeksjon med rilpivirin ikke anbefalt da det ikke foreligger kliniske data.

Rilpivirin hadde også antiviral aktivitet overfor et bredt spekter av hiv-1 primære isolater i gruppe M (subtype A, B, C, D, F, G, H) med EC₅₀-verdier fra 0,07 til 1,01 nM (0,03 til 0,37 ng/ml) og primære isolater i gruppe O med EC₅₀-verdier fra 2,88 til 8,45 nM (1,06 til 3,10 ng/ml).

Resistens

Basert på alle tilgjengelige *in vitro*-data og *in vivo*-data generert med oralt rilpivirin hos tidligere ubehandlede pasienter, kan følgende resistenrelaterte mutasjoner, dersom de foreligger ved *baseline*, påvirke rilpivirins aktivitet: K101E, K101P, E138A, E138G, E138K, E138R, E138Q, V179L, Y181C, Y181I, Y181V, Y188L, H221Y, F227C, M230I, M230L og kombinasjonen av L100I og K103N.

I cellekultur

Rilpivirinresistente stammer ble selektert i cellekulturer startet opp fra villtype hiv-1 av ulike opphav og subtyper samt NNRTI-resistent hiv-1. De vanligst observerte resistenrelaterte mutasjonene som oppsto omfattet L100I, K101E, V108I, E138K, V179F, Y181C, H221Y, F227C og M230I.

Virologisk supprimerte pasienter

Antall forsøkspersoner som oppfylte kriterier for bekreftet virologisk svikt (CVF) var lavt i de sammenslåtte fase 3-studiene ATLAS og FLAIR. Det var 7 CVF med rilpivirin pluss kabotegravir (7/591, 1,2 %) og 7 CVF med nåværende antiretroviralt regime (7/591, 1,2 %) til og med uke 48. I gruppen med rilpivirin pluss kabotegravir i den samlede analysen hadde 5/591 (0,8 %) forsøkspersoner resistensutvikling: henholdsvis 5/591 (0,8 %) og 4/591 (0,7 %) med resistensrelaterte mutasjoner overfor rilpivirin (K101E [n = 1], E138A/E/K/T [n = 1], E138A [n = 1] eller E138K [n = 2]) og/eller kabotegravir (G140R [n = 1], Q148R [n = 2] eller N155H [n = 1]). De 4 CVF med kabotegravir pluss rilpivirin i FLAIR hadde hiv-1 subtype A1 (n = 3) eller AG (n = 1). Ett tilfelle med CVF i FLAIR fikk aldri en injeksjon. De 3 CVF med kabotegravir pluss rilpivirin i ATLAS hadde hiv-1 subtype A, A1 eller AG. I 2 av disse 3 CVF ble de rilpivirinresistensrelaterte mutasjonene observert ved svikt også observert ved *baseline* i PBMC hiv-1 DNA.

I ATLAS-2M-studien oppfylte 10 forsøkspersoner CVF-kriterier til og med uke 48: 8/522 (1,5 %) i Q8W-armen og 2/523 (0,4 %) i Q4W-armen. I Q8W-gruppen hadde 5/522 (1,0 %) resistensutvikling: henholdsvis 4/522 (0,8 %) og 5/522 (1,0 %) med resistensrelaterte mutasjoner overfor rilpivirin (E138A [n = 1], E138K [n = 1], K101E [n = 2] eller Y188L [n = 1]) og/eller kabotegravir (Q148R [n = 3] eller N155H [n = 4]). I Q4W-gruppen hadde 2/523 (0,4 %) resistensutvikling: henholdsvis 1/523 (0,2 %) og 2/523 (0,4 %) hadde rilpivirin- (K101E [n = 1], M230L [n = 1]) og/eller kabotegravir- (E138K [n = 1], Q148R [n = 1] eller N155H [n = 1]) resistensrelaterte mutasjoner. Ved *baseline* i Q8W-armen hadde 5 forsøkspersoner rilpivirinresistensrelaterte mutasjoner, og 1 av disse forsøkspersonene hadde en kabotegravirresistensrelatert mutasjon. Ingen av forsøkspersonene i Q4W-armen hadde rilpivirin- eller kabotegravirresistensrelaterte mutasjoner ved *baseline*. De 10 CVF med kabotegravir pluss rilpivirin i ATLAS-2M hadde hiv-1 subtype A (n = 1), A1 (n = 2), B (n = 4), C (n = 2) eller kompleks (n = 1).

Kryssresistens

Seterettet NNRTI-mutant virus

I et panel av 67 hiv-1 rekombinante laboratoriestammer med én mutasjon i RT-posisjoner forbundet med NNRTI-resistens, inkludert de vanligst påviste K103N og Y181C, hadde rilpivirin antiviral aktivitet overfor 64 (96 %) av disse stammene. Resistensrelaterte enkeltmutasjoner forbundet med tap av følsomhet overfor rilpivirin var: K101P, Y181I og Y181V. K103N-mutasjonen medførte i seg selv ikke redusert følsomhet overfor rilpivirin, men kombinasjonen av K103N og L100I medførte 7 ganger redusert følsomhet overfor rilpivirin.

Rekombinante kliniske isolater

Rilpivirin beholdt følsomhet (ganger endring $\leq$ biologisk grenseverdi) hos 62 % av 4 786 hiv-1 rekombinante kliniske isolater resistente overfor efavirenz og/eller nevirapin.

Virologisk supprimerte pasienter

I uke 48-analysen i fase 3-studiene ATLAS og FLAIR hadde 5/7 CVF fenotypisk resistens overfor rilpivirin ved svikt. Hos disse 5 pasientene ble det observert fenotypisk kryssresistens overfor efavirenz (n = 4), etravirin (n = 3) og nevirapin (n = 4).

Effekter på elektrokardiogram

Ingen effekt på QTcF-intervall ble vist for oralt rilpivirin i anbefalt dose på 25 mg én gang daglig i en randomisert, overkrysningsstudie med placebo og aktiv kontroll (moksifloksacin 400 mg én gang daglig) hos 60 friske voksne, med 13 målinger over 24 timer ved steady state. Plasmakonsentrasjonen av rilpivirin etter REKAMBYSS-injeksjoner er sammenlignbar med den som oppnås med oralt rilpivirin i en dose på 25 mg én gang daglig. REKAMBYSS i anbefalt dose på 600 mg månedlig eller 900 mg hver 2. måned er ikke forbundet med en klinisk relevant effekt på QTc.

Ved undersøkelse av supratherapeutiske doser på 75 mg én gang daglig og 300 mg én gang daglig av oralt rilpivirin hos friske voksne, var maksimal gjennomsnittlig tids-matchet (95 % øvre konfidensgrense) forskjell i QTcF-intervall fra placebo etter *baseline*-korreksjon henholdsvis 10,7 (15,3) og 23,3 (28,4) msek. Steady state administrasjon av oralt rilpivirin 75 mg én gang daglig og 300 mg én gang daglig ga en gjennomsnittlig C_{max} henholdsvis ca. 4,4 ganger og 11,6 ganger høyere enn gjennomsnittlig steady state C_{max} observert ved anbefalt dose på 600 mg én gang i måneden av REKAMBYSS. Steady state administrasjon av oralt rilpivirin 75 mg én gang daglig og 300 mg én gang daglig ga en gjennomsnittlig C_{max} henholdsvis ca. 4,1 ganger og 10,7 ganger høyere enn gjennomsnittlig steady state C_{max} observert ved anbefalt dose på 900 mg hver 2. måned av REKAMBYSS.

Klinisk effekt og sikkerhet

Dosering 1 gang i måneden

Effekten av REKAMBYSS pluss kabotegravirininjeksjon har blitt evaluert i to fase 3, randomiserte, multisenter, parallellgruppe, åpne, ikke-inferioritetsstudier med aktiv kontroll, FLAIR (201584) og ATLAS (201585). Den primære analysen ble utført etter at alle forsøkspersoner hadde fullført uke 48-besøket eller seponert studien prematurt.

Virologisk suppresserte pasienter (på tidligere dolutegravirbasert regime i 20 uker)

I FLAIR fikk 629 hiv-1-infiserte, antiretroviral behandlings (ART)-naive forsøkspersoner et regime inneholdende en dolutegravir integrasehemmer (INI) i 20 uker (enten dolutegravir/abakavir/lamivudin eller dolutegravir + 2 andre nukleosid reverstranskriptasehemmere hos forsøkspersoner som var HLA-B*5701-positive). Forsøkspersoner som var virologisk suppresserte (hiv-1 RNA < 50 kopier per ml, n = 566) ble så randomisert (1:1) til å få enten et regime med rilpivirin pluss kabotegravir eller fortsette med CAR. Forsøkspersoner randomisert til å få regimet med rilpivirin pluss kabotegravir startet behandling med oral oppstartsdosering med én kabotegravir (30 mg) tablett pluss én rilpivirin (25 mg) tablett én gang daglig i minst 4 uker, etterfulgt av behandling med kabotegravirininjeksjon (måned 1: 600 mg, fra og med måned 2: 400 mg injeksjon) pluss rilpivirininjeksjon (måned 1: 900 mg injeksjon, fra og med måned 2: 600 mg injeksjon), månedlig, i opptil 96 uker.

Virologisk suppresserte pasienter (stabile på tidligere ART i minst 6 måneder)

I ATLAS ble 616 hiv-1-infiserte, ART-erfarne, virologisk suppresserte (i minst 6 måneder) forsøkspersoner (hiv-1 RNA < 50 kopier per ml) randomisert (1:1) og fikk et regime med rilpivirin pluss kabotegravir eller fortsatte med CAR. Forsøkspersoner randomisert til å få regimet med rilpivirin pluss kabotegravir startet behandlingen med oral oppstartsdosering med én kabotegravir (30 mg) tablett pluss én rilpivirin (25 mg) tablett én gang daglig i minst 4 uker, etterfulgt av behandling med kabotegravirininjeksjon (måned 1: 600 mg, fra og med måned 2: 400 mg injeksjon) pluss rilpivirininjeksjon (måned 1: 900 mg injeksjon, fra og med måned 2: 600 mg injeksjon), månedlig, i ytterligere 44 uker. I ATLAS fikk 50 %, 17 % og 33 % av forsøkspersonene (henholdsvis) en NNRTI, PI eller INI som sin *baseline* tredje gruppe av behandlingslegemiddel før randomisering, og dette var likt fordelt i behandlingsarmene.

Sammenslåtte fase 3-studier

Ved *baseline*, i samlet analyse, i armen med rilpivirin pluss kabotegravir var forsøkspersonenes medianalder 38 år, 27 % var kvinner, 27 % var ikke-hvite, 1 % var ≥ 65 år og 7 % hadde CD4+-celletall under 350 celler per mm³, og disse parametrene var lik fordelt i behandlingsarmene.

Det primære endepunktet i begge studier var andelen av forsøkspersoner med plasma hiv-1 RNA ≥ 50 kopier/ml i uke 48 (snapshot-algoritme for ITT-E-populasjonen).

I en samlet analyse av de to fase 3-studiene var rilpivirin pluss kabotegravir ikke-inferiort til CAR med hensyn til andelen av forsøkspersoner med plasma hiv-1 RNA ≥ 50 kopier/ml (henholdsvis 1,9 % og 1,7 %) i uke 48. Justert behandlingsforskjell mellom rilpivirin pluss kabotegravir og CAR (0,2; 95 % KI: -1,4; 1,7) oppfylte ikke-inferioritetskriteriet (øvre grense for 95 % KI under 4 %) [se tabell 8].

Det primære endepunktet og andre resultater i uke 48, inkludert resultater basert på viktige *baseline*-faktorer, for FLAIR, ATLAS og sammenslåtte data er vist i tabell 8 og tabell 9.

Tabell 8 Virologiske resultater av randomisert behandling i FLAIR og ATLAS i uke 48 (snapshot-analyse)

	FLAIR		ATLAS		Sammenslåtte data	
	RPV+ CAB N = 283	CAR N = 283	RPV+ CAB N = 308	CAR N = 308	RPV+ CAB N = 591	CAR N = 591
Hiv-1 RNA ≥ 50 kopier/ml[†]	6 (2,1)	7 (2,5)	5 (1,6)	3 (1,0)	11 (1,9)	10 (1,7)
Behandlingsforskjell % (95 % KI)*	-0,4 (-2,8; 2,1)		0,7 (-1,2; 2,5)		0,2 (-1,4; 1,7)	
Hiv-1 RNA < 50 kopier/ml	265 (93,6)	264 (93,3)	285 (92,5)	294 (95,5)	550 (93,1)	558 (94,4)
Behandlingsforskjell % (95 % KI)*	0,4 (-3,7; 4,5)		-3,0 (-6,7; 0,7)		-1,4 (-4,1; 1,4)	
Ingen virologiske data i uke 48-vindu	12 (4,2)	12 (4,2)	18 (5,8)	11 (3,6)	30 (5,1)	23 (3,9)
Årsaker						
Seponert studie/studielegemiddel pga. bivirkning eller død	8 (2,8)	2 (0,7)	11 (3,6)	5 (1,6)	19 (3,2)	7 (1,2)
Seponert studie/studielegemiddel av andre årsaker	4 (1,4)	10 (3,5)	7 (2,3)	6 (1,9)	11 (1,9)	16 (2,7)
I studien, men manglende data i vindu	0	0	0	0	0	0

* Justert for *baseline* stratifiseringsfaktorer.

[†] Inkluderer forsøkspersoner som seponerte på grunn av manglende effekt, seponerte men ikke suppresserte.

N = Antall forsøkspersoner i hver behandlingsgruppe, KI = konfidensintervall, CAR = nåværende antiretroviralt regime, RPV = rilpivirin, CAB = kabotegravir.

Tabell 9 Andelen av forsøkspersoner med plasma hiv-1 RNA ≥ 50 kopier/ml i uke 48 for viktige *baseline*-faktorer (snapshot-resultater)

Baseline-faktorer		Sammenslåtte data fra FLAIR og ATLAS	
		RPV+CAB N = 591 n/N (%)	CAR N = 591 n/N (%)
Baseline CD4+ (celler/mm³)	< 350	0/42	2/54 (3,7)
	≥ 350 til < 500	5/120 (4,2)	0/117
	≥ 500	6/429 (1,4)	8/420 (1,9)
Kjønn	Menn	6/429 (1,4)	9/423 (2,1)
	Kvinner	5/162 (3,1)	1/168 (0,6)
Etnisitet	Hvit	9/430 (2,1)	7/408 (1,7)

	Mørkhudet av afrikansk/amerikansk opprinnelse	2/109 (1,8)	3/133 (2,3)
	Asiat/Annet	0/52	0/48
BMI	< 30 kg/m ²	6/491 (1,2)	8/488 (1,6)
	≥ 30 kg/m ²	5/100 (5,0)	2/103 (1,9)
Alder (år)	< 50	9/492 (1,8)	8/466 (1,7)
	≥ 50	2/99 (2,0)	2/125 (1,6)
Baseline antiviral behandling ved randomisering	PI	1/51 (2,0)	0/54
	INI	6/385 (1,6)	9/382 (2,4)
	NNRTI	4/155 (2,6)	1/155 (0,6)

BMI = kroppsmasseindeks, PI = proteasehemmer, INI = integrasehemmer, NNRTI = ikke-nukleosid reverstranskriptasehemmer, RPV = rilpivirin, CAB = kabotegravir, CAR = nåværende antiretroviralt regime

I FLAIR- og ATLAS-studiene var behandlingsforskjeller på tvers av *baseline*-parametre (CD4+-tall, kjønn, alder, etnisitet, BMI, *baseline* tredje gruppe av behandlingslegemiddel) sammenlignbare.

Uke 96 FLAIR

I FLAIR-studien etter 96 uker, var resultatene fortsatt sammenfallende med resultatene etter 48 uker. Andelen av forsøkspersoner med plasma hiv-1 RNA ≥ 50 kopier/ml på rilpivirin pluss kabotegravir (n = 283) og CAR (n = 283) var henholdsvis 3,2 % og 3,2 % (justert behandlingsforskjell mellom REKAMBYSS pluss kabotegravir og CAR [0,0; 95 % KI: -2,9; 2,9]). Andelen av forsøkspersoner med plasma hiv-1 RNA < 50 kopier/ml på REKAMBYSS pluss kabotegravir og CAR var henholdsvis 87 % og 89 % (justert behandlingsforskjell mellom REKAMBYSS pluss kabotegravir og CAR [-2,8; 95 % KI: -8,2; 2,5]).

Uke 124 FLAIR direkte på injeksjon versus oral startbehandling

I FLAIR-studien ble det foretatt en evaluering av sikkerhet og effekt i uke 124 hos pasienter som valgte å bytte fra abakavir/dolutegravir/lamivudin til rilpivirin pluss kabotegravir i uke 100 av forlengelsesfasen. Forsøkspersoner kunne velge å bytte med eller uten en oral oppstartsfase, slik at det ble én gruppe med oral startbehandling og én gruppe direkte på injeksjon.

I uke 124 var andelen forsøkspersoner med plasma hiv-1 RNA ≥ 50 kopier/ml henholdsvis 1/121 (0,8 %) og 1/111 (0,9 %) for gruppene med oral startbehandling og direkte på injeksjon. Forekomsten av virologisk suppresjon (hiv-1 RNA < 50 kopier/ml) var tilnærmet lik i gruppene med oral startbehandling (113/121 [93,4 %]) og direkte på injeksjon (110/111 [99,1 %]).

Dosering hver 2. måned

Virologisk suppresserte pasienter (stabile på tidligere ART i minst 6 måneder)

Effekt og sikkerhet av rilpivirininjeksjon gitt hver 2. måned har blitt evaluert i én fase 3b, randomisert, multisenter, parallellgruppe, åpen, ikke-inferioritetsstudie, ATLAS-2M (207966). Den primære analysen ble utført etter at alle forsøkspersoner hadde fullført uke 48-besøket eller seponert studien prematurt.

I ATLAS-2M ble 1 045 hiv-1-infiserte, ART-erfarne, virologisk suppresserte forsøkspersoner randomisert (1:1) og fikk et regime med rilpivirin- pluss kabotegravirinjeksjon administrert enten hver 2. måned eller månedlig. Forsøkspersoner som fra før sto på annen behandling enn kabotegravir/rilpivirin fikk oral startbehandling bestående av én rilpivirintablett (25 mg) pluss én kabotegravirtablett (30 mg) daglig i minst 4 uker. Forsøkspersoner randomisert til månedlige rilpivirininjeksjoner (måned 1: 900 mg injeksjon, fra og med måned 2: 600 mg injeksjon) og kabotegravirinjeksjoner (måned 1: 600 mg injeksjon, fra og med måned 2: 400 mg injeksjon) fikk behandling i ytterligere 44 uker. Forsøkspersoner randomisert til dosering hver 2. måned med rilpivirininjeksjoner (900 mg injeksjon i måned 1, 2, 4 og deretter hver 2. måned) og kabotegravirinjeksjoner (600 mg injeksjon i måned 1, 2, 4 og deretter hver 2. måned) fikk behandling i ytterligere 44 uker. Før randomisering fikk 63 %, 13 % og 24 % av forsøkspersonene rilpivirin pluss kabotegravir i henholdsvis 0 uker, 1 til 24 uker og > 24 uker.

Ved *baseline* var medianalderen for forsøkspersoner 42 år, 27 % var kvinner, 27 % var ikke-hvite, 4 % var ≥ 65 år, og 6 % hadde et CD4+-celletall mindre enn 350 celler per mm³; disse karakteristikkene var tilsvarende mellom behandlingsarmene.

Det primære endepunktet i ATLAS-2M var andelen av forsøkspersoner med plasma hiv-1 RNA ≥ 50 kopier/ml i uke 48 (snapshot-algoritme for ITT-E-populasjonen).

I ATLAS-2M var rilpivirin pluss kabotegravir administrert hver 2. måned non-inferior sammenlignet med kabotegravir og rilpivirin administrert hver måned med hensyn til andelen av forsøkspersoner med plasma hiv-1 RNA ≥ 50 kopier/ml (henholdsvis 1,7 % og 1,0 %) i uke 48. Justert behandlingsforskjell mellom kabotegravir plus rilpivirin administrert hver 2. måned og hver måned (0,8; 95 % KI: -0,6; 2,2) oppfylte ikke-inferioritetskriteriet (øvre grense for 95 % KI under 4 %).

Tabell 10 Virologiske resultater av randomisert behandling i ATLAS-2M i uke 48 (snapshot-analyse)

	Dosering hver 2. måned (Q8W)	Månedlig dosering (Q4W)
	N = 522 (%)	N = 523 (%)
Hiv-1 RNA ≥ 50 kopier/ml[†]	9 (1,7)	5 (1,0)
Behandlingsforskjell % (95 % KI)*	0,8 (-0,6; 2,2)	
Hiv-1 RNA < 50 kopier/ml	492 (94,3)	489 (93,5)
Behandlingsforskjell % (95 % KI)*	0,8 (-2,1; 3,7)	
Ingen virologiske data i uke 48-vindu	21 (4,0)	29 (5,5)
Årsaker		
Seponert studie pga. bivirkning eller død	9 (1,7)	13 (2,5)
Seponert studie av andre årsaker	12 (2,3)	16 (3,1)
I studien, men manglende data i vindu	0	0

* Justert for *baseline* stratifiseringsfaktorer.

[†] Inkluderer forsøkspersoner som seponerte på grunn av manglende effekt, seponerte men ikke supprimerte.

N = Antall forsøkspersoner i hver behandlingsgruppe, KI = konfidensintervall, CAR = nåværende antiretroviralt regime.

Tabell 11 Andelen av forsøkspersoner med plasma hiv-1 RNA ≥ 50 kopier/ml i ATLAS-2M i uke 48 for viktige *baseline*-faktorer (snapshot-resultater)

<i>Baseline</i> -faktorer		Antall hiv-1 RNA ≥ 50 kopier/ml/ totalt undersøkt (%)	
		Dosering hver 2. måned (Q8W)	Månedlig dosering (Q4W)
Baseline CD4+-celletall (celler/mm³)	< 350	1/35 (2,9)	1/27 (3,7)
	350 til < 500	1/96 (1,0)	0/89
	≥ 500	7/391 (1,8)	4/407 (1,0)
Kjønn	Menn	4/385 (1,0)	5/380 (1,3)
	Kvinner	5/137 (3,5)	0/143
Etnisitet	Hvit	5/370 (1,4)	5/393 (1,3)
	Ikke-hvit	4/152 (2,6)	0/130
	Mørkhudet av afrikansk/amerikansk opprinnelse	4/101 (4,0)	0/90
	Ikke-mørkhudet av afrikansk/amerikansk opprinnelse	5/421 (1,2)	5/421 (1,2)

BMI	< 30 kg/m ²	3/409 (0,7)	3/425 (0,7)
	≥ 30 kg/m ²	6/113 (5,3)	2/98 (2,0)
Alder (år)	< 35	4/137 (2,9)	1/145 (0,7)
	35 til < 50	3/242 (1,2)	2/239 (0,8)
	≥ 50	2/143 (1,4)	2/139 (1,4)
Tidligere eksponering CAB/RPV	Ingen	5/327 (1,5)	5/327 (1,5)
	1-24 uker	3/69 (4,3)	0/68
	> 24 uker	1/126 (0,8)	0/128

BMI = kroppsmasseindeks, CAB = kabotegravir, RPV = rilpivirin

I ATLAS-2M-studien var behandlingsforskjeller for det primære endepunktet på tvers av *baseline*-parametre (CD4+-lymfocytall, kjønn, etnisitet, BMI, alder og tidligere eksponering for kabotegravir/rilpivirin) ikke klinisk relevante.

Effektresultatene i uke 96 er sammenfallende med resultatene for det primære endepunktet i uke 48. Rilpivirin- pluss kabotegravirininjeksjon administrert hver 2. måned er ikke-inferiort til rilpivirin og kabotegravir administrert hver måned. Andelen av forsøkspersoner med plasma hiv-1 RNA ≥ 50 kopier/ml i uke 96 ved dosering med rilpivirin pluss kabotegravir hver 2. måned (n = 522) og ved dosering med rilpivirin pluss kabotegravir hver måned (n = 523) var henholdsvis 2,1 % og 1,1 % (justert behandlingsforskjell mellom rilpivirin pluss kabotegravir dosert hver 2. måned og hver måned [1,0; 95 % KI: -0,6, 2,5]). Andelen av forsøkspersoner med plasma hiv-1 RNA < 50 kopier/ml i uke 96 ved dosering med rilpivirin pluss kabotegravir hver 2. måned og ved dosering med rilpivirin pluss kabotegravir hver måned var henholdsvis 91 % og 90,2 % (justert behandlingsforskjell mellom rilpivirin pluss kabotegravir dosert hver 2. måned og hver måned [0,8; 95 % KI: -2,8, 4,3]).

Effektresultatene i uke 152 er sammenfallende med resultatene for det primære endepunktet i uke 48 og uke 96. Rilpivirin- pluss kabotegravirininjeksjon administrert hver 2. måned er ikke-inferiort til rilpivirin og kabotegravir administrert hver måned. I en ITT-analyse var andelen av forsøkspersoner med plasma hiv-1 RNA ≥ 50 kopier/ml i uke 152 ved dosering med rilpivirin pluss kabotegravir hver 2. måned (n = 522) og ved dosering med rilpivirin pluss kabotegravir hver måned (n = 523) henholdsvis 2,7 % og 1,0 % (justert behandlingsforskjell mellom rilpivirin pluss kabotegravir dosert hver 2. måned og hver måned [1,7; 95 % KI: -0,1, 3,3]). I en ITT-analyse var andelen av forsøkspersoner med plasma hiv-1 RNA < 50 kopier/ml i uke 152 ved dosering med rilpivirin pluss kabotegravir hver 2. måned og ved dosering med rilpivirin pluss kabotegravir hver måned henholdsvis 87 % og 86 % (justert behandlingsforskjell mellom rilpivirin pluss kabotegravir dosert hver 2. måned og hver måned [1,5; 95 % KI: -2,6, 5,6]).

Post-hoc-analyser

Multivariatanalyser av sammenslåtte fase 3-studier (ATLAS til og med uke 96, FLAIR til og med uke 124, ATLAS-2M til og med uke 152), undersøkte påvirkningen av ulike faktorer på risikoen for virologisk svikt (CVF). *Baseline*-faktoranalysen (BFA) undersøkte virale- og deltakerparametre ved *baseline* samt doseringsregime. Multivariatanalysen (MVA) omfattet *baseline*-faktorene og inkluderte forventede legemiddelkonsentrasjoner i plasma etter *baseline* på CVF, ved bruk av regresjonsmodell med variabel seleksjonsprosedyre. Etter totalt 4 291 personår var den ujusterte CVF-insidensraten 0,54 per 100 personår; 23 CVF ble rapportert (1,4 % av 1 651 personer i disse studiene).

BFA viste at rilpivirinresistensmutasjoner (insidensrateratio IRR = 21,65, p < 0,0001), hiv-1 subtype A6/A1 (IRR = 12,87, p < 0,0001) og kroppsmasseindeks (IRR = 1,09 per økning på 1 enhet, p = 0,04; IRR = 3,97 for ≥ 30 kg/m², p = 0,01) var forbundet med CVF. Andre variabler, inkludert Q4W- eller Q8W-dosering, kvinnelig kjønn eller CAB/INSTI-resistensmutasjoner, var ikke signifikant relatert til CVF. En kombinasjon av minst to av følgende viktige *baseline*-faktorer var forbundet med økt risiko for CVF: rilpivirinresistensrelaterte mutasjoner, hiv-1 subtype A6/A1 og BMI ≥ 30 kg/m² (tabell 12).

Tabell 12 Virologiske resultater basert på forekomst av de viktige *baseline*-faktorene for rilpivirinresistens mutasjoner, hiv-1 subtype A6/A1¹ og BMI ≥ 30 kg/m²

<i>Baseline</i> -faktorer (antall)	Virologisk effekt ²	Bekreftet virologisk svikt (%) 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
TOTALT (95 % konfidensintervall)	1 231/1 431 (86/0) (84,1 %, 87,8 %)	23/1 431 (1,6) ⁶ (1,0 %, 2,4 %)

¹ Hiv 1 subtype A1- eller A6-klassifisering basert på "Los Alamos National Library"-panel fra hiv-sekvensdatabase (juni 2020).

² Basert på FDA snapshot-algoritme for RNA < 50 kopier/ml i uke 48 for ATLAS, i uke 124 for FLAIR, i uke 152 for ATLAS-2M.

³ Definert som to påfølgende målinger av hiv RNA ≥ 200 kopier/ml.

⁴ Positiv prediktiv verdi (PPV) < 1 %; negativ prediktiv verdi (NPV) 98,5 %; sensitivitet 34,8 %; spesifisitet 71,9 %.

⁵ PPV 19,3 %; NPV 99,1 %; sensitivitet 47,8 %; spesifisitet 96,7 %.

⁶ Analysedatasett med alle ikke-manglende kovariater for *baseline*-faktorer (av totalt 1 651 personer).

Hos pasienter med minst to av disse risikofaktorene var andelen av forsøkspersoner med CVF høyere enn observert hos pasienter uten noen av disse risikofaktorene eller med én risikofaktor, med CVF påvist hos 6/24 pasienter [25,0 %, 95 % KI (9,8 %, 46,7 %)] behandlet med dosering hver 2. måned og 5/33 pasienter [15,2 %, 95 % KI (5,1 %, 31,9 %)] behandlet med månedlig dosering.

Oralt overgangsregime med annen ART

I en retrospektiv analyse av sammenslåtte data fra 3 kliniske studier (FLAIR, ATLAS-2M og LATTE-2/studie 200056), ble det inkludert 29 forsøkspersoner som fikk oralt overgangsregime av en median varighet på 59 dager (25- og 75-persentil: 53-135) med annen ART enn rilpivirin pluss kabotegravir (alternativt oralt overgangsregime) under behandling med langtidsvirkende intramuskulære (i.m.) injeksjoner med REKAMBYS pluss kabotegravir. Forsøkspersonenes medianalder var 32 år, 14 % var kvinner, 31 % var ikke-hvite, 97 % fikk et integrasehemmer (INI)-basert regime som alternativt oralt overgangsregime, 41 % fikk en NNRTI som del av sitt alternative orale overgangsregime (inkludert rilpivirin i 11/12 tilfeller) og 62 % fikk en NRTI. Tre forsøkspersoner avsluttet studien under oralt overgangsregime eller kort tid etter oralt overgangsregime av andre ikke-sikkerhetsmessige årsaker. De fleste (≥ 96 %) forsøkspersonene opprettholdt virologisk suppressjon (plasma hiv-1 RNA < 50 kopier/ml). Under overgang med alternativt oralt overgangsregime og i perioden etter alternativt oralt overgangsregime (opptil 2 injeksjoner med REKAMBYS pluss kabotegravir etter oralt overgangsregime), ble ingen tilfeller av CVF (bekreftet plasma hiv-1 RNA ≥ 200 kopier/ml) observert.

Pediatrik populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har utsatt forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med REKAMBYS injeksjonsvæske i en eller flere undergrupper av den pediatrike populasjonen ved behandling av hiv-1-infeksjon.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

De farmakokinetiske egenskapene til REKAMBYS har blitt evaluert hos friske og hiv-1-infiserte voksne.

Tabell 13 Populasjonsfarmakokinetiske parametre etter oralt rilpivirin én gang daglig og etter intramuskulære injeksjoner av REKAMBYS innledende og deretter månedlig eller hver 2. måned

Doseringsfase	Doseringsregime	Geometrisk gjennomsnitt (5-; 95-persentil)		
		AUC _(0-tau) ^b (ng•t/ml)	C _{max} (ng/ml)	C _{tau} ^b (ng/ml)
Oral startbehandling ^c	25 mg én gang daglig	2 083 (1 125; 3 748)	116 (48,6; 244)	79,4 (31,8; 177)

Innledende injeksjon ^{a,d}	900 mg i.m. innledende dose	44 842 (21 712; 87 575)	144 (93,9; 221)	41,9 (21,7; 78,9)
Månedlig injeksjon ^{a,c}	600 mg i.m. månedlig	68 324 (39 042; 118 111)	121 (68,1; 210)	85,8 (49,6; 147)
Injeksjon hver 2. måned ^{a,e}	900 mg i.m. hver 2. måned	132 450 (76 638; 221 783)	138 (80,6; 228)	68,9 (38,0; 119)

^a Basert på individuelle post-hoc-estimer fra rilpivirin i.m. populasjonsfarmakokinetisk modell (sammenslåtte data FLAIR, ATLAS og ATLAS-2M).

^b tau er doseringsintervall: 24 timer for oral; 1 eller 2 måneder for i.m. injeksjoner månedlig eller hver 2. måned.

^c For oralt rilpivirin representerer C_{tau} observerte sammenslåtte data fra FLAIR, ATLAS og ATLAS-2M, mens $AUC_{(0-\text{tau})}$ og C_{max} representerer farmakokinetikkdata fra fase 3-studier med oralt rilpivirin.

^d For innledende injeksjon administrert med oral startbehandling, representerer C_{max} primært oral dosering da den innledende injeksjonen ble administrert på samme dag som siste orale dose. Når rilpivirin ble administrert uten oral startbehandling (direkte på injeksjon, n = 110), var observert geometrisk gjennomsnitt (5-, 95-persentil) for C_{max} (1 uke etter innledende injeksjon) 68,0 ng/ml (27,5, 220) og C_{tau} var 48,9 ng/ml (17,7, 138).

^e Uke 48-data.

Absorpsjon

Rilpivirin depotinjeksjonsvæske har absorpsjonshastighetsbegrenset kinetikk (dvs. flip-flop-farmakokinetikk) som gir en langsom absorpsjon fra glutealmuskelen til systemisk sirkulasjon, som igjen medfører langvarig plasmakonsentrasjon av rilpivirin.

Etter en intramuskulær enkeltdose kan rilpivirins plasmakonsentrasjon påvises første dag, og den øker gradvis til maksimal plasmakonsentrasjon etter en median på 3-4 dager. Rilpivirin har blitt påvist i plasma opptil 52 uker eller lenger etter administrasjon av en enkeltdose av REKAMBYS. Etter 1 år med injeksjoner månedlig eller hver 2. måned nås ca. 80 % av rilpivirins farmakokinetiske eksponering ved steady state.

Rilpivirins plasmaeksponering øker proporsjonalt eller litt mindre enn proporsjonalt med dosen etter enkle og gjentatte intramuskulære injeksjoner ved doser fra 300 til 1 200 mg.

Distribusjon

Rilpivirin er ca. 99,7 % bundet til plasmaproteiner *in vitro*, primært til albumin. Basert på populasjonsfarmakokinetisk analyse ble vanlig tilsynelatende volum av det sentrale kompartiment (V_c/F) for rilpivirin etter intramuskulær administrasjon anslått å være 132 liter, som gjenspeiler moderat distribusjon til perifert vev.

Rilpivirin distribueres til cerebrospinalvæske (CSF). Hos hiv-1-infiserte forsøkspersoner som fikk et regime med rilpivirininjeksjon pluss kabotegravirininjeksjon, var median CSF/plasma konsentrasjonsforhold for rilpivirin (n = 16) 1,07 til 1,32 % (område: ikke kvantifiserbart til 1,69 %). Sammenfallende med rilpivirins terapeutiske konsentrasjon i CSF, var CSF hiv-1 RNA (n = 16) < 50 kopier/ml hos 100 % og < 2 kopier/ml hos 15/16 (94 %) forsøkspersoner. Ved samme tidspunkt var plasma hiv-1 RNA (n = 18) < 50 kopier/ml hos 100 % og < 2 kopier/ml hos 12/18 (66,7 %) forsøkspersoner.

Biotransformasjon

In vitro-forsøk indikerer at rilpivirin primært gjennomgår oksidativ metabolisme mediert av cytokrom P450 (CYP) 3A-systemet.

Eliminasjon

Gjennomsnittlig tilsynelatende halveringstid for rilpivirin etter administrasjon av REKAMBYS er absorpsjonshastighetsbegrenset og ble anslått å være 13-28 uker.

Tilsynelatende plasmaclearance (CL/F) av rilpivirin ble anslått å være 5,08 liter/time.

Etter administrasjon av enkeltdoser av oralt ¹⁴C-rilpivirin kunne i gjennomsnitt 85 % og 6,1 % av radioaktiviteten gjenfinnes i henholdsvis feces og urin. I feces tilsvarte uendret rilpivirin i gjennomsnitt 25 % av administrert dose. Kun spormengder av uendret rilpivirin (< 1 % av dosen) ble påvist i urin.

Spesielle pasientpopulasjoner

Kjønn

Ingen klinisk relevante forskjeller i rilpivirineksponering etter intramuskulær administrasjon har blitt observert mellom menn og kvinner.

Etnisitet

Ingen klinisk relevant effekt av etnisitet på rilpivirineksponering etter intramuskulær administrasjon har blitt observert.

BMI

Ingen klinisk relevant effekt av BMI på rilpivirineksponering etter intramuskulær administrasjon har blitt observert.

Eldre

Ingen klinisk relevant effekt av alder på rilpivirineksponering etter intramuskulær administrasjon har blitt observert. Farmakokinetikkdata for rilpivirin hos forsøkspersoner > 65 år er begrenset.

Nedsatt nyrefunksjon

Farmakokinetikken til rilpivirin har ikke blitt undersøkt hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon. Renal eliminering av rilpivirin er ubetydelig. Ingen dosejustering er nødvendig hos pasienter med lett eller moderat nedsatt nyrefunksjon. Hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon eller terminal nyresykdom skal REKAMBYS brukes med forsiktighet, da plasmakonsentrasjonen kan være økt på grunn av endret legemiddelabsorpsjon, -distribusjon og/eller -metabolisme sekundært til nyredysfunksjon. Hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon eller terminal nyresykdom, skal kombinasjon av REKAMBYS og en sterk CYP3A-hemmer kun brukes dersom fordelene oppveier risikoen. Da rilpivirin har høy bindingsgrad til plasmaproteiner, er det lite sannsynlig at det vil fjernes i signifikant grad ved hemodialyse eller peritonealdialyse (se pkt. 4.2).

Nedsatt leverfunksjon

Rilpivirin metaboliseres og elimineres primært i lever. I en studie som sammenlignet 8 pasienter med lett nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh-skår A) med 8 matchede kontroller, og 8 pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh-skår B) med 8 matchede kontroller, var eksponeringen av oralt rilpivirin ved gjentatt dosering 47 % høyere hos pasienter med lett nedsatt leverfunksjon og 5 % høyere hos pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon. Det kan imidlertid ikke utelukkes at eksponeringen av farmakologisk aktivt, ubundet rilpivirin er signifikant økt ved moderat nedsatt leverfunksjon. Ingen dosejustering foreslås, men forsiktighet anbefales hos pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon. REKAMBYS har ikke blitt undersøkt hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh-skår C). REKAMBYS er derfor ikke anbefalt til pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.2).

Pasienter med samtidig infeksjon med HBV/HCV

Populasjonsfarmakokinetisk analyse indikerte at samtidig infeksjon med hepatitt B- og/eller C-virus ikke hadde klinisk relevant effekt på rilpivirineksponering etter oralt rilpivirininntak.

Pediatrike pasienter

Farmakokinetikken til rilpivirin hos barn og ungdom < 18 år har ikke blitt fastslått for REKAMBYS.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Alle studier ble utført med rilpivirin til oral bruk, unntatt studiene av lokal toleranse med REKAMBYS-injeksjoner.

Toksisitet ved gjentatt dosering

Levertoksisitet forbundet med leverenzyminduksjon ble observert hos gnagere. Hos hunder ble det registrert kolestaseliknende effekter.

Studier av reproduksjonstoksisitet

Dyrestudier har ikke indikert relevant embryo- eller føtotoksisitet eller en effekt på reproduksjonsfunksjon. Det var ingen teratogenitet med oralt rilpivirin hos rotter og kaniner. Eksponeringer ved embryo-føtalt høyeste nivå uten observerte bivirkninger (NOAEL, *No Observed Adverse Effects Level*) hos rotter og kaniner var henholdsvis ≥ 12 ganger og ≥ 57 ganger eksponeringen hos mennesker ved maksimal anbefalt human døgndose på 25 mg én gang daglig hos hiv-1-infiserte pasienter eller 600 mg eller 900 mg intramuskulær injeksjonsdose av rilpivirin depotinjeksjonsvæske, suspensjon.

Karsinogenese og mutagenese

Oralt rilpivirin ble evaluert for karsinogenitet ved oral sondeadministrasjon til mus og rotter i opptil 104 uker. Ved laveste testede doser i karsinogenitetsstudiene var systemisk rilpivirineksponering (basert på AUC) ≥ 17 ganger (mus) og ≥ 2 ganger (rotter) eksponeringen hos mennesker ved maksimal anbefalt human døgndose på 25 mg én gang daglig hos hiv-1-infiserte pasienter eller 600 mg eller 900 mg intramuskulær injeksjonsdose av rilpivirin depotinjeksjonsvæske, suspensjon. Hos rotter var det ingen legemiddelrelaterte neoplasmer. Hos mus testet rilpivirin positivt for hepatocellulære neoplasmer hos både hanner og hunner. De observerte hepatocellulære funnene hos mus kan være gnagerspesifikke.

Rilpivirin har testet negativt i fravær og nærvær av et metabolsk aktiveringssystem i *in vitro* Ames reversmutasjonstest og *in vitro* muselymfomtest for klastogenitet. Rilpivirin induserte ikke kromosomskader i *in vivo* mikronukleustest i mus.

Lokal toleranse for REKAMBYS

Etter gjentatt i.m. administrasjon av REKAMBYS over lang tid hos hunder og minigriser, ble det observert lett, kortvarig (dvs. 1-4 dager hos minigriser) erytem, og ved nekropsi ble det registrert hvite ansamlinger på injeksjonsstedet, ledsaget av hevelse og misfarging av drenerende lymfeknuter. Mikroskopiundersøkelse viste makrofaginfiltrasjon og eosinofile ansamlinger på injeksjonsstedet. Makrofaginfiltrasjonsrespons ble også sett i drenerende/regionale lymfeknuter. Disse funnene ble ansett å være en reaksjon på ansamlingene, heller enn en manifestasjon av lokal irritasjon.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

poloksamer 338
sitronsyremonohydrat
glukosemonohydrat
natriumdihydrogenfosfatmonohydrat
natriumhydroksid (til pH-justering og sikring av isotonisitet)
vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet skal ikke blandes med andre legemidler eller fortynningsvæsker.

6.3 Holdbarhet

3 år

Kjemisk og fysikalsk stabilitet er vist i 6 timer ved 25 °C.

Etter at suspensjonen er trukket opp i sprøyten, skal injeksjonen administreres snarest mulig, men den kan oppbevares i sprøyten i opptil 2 timer. Dersom det går mer enn 2 timer, skal legemidlet, sprøyten og nålen kastes.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i kjøleskap (2 °C - 8 °C).

Skal ikke fryses.

Før administrasjon skal hetteglasset oppnå romtemperatur (høyst 25 °C). Hetteglasset kan oppbevares i esken ved romtemperatur i opptil 6 timer. Skal ikke settes tilbake i kjøleskap. Dersom det ikke brukes innen 6 timer, skal hetteglasset kastes (se pkt. 6.3).

6.5 Emballasje (type og innhold)

Hetteglass av type I-glass.

600 mg pakning

Hver pakning inneholder ett 4 ml hetteglass av klart glass, med butylelastomerpropp og aluminiumsforsegling med vippelukk av plast, 1 sprøyte (0,2 ml gradering), 1 hetteglassadapter og 1 injeksjonsnål (23 gauge, 38 mm [1½ tomme]).

900 mg pakning

Hver pakning inneholder ett 4 ml hetteglass av klart glass, med butylelastomerpropp og aluminiumsforsegling med vippelukk av plast, 1 sprøyte (0,2 ml gradering), 1 hetteglassadapter og 1 injeksjonsnål (23 gauge, 38 mm [1½ tomme]).

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

Full instruksjon for bruk og håndtering av REKAMBYS finnes i pakningsvedlegget (se Bruksanvisning).

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 17. desember 2020

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu/>

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker(e) ansvarlig for batch release

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgia

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2).

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal sende inn første PSUR for dette legemidlet innen 6 måneder etter autorisasjon.

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
 - når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.
- **Forpliktelse til å utføre tiltak etter autorisasjon**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal fullføre følgende tiltak innen de angitte tidsrammer:

Beskrivelse	Forfallsdato
Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre en prospektiv kohortstudie (COMBINE-2-studien) for innhenting av data fra pasienter for å undersøke klinisk effekt, etterlevelse, varighet og seponering etter oppstart med det langtidsvirkende regimet med kabotegravir og rilpivirin. Studien skal også monitorere for resistens og respons på påfølgende antiretrovirale regimer hos pasienter som har byttet fra langtidsvirkende regime med kabotegravir og rilpivirin til et annet regime. Innehaver av markedsføringstillatelsen skal sende inn interimresultater fra studien årlig og endelige resultater fra studien senest i september 2026.	September 2026

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre en reell femårsstudie av legemiddelbruk (DUS). Hensikten med denne observasjonskohortstudien er å øke forståelsen av pasientpopulasjonen som får regimer som inneholder lantidsvirkende injeksjon med kabotegravir og/eller lantidsvirkende injeksjon med rilpivirin i standard klinisk praksis. Studien skal undersøke bruksmønstre, etterlevelse og klinisk effekt etter markedsføring av disse reimene og monitorere for resistens hos pasienter med virologisk svikt hvor det foreligger data fra resistenstesting. Innehaver av markedsføringstillatelsen skal sende inn interimresultater fra studien årlig og endelige resultater fra denne DUS senest i september 2026.	September 2026
---	----------------

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**YTTERESKE – 600 mg****1. LEGEMIDLETS NAVN**

REKAMBYS 600 mg depotinjeksjonsvæske, suspensjon
rilpivirin

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hvert hetteglass inneholder 600 mg rilpivirin.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer: poloksamer 338, sitronsyremonohydrat, glukosemonohydrat, natriumdihydrogenfosfatmonohydrat, natriumhydroksid til pH-justering og sikring av isotonisitet, vann til injeksjonsvæsker.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Depotinjeksjonsvæske, suspensjon

Innhold:

1 hetteglass

1 hetteglassadapter

1 sprøyte

1 injeksjonsnål

2 ml

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.

Til intramuskulær bruk.

Åpnes her

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved 2 °C - 8 °C. Skal ikke fryses.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/20/1482/001

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTOLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT****17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ STØTTEKORTET (I ESKE) – 600 mg**1. LEGEMIDLETS NAVN**

REKAMBYS 600 mg depotinjeksjonsvæske, suspensjon
rilpivirin

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER****4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

2 ml

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Til intramuskulær bruk.

Les bruksanvisningen før tilberedning av REKAMBYS.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER****8. UTLØPSDATO****9. OPPBEVARINGSBETINGELSER****10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN****12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/20/1482/001

13. PRODUKSJONSNUMMER

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTOVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE
EMBALLASJER**

HETTEGLASS – 600 mg

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

REKAMBYSS 600 mg
rilpivirin
i.m.

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

2 ml

6. ANNET

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**YTTERESKE – 900 mg****1. LEGEMIDLETS NAVN**

REKAMBYS 900 mg depotinjeksjonsvæske, suspensjon
rilpivirin

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hvert hetteglass inneholder 900 mg rilpivirin.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer: poloksamer 338, sitronsyremonohydrat, glukosemonohydrat, natriumdihydrogenfosfatmonohydrat, natriumhydroksid til pH-justering og sikring av isotonisitet, vann til injeksjonsvæsker.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Depotinjeksjonsvæske, suspensjon

Innhold:

1 hetteglass

1 hetteglassadapter

1 sprøyte

1 injeksjonsnål

3 ml

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.

Til intramuskulær bruk.

Åpnes her

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved 2 °C - 8 °C. Skal ikke fryses.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/20/1482/002

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTOLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT****17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ STØTTEKORTET (I ESKE) – 900 mg**1. LEGEMIDLETS NAVN**

REKAMBYS 900 mg depotinjeksjonsvæske, suspensjon
rilpivirin

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER****4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

3 ml

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Til intramuskulær bruk.

Les bruksanvisningen før tilberedning av REKAMBYS.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER****8. UTLØPSDATO****9. OPPBEVARINGSBETINGELSER****10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN****12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/20/1482/002

13. PRODUKSJONSNUMMER

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER

HETTEGLASS – 900 mg

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

REKAMBYSS 900 mg
rilpivirin
i.m.

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

3 ml

6. ANNET

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

REKAMBYS 600 mg depotinjeksjonsvæske, suspensjon rilpivirin

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Du kan bidra ved å melde enhver mistenkt bivirkning. Se avsnitt 4 for informasjon om hvordan du melder bivirkninger.

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege eller apotek hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva REKAMBYS er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker REKAMBYS
3. Hvordan REKAMBYS gis
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer REKAMBYS
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva REKAMBYS er og hva det brukes mot

REKAMBYS inneholder virkestoffet rilpivirin. Det er en gruppe legemidler som kalles ikke-nukleosid reverstranskriptasehemmere (NNRTIer), som brukes til behandling av humant immunsviktvirus (hiv)-infeksjon.

REKAMBYS virker sammen med andre hiv-legemidler ved å blokkere virusets evne til å lage flere kopier av seg selv. REKAMBYS-injeksjoner kurerer ikke hiv-infeksjon, men det bidrar til å redusere mengden av hiv i kroppen din og holde den på et lavt nivå. Dette hindrer at immunsystemet skades og at det oppstår infeksjoner og sykdommer forbundet med AIDS.

REKAMBYS gis alltid sammen med et annet hiv-legemiddel kalt kabotegravir injeksjonsvæske. De brukes sammen hos voksne fra 18 års alder med hiv-infeksjon som allerede er under kontroll.

2. Hva du må vite før du bruker REKAMBYS

Bruk ikke REKAMBYS dersom du er allergisk overfor rilpivirin eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).

Bruk ikke REKAMBYS dersom du bruker noen av følgende legemidler da det kan påvirke hvordan REKAMBYS eller det andre legemidlet virker:

- karbamazepin, okskarbazepin, fenobarbital, fenytoin (legemidler til behandling av epilepsi og forebygging av kramper)
- rifabutin, rifampicin, rifapentin (legemidler til behandling av visse bakterieinfeksjoner, slik som tuberkulose)
- deksametason (et kortikosteroid som brukes ved en rekke tilstander, slik som betennelser og allergiske reaksjoner) som en behandlingskur inntatt via munnen eller som injeksjon
- preparater som inneholder johannesurt (*Hypericum perforatum*, et naturmiddel som brukes mot symptomer ved mild nedstemthet).

Spør legen om alternativer dersom du bruker noe av det ovennevnte.

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege eller apotek før du bruker REKAMBYS.

REKAMBYS er ikke en kur for hiv-infeksjon. Det er en del av en behandling for å redusere mengden av virus i blodet.

Snakk med legen om din situasjon

Sjekk følgende punkter, og snakk med legen dersom noen av dem gjelder deg.

- Du må møte opp til alle planlagte injeksjonsbesøk, og ikke utebli fra noen besøk. Dette er svært viktig for at behandlingen skal virke. Informer legen snarest mulig dersom du ikke kan møte til et planlagt besøk.
- Snakk med legen hvis du har eller noen gang har hatt **problemer med leveren**, inkludert hepatitt B eller hepatitt C eller **problemer med nyrene**. Legen kan sjekke hvor godt leveren eller nyrene dine virker, for å bestemme om du kan bruke REKAMBYS. Se "Bivirkninger" i avsnitt 4 i dette pakningsvedlegget for tegn på leverskade.
- Snakk med legen umiddelbart hvis du merker **symptomer på infeksjon** (for eksempel feber, frysninger, svetting). Hos noen pasienter med hiv, kan betennelse etter tidligere infeksjoner oppstå kort tid etter oppstart av hiv-behandling. Det antas at disse symptomene skyldes en bedring i kroppens immunforsvar, som gjør at kroppen kan bekjempe infeksjoner som forelå tidligere men ikke forårsaket klare symptomer.
- Snakk også med legen umiddelbart hvis du merker symptomer som muskelsvakhet, svakhet som starter i hender og føtter og forflytter seg oppover mot overkroppen, hjertebank, skjelving eller hyperaktivitet. Dette fordi autoimmune sykdommer (tilstander hvor immunsystemet feilaktig angriper friskt kroppsvæv) også kan oppstå etter oppstart med legemidler til behandling av hiv-infeksjon. Autoimmune sykdommer kan oppstå flere måneder etter behandlingsstart.
- Snakk med legen hvis du tar legemidler som du har blitt fortalt kan medføre livstruende uregelmessig hjerterytme (torsade de pointes).

Reaksjoner på injeksjoner

Symptomer på reaksjon etter injeksjonen har hos enkelte personer oppstått i løpet av noen minutter etter at de har fått en rilpivirininjeksjon. De fleste symptomene opphørte i løpet av noen minutter etter injeksjonen. Symptomer på reaksjon etter injeksjoner kan omfatte: pustevansker, magekramper, utslett, svetting, nummenhet i munnen, angst, varmek følelse, ørhet eller følelse av at du vil besvime, blodtrykksendringer og smerter (f.eks. i rygg og brystkasse). Snakk med helsepersonell dersom du opplever disse symptomene etter at du har fått en injeksjon.

Regelmessige avtaler er viktig

Det er viktig at du **møter til dine planlagte avtaler** for å få REKAMBYS, for å kontrollere din hiv-infeksjon og hindre at sykdommen din forverres. Ikke utebli fra noen besøk. Dette er svært viktig for at behandlingen skal virke. Informer legen snarest mulig dersom du ikke kan møte til et planlagt besøk. Snakk med legen dersom du tenker på å avbryte behandlingen. Hvis du er for sen til å få din REKAMBYS-injeksjon, eller hvis du slutter å få REKAMBYS, må du ta andre legemidler til behandling av hiv-infeksjonen og for å redusere risikoen for at viruset blir resistent siden legemiddelnivået i kroppen din vil være for lavt til å behandle hiv-infeksjonen.

Barn

REKAMBYS skal ikke brukes til barn og ungdom under 18 år, da det ikke er undersøkt hos disse pasientene.

Andre legemidler og REKAMBYS

Snakk med helsepersonell dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler. Noen legemidler kan påvirke nivået av REKAMBYS i blodet hvis du tar dem mens du behandles med REKAMBYS, eller så kan REKAMBYS påvirke hvor godt det andre legemidlet virker. **REKAMBYS skal ikke brukes sammen med visse andre legemidler (se "Bruk ikke REKAMBYS" i avsnitt 2).**

Virkningen av REKAMBYSS eller andre legemidler kan endres dersom du bruker REKAMBYSS sammen med noen av følgende legemidler:

- klaritromycin, erytromycin (antibiotika)
- metadon (brukes til behandling av narkotikaabstinens og -avhengighet)

Spør legen om alternativer dersom du bruker noe av det ovennevnte.

Graviditet og amming

Snakk med lege umiddelbart dersom du er gravid eller planlegger å bli gravid. Legen vil vurdere fordel og risiko for deg og barnet ved bruk av REKAMBYSS mens du er gravid. Snakk med lege på forhånd dersom du planlegger å bli gravid, da rilpivirin kan bli værende i kroppen din i opptil 4 år etter siste injeksjon med REKAMBYSS.

Kvinner som er hiv-smittet anbefales å ikke amme, da hiv-infeksjonen kan overføres til barnet via morsmelk.

Hvis du ammer eller vurderer å amme, bør du snakke med legen så snart som mulig.

Kjøring og bruk av maskiner

Noen pasienter kan føle seg trette, svimle eller døsig under behandling med REKAMBYSS. Ikke kjør eller bruk maskiner hvis du får noen av disse bivirkningene.

Rekambyss inneholder natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per 2 ml injeksjonsvæske, og er så godt som "natriumfritt".

3. Hvordan REKAMBYSS gis

En sykepleier eller lege vil gi deg REKAMBYSS som en injeksjon i setemuskelen (*intramuskulær eller i.m. injeksjon*).

Du vil bli gitt en injeksjon **enten én gang i måneden eller én gang hver 2. måned**, sammen med et annet injeksjonslegemiddel kalt kabotegravir. Legen vil forklare hvor ofte legemidlet skal gis.

Når du starter behandling med REKAMBYSS, kan du i samarbeid med din lege vurdere at du starter daglig behandling med én 25 mg rilpivirintablett til et måltid og én 30 mg kabotegravirtablett i én måned før din første REKAMBYSS-injeksjon. Dette kalles *oppstartsbehandlingsperioden*. Når du tar tablettene før du får injeksjoner med REKAMBYSS og kabotegravir, kan legen sjekke hvor godt disse legemidlene passer for deg.

Det andre alternativet er at du og legen kan velge at du skal starte direkte med REKAMBYSS-injeksjoner.

Dersom du skal få REKAMBYSS hver måned, blir behandlingen som følger:

Legemiddel	Når	
	Første injeksjon	Fra og med andre injeksjon, hver måned
Rilpivirin	én injeksjon av 900 mg	600 mg som injeksjon hver måned
Kabotegravir	én injeksjon av 600 mg	400 mg som injeksjon hver måned

Dersom du skal få REKAMBYSS hver 2. måned, blir behandlingen som følger:

Legemiddel	Når	
	Første og andre injeksjon, én måneds mellomrom	Fra og med tredje injeksjon, hver 2. måned
Rilpivirin	én injeksjon av 900 mg	900 mg som injeksjon hver 2. måned
Kabotegravir	én injeksjon av 600 mg	600 mg som injeksjon hver 2. måned

Dersom du har glemt å få en REKAMBYSS-injeksjon

Det er viktig at du møter til dine regelmessige planlagte avtaler for å få injeksjonen din. Kontakt legen umiddelbart for å få en ny avtale dersom du har glemt en avtale.

Snakk med legen dersom du tror du ikke vil kunne få din REKAMBYSS-injeksjon til vanlig tid. Legen kan anbefale at du heller tar tabletter inntil du kan få en REKAMBYSS-injeksjon igjen.

Dersom du får for mye av REKAMBYSS

En lege eller sykepleier vil gi dette legemidlet til deg, så det er lite sannsynlig at du vil bli gitt for mye. Snakk med legen eller sykepleieren dersom du er bekymret.

Ikke avbryt behandling med REKAMBYSS uten å rådføre deg med legen

Bruk REKAMBYSS så lenge legen anbefaler det. Ikke avbryt behandlingen hvis ikke legen ber deg gjøre det.

Lave nivåer av rilpivirin (virkestoffet i REKAMBYSS) kan bli værende i kroppen din i opptil 4 år etter avsluttet behandling. Når du har fått din siste REKAMBYSS-injeksjon vil imidlertid ikke det lave nivået av rilpivirin som er igjen virke godt nok mot viruset, som kan bli resistent. For å holde hiv-infeksjonen under kontroll og hindre at viruset blir resistent, må du starte med en annen hiv-behandling innen det planlagte tidspunktet for din neste REKAMBYSS-injeksjon.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Følgende er en liste med bivirkninger som har blitt rapportert når REKAMBYSS brukes sammen med kabotegravirininjeksjon.

Svært vanlige bivirkninger (rammer minst 1 av 10 personer)

- hodepine
- reaksjoner på injeksjonsstedet - disse er vanligvis milde til moderate og ble mindre hyppige over tid. Symptomer kan omfatte:
 - svært vanlige: smerter og ubehag, en hard kul eller knute
 - vanlige: rødhet, kløe, hevelse, varme eller blåmerker (som kan omfatte misfarging eller en blodansamling under huden).
 - mindre vanlige: nummenhet, mindre blødning, en byll (pussansamling) eller cellulitt (varme, hevelse eller rødhet).
- varmekfølelse/feber (*pyreksi*), som kan oppstå innen én uke etter injeksjoner.

Vanlige bivirkninger (rammer færre enn 1 av 10 personer)

- depresjon
- angst
- unormale drømmer
- søvnvansker (*insomni*)
- svimmelhet
- kvalme
- oppkast

- smerter i buken (*abdominalmerter*)
- luft i magen (*flatulens*)
- diaré
- utslett
- muskelsmerter (*myalgi*)
- tretthet (*fatigue*)
- svakhetsfølelse (*asteni*)
- sykdomsfølelse (*malaise*)
- vektøkning.

Mindre vanlige bivirkninger (rammer færre enn 1 av 100 personer)

- døsighet (*somnolens*)
- ørhet under eller etter en injeksjon. Dette kan medføre besvimelse.
- leverskade (tegn kan omfatte gulning av huden og det hvite i øynene, tap av appetitt, kløe, ømhet i buken, lys avføring eller uvanlig mørk urin)
- endringer i leverblodprøver (økning i *transaminaser*)
- en økning i *bilirubin* (et stoff som produseres i leveren) i blodet.

Andre bivirkninger

- sterke magesmerter forårsaket av betennelse i bukspyttkjertelen (*pankreatitt*).

Følgende bivirkninger som kan forekomme med rilpivirintabletter, kan også forekomme med REKAMBYS-injeksjon:

Svært vanlige bivirkninger (rammer minst 1 av 10 personer)

- økning i kolesterol og/eller pankreasamylase i blodet.

Vanlige bivirkninger (rammer færre enn 1 av 10 personer)

- redusert appetitt
- søvnforstyrrelser
- nedstemthet
- ubehag i magen
- munntørhet
- lavt antall hvite blodceller og/eller blodplater, reduksjon i hemoglobin i blodet, økning i triglyserider og/eller lipase i blodet.

Mindre vanlige bivirkninger (rammer færre enn 1 av 100 personer)

- tegn eller symptomer på betennelse eller infeksjon, for eksempel feber, frysninger, svetting (*immunreaktiveringssyndrom, se avsnitt 2 for mer opplysninger*).

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via **det nasjonale meldesystemet** som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer REKAMBYS

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken etter EXP. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Oppbevares i kjøleskap (2 °C - 8 °C). Skal ikke fryses.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av REKAMBYS

- Virkestoff er rilpivirin. Hvert 2 ml hetteglass inneholder 600 mg rilpivirin.
- Andre innholdsstoffer er poloksamer 338, sitronsyremonohydrat, glukosemonohydrat, natriumdihydrogenfosfatmonohydrat, natriumhydroksid til pH-justering og sikring av isotonisitet og vann til injeksjonsvæsker.

Hvordan REKAMBYS ser ut og innholdet i pakningen

Depotinjektionsvæske, suspensjon. REKAMBYS leveres i et hetteglass av glass. Pakningen inneholder også 1 sprøyte, 1 hetteglassadapter og 1 injeksjonsnål.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

Tilvirker

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgia

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

AM MANGION LTD.
Tel: +356 2397 6000

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ
Τηλ: +357 22 207 700

Latvija

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert {MM/ÅÅÅÅ}.

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu> og på nettstedet til www.felleskatalogen.no.

Påfølgende informasjon er bare beregnet på helsepersonell og skal leses av medisinsk- eller helsepersonell i sammenheng med full forskrivningsinformasjon (preparatomtale).

Bruksanvisning for REKAMBY 2 ml injeksjonsvæske:

Oversikt

En komplett dose krever to injeksjoner:

2 ml kabotegravir og 2 ml rilpivirin.

Kabotegravir og rilpivirin er suspensjoner som ikke skal fortynnes eller rekonstitueres.

Tilberedningstrinnene er de samme for begge legemidler.

Kabotegravir og rilpivirin er kun til intramuskulær bruk. Begge injeksjoner skal administreres glutealt.

Administrasjonsrekkefølgen er ikke viktig.

Merk: Ventrogluteal injeksjon anbefales.

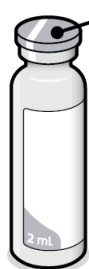


Oppbevaringsinformasjon

- Oppbevares i kjøleskap ved 2 °C til 8 °C.

Skal ikke fryses.

Rilpivirinhetteglass

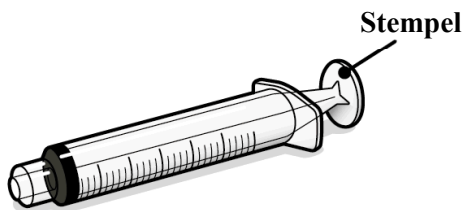


Hetteglasslokk
(gummipropp
under lokk)

Hetteglassadapter

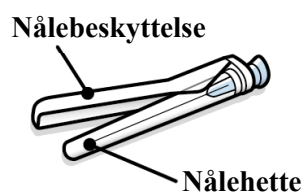


Sprøyte



Stempel

Injeksjonsnål



Nålebeskyttelse

Nålehet

Din pakning inneholder

- 1 hetteglass med rilpivirin
 - 1 hetteglassadapter
 - 1 sprøyte
 - 1 injeksjonsnål (23 gauge, 38 mm [1½ tomme])
- Vurder pasientens kroppsbygning og bruk medisinsk skjønn ved valg av egnet lengde på injeksjonsnål.

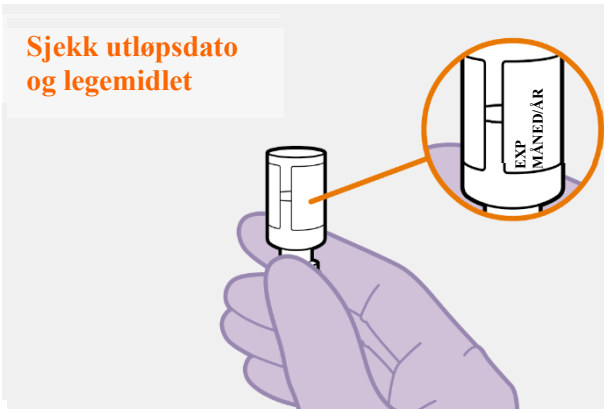
Du trenger også

- Ikke-sterile hansker
 - 2 alkoholservietter
 - 2 kompresser
 - En egnet beholder til skarpe gjenstander
 - 1 pakning kabotegravir 2 ml.
- Sørg for å ha kabotegravirpakningen tilgjengelig før du begynner.

Klargjøring

1. Inspiser hetteglasset

Sjekk utløpsdato og legemidlet



- Sjekk at utløpsdato ikke er passert.
- Inspiser hetteglasset umiddelbart. Dersom du kan se fremmedpartikler, ikke bruk legemidlet.

Skal ikke brukes hvis utløpsdato er passert.

2. Vent 15 minutter



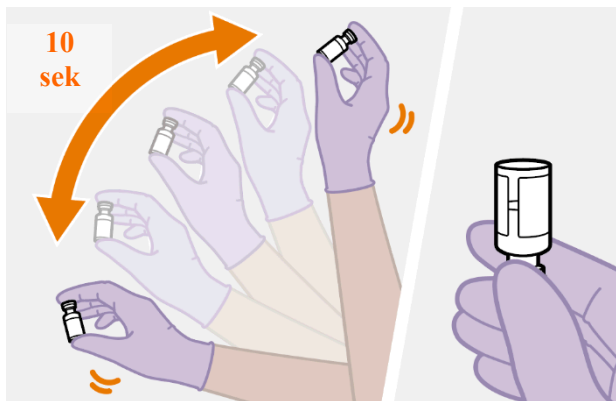
Vent 15 minutter



- Vent minst 15 minutter før du er klar til å gi injeksjonen, slik at legemidlet kan nå romtemperatur.

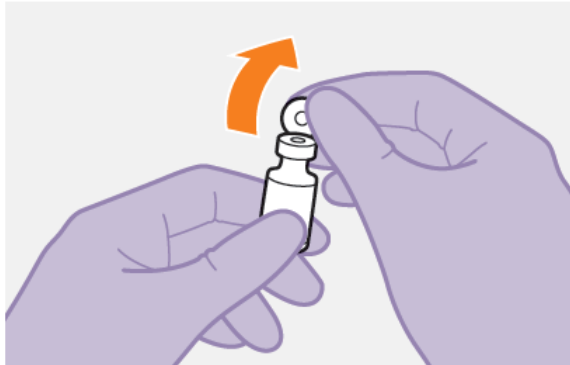
3. Rist kraftig

10 sek



- Hold hetteglasset godt og rist kraftig i 10 sekunder som vist.
- Snu hetteglasset opp ned og sjekk at alt er resuspendert. Suspensjonen skal se homogen ut. Dersom suspensjonen ikke er homogen, rist hetteglasset på nytt.
- Det er normalt å se små luftbobler.

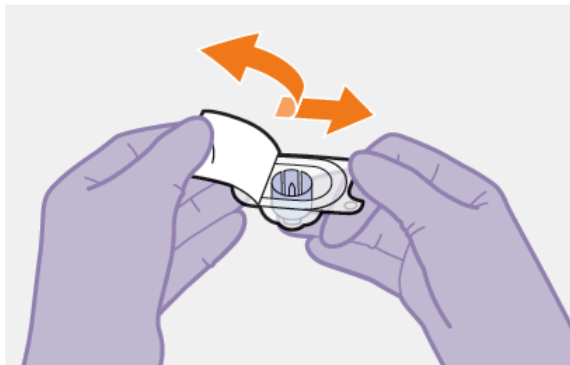
4. Fjern hetteglasslokket



- Fjern lokket fra hetteglasset.
- Tørk av gummiproppen med en alkoholserviett.

Ikke la noe komme i berøring med gummiproppen etter avtørring.

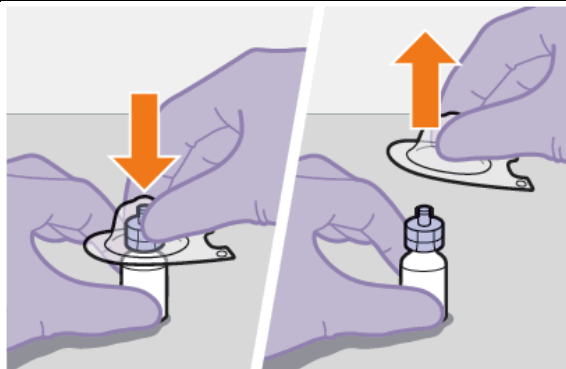
5. Riv opp hetteglassadapteret



- Riv av papiret på hetteglassadapterpakningen.

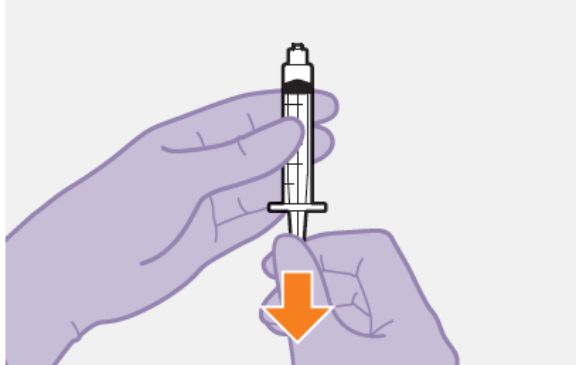
Merk: La adapteret ligge i emballasjen til neste trinn.

6. Fest hetteglassadapteret



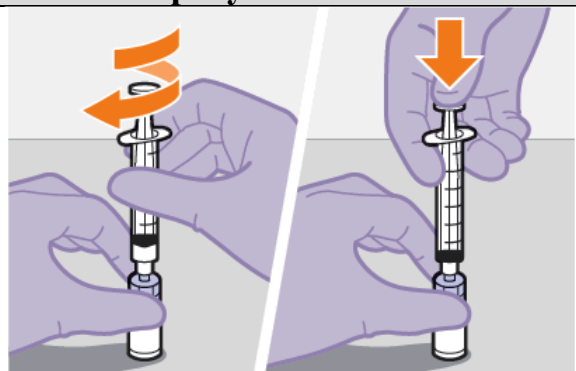
- Press hetteglassadapteret rett ned på hetteglasset ved hjelp av emballasjen, som vist. Hetteglassadapteret skal gli godt på plass.
- Når du er ferdig, løft opp emballasjen til hetteglassadapteret som vist.

7. Klargjør sprøyten



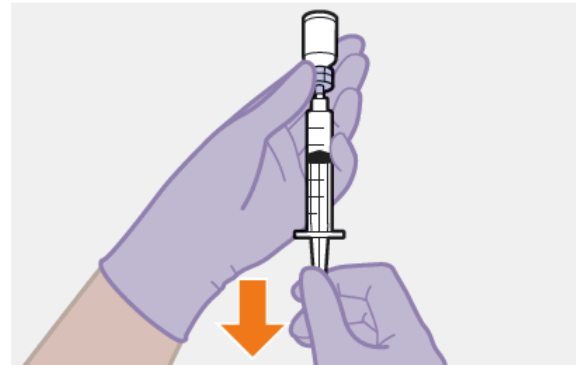
- Ta sprøyten ut av emballasjen.
- Trekk 1 ml luft inn i sprøyten. Dette vil gjøre det lettere å trekke opp væsken etterpå.

8. Fest sprøyten



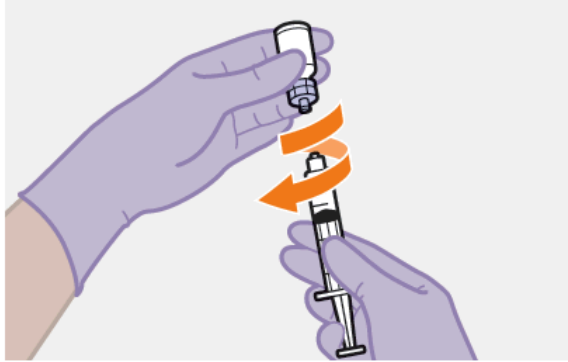
- Hold godt tak i hetteglassadapteret og hetteglasset, som vist.
- Skru sprøyten godt fast på hetteglassadapteret.
- Trykk stemplet helt inn for å presse luft inn i hetteglasset.

9. Trekk dosen langsomt ut



- Snu sprøyten og hetteglasset opp ned, og trekk langsomt så mye væske som mulig inn i sprøyten. Det kan være mer væske enn dosens mengde.

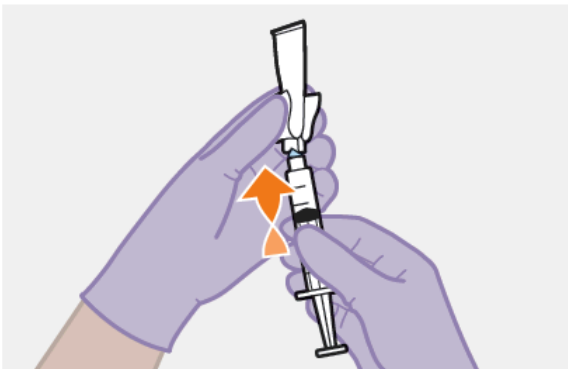
10. Skru av sprøyten



- Skru sprøyten av hetteglassadapteret ved å holde hetteglassadapteret som vist.

Merk: Hold sprøyten med spissen opp for å unngå lekkasje. Sjekk at suspensjonen ser homogen og melkehvít ut.

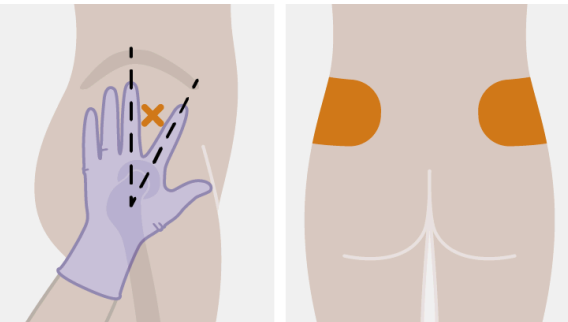
11. Fest nålen



- Riv nålepakningen delvis opp slik at nedre del av nålen blir tilgjengelig.
- Hold sprøyten med spissen opp, skru sprøyten fast på nålen.
- Fjern emballasjen fra nålen.

Injeksjon

12. Klargjør injeksjonsstedet



Ventroglutealt

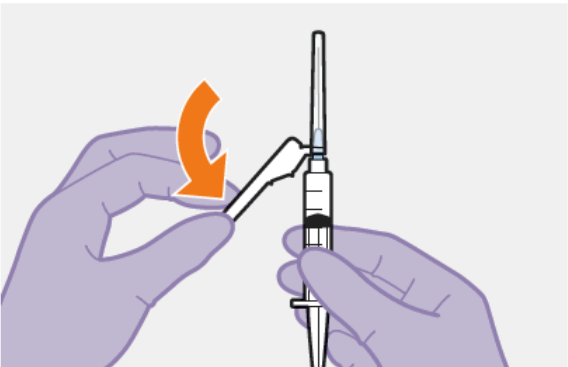
Dorsoglutealt

Injeksjoner skal administreres glutealt. Velg mellom følgende områder for injeksjon:

- Ventroglutealt (anbefalt)
- Dorsoglutealt (øvre, ytre kvadrant)

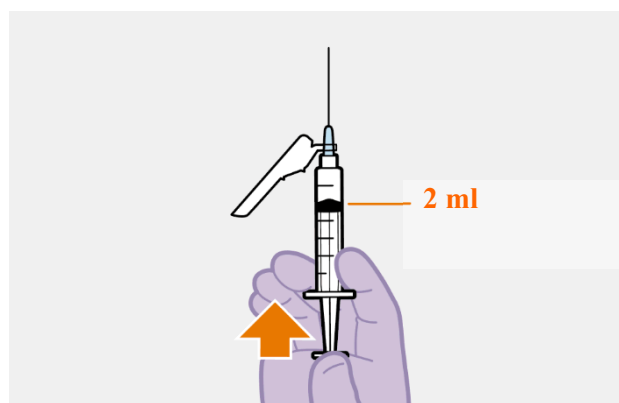
Merk: Kun til gluteal intramuskulær bruk.
Skal ikke injiseres intravenøst.

13. Fjern nålehetten



- Brett nålebeskyttelsen bort fra nålen.
- Fjern injeksjonsnålens hette.

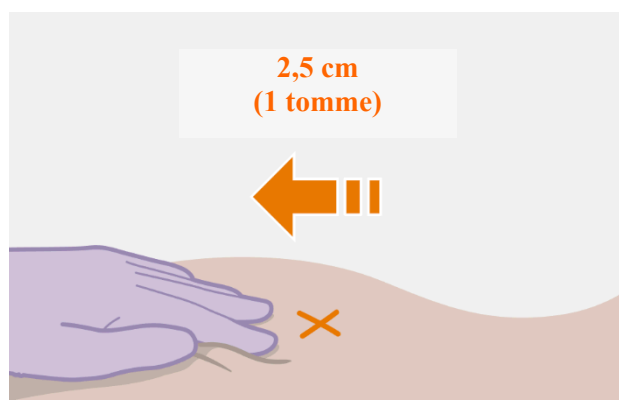
14. Fjern overskuddsvæske



- Hold sprøyten med nålen pekende opp. Trykk stemplet opp til 2 ml dose for å fjerne overskuddsvæske og luftbobler.

Merk: Rengjør injeksjonsstedet med en alkoholserviett. La huden lufttørke før du fortsetter.

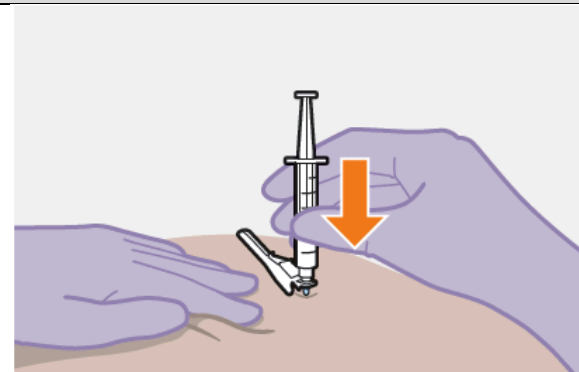
15. Strekk huden



Bruk z-spor injeksjonsteknikk for å minimere legemiddellekkasje fra injeksjonsstedet.

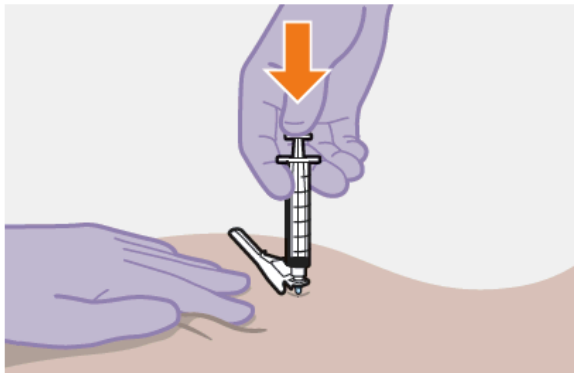
- Strekk huden som dekker injeksjonsstedet godt, slik at huden flyttes ca. 2,5 cm.
- Hold huden i denne posisjonen under injeksjon.

16. Før inn nålen



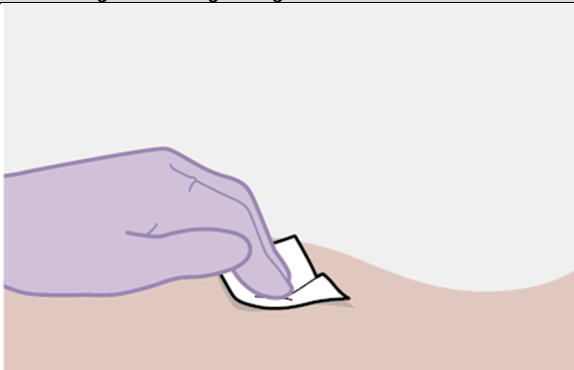
- Før inn nålen i sin fulle lengde, eller dypt nok til å nå muskelen.

17. Injiser dosen



- Mens huden fortsatt holdes strukket – trykk stemplet langsomt helt inn.
- Sjekk at sprøyten er tom.
- Trekk ut nålen og slipp huden umiddelbart.

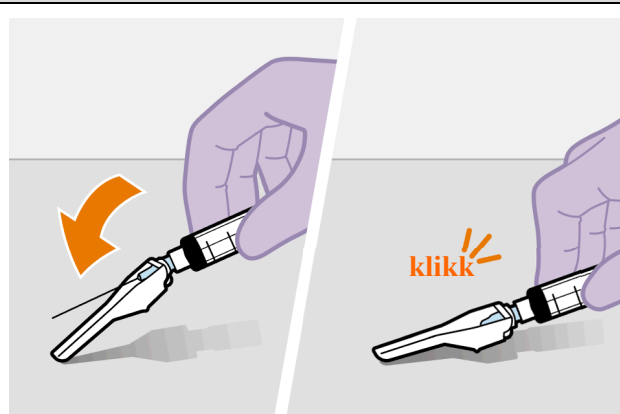
18. Sjekk injeksjonsstedet



- Trykk en kompress mot injeksjonsstedet.
- Ved blødning kan det brukes en liten bandasje.

Ikke massér området.

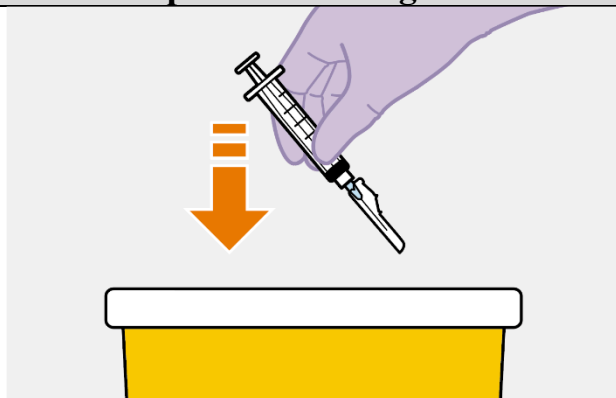
19. Sikre nålen



- Brett nålebeskyttelsen over nålen.
- Press lett mot en hard overflate for å få nålebeskyttelsen på plass.
- Nålebeskyttelsen avgir et klikk når den låses.

Etter injeksjon

20. Kast på en forsvarlig måte



- Kast brukte nåler, sprøyter, hetteglass og hetteglassadaptere i overensstemmelse med lokale krav for helse og sikkerhet.

Gjenta for det andre legemidlet



Dersom du ennå ikke har injisert begge legemidler, følg trinnene for klargjøring og injeksjon for kabotegravir, som har sin egen spesifikke bruksanvisning.

Spørsmål og svar

1. Hvor lenge kan legemidlet oppbevares utenfor kjøleskap?

Det er best å injisere legemidlet så snart det når romtemperatur. Hetteglasset kan imidlertid oppbevares i esken ved romtemperatur (maksimal temperatur 25 °C) i opptil 6 timer. Skal ikke settes tilbake i kjøleskap. Dersom det ikke brukes innen 6 timer, skal hetteglasset kastes.

2. Hvor lenge kan legemidlet oppbevares i sprøyten?

Det er best å injisere legemidlet (romtemperert) snarest mulig etter at det er trukket opp. Legemidlet kan imidlertid oppbevares i sprøyten i opptil 2 timer før injeksjon. Dersom det går mer enn 2 timer, skal legemidlet, sprøyten og nålen kastes.

3. Hvorfor må jeg injisere luft i hetteglasset?

Injisering av 1 ml luft i hetteglasset gjør det lettere å trekke opp dosen i sprøyten. Uten luften kan noe væske utilsiktet renne tilbake i hetteglasset, slik at det blir mindre igjen i sprøyten enn tiltenkt.

4. Spiller det noen rolle i hvilken rekkefølge jeg gir legemidlene?

Nei, rekkefølgen er ikke viktig.

5. Er det trygt å varme hetteglasset raskere opp til romtemperatur?

Det er best å la hetteglasset nå romtemperatur på naturlig måte. Du kan imidlertid bruke varmen fra hendene dine for å forkorte oppvarmingstiden, men sørg for at hetteglasset ikke kommer over 25 °C. Ikke bruk andre oppvarmingsmetoder.

6. Hvorfor er ventrogluteal administrasjon anbefalt?

Ventrogluteal injeksjon, i gluteus medius, anbefales fordi denne muskelen ikke befinner seg i nærheten av store nerver og blodårer. Dorsogluteal injeksjon, i gluteus maximus, er akseptabelt dersom dette foretrekkes av helsepersonellet. Injeksjonen skal ikke administreres noen andre steder.

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

REKAMBYS 900 mg depotinjeksjonsvæske, suspensjon rilpivirin

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Du kan bidra ved å melde enhver mistenkt bivirkning. Se avsnitt 4 for informasjon om hvordan du melder bivirkninger.

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege eller apotek hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva REKAMBYS er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker REKAMBYS
3. Hvordan REKAMBYS gis
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer REKAMBYS
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva REKAMBYS er og hva det brukes mot

REKAMBYS inneholder virkestoffet rilpivirin. Det er en gruppe legemidler som kalles ikke-nukleosid reverstranskriptasehemmere (NNRTIer), som brukes til behandling av humant immunsviktvirus (hiv)-infeksjon.

REKAMBYS virker sammen med andre hiv-legemidler ved å blokkere virusets evne til å lage flere kopier av seg selv. REKAMBYS-injeksjoner kurerer ikke hiv-infeksjon, men det bidrar til å redusere mengden av hiv i kroppen din og holde den på et lavt nivå. Dette hindrer at immunsystemet skades og at det oppstår infeksjoner og sykdommer forbundet med AIDS.

REKAMBYS gis alltid sammen med et annet hiv-legemiddel kalt kabotegravir injeksjonsvæske. De brukes sammen hos voksne fra 18 års alder med hiv-infeksjon som allerede er under kontroll.

2. Hva du må vite før du bruker REKAMBYS

Bruk ikke REKAMBYS dersom du er allergisk overfor rilpivirin eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).

Bruk ikke REKAMBYS dersom du bruker noen av følgende legemidler da det kan påvirke hvordan REKAMBYS eller det andre legemidlet virker:

- karbamazepin, okskarbazepin, fenobarbital, fenytoin (legemidler til behandling av epilepsi og forebygging av kramper)
- rifabutin, rifampicin, rifapentin (legemidler til behandling av visse bakterieinfeksjoner, slik som tuberkulose)
- deksametason (et kortikosteroid som brukes ved en rekke tilstander, slik som betennelser og allergiske reaksjoner) som en behandlingskur inntatt via munnen eller som injeksjon
- preparater som inneholder johannesurt (*Hypericum perforatum*, et naturmiddel som brukes mot symptomer ved mild nedstemthet).

Spør legen om alternativer dersom du bruker noe av det ovennevnte.

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege eller apotek før du bruker REKAMBYs.

REKAMBYs er ikke en kur for hiv-infeksjon. Det er en del av en behandling for å redusere mengden av virus i blodet.

Snakk med legen om din situasjon

Sjekk følgende punkter, og snakk med legen dersom noen av dem gjelder deg.

- Du må møte opp til alle planlagte injeksjonsbesøk, og ikke utebli fra noen besøk. Dette er svært viktig for at behandlingen skal virke. Informer legen snarest mulig dersom du ikke kan møte til et planlagt besøk.
- Snakk med legen hvis du har eller noen gang har hatt **problemer med leveren**, inkludert hepatitt B eller hepatitt C eller **problemer med nyrene**. Legen kan sjekke hvor godt leveren eller nyrene dine virker, for å bestemme om du kan bruke REKAMBYs. Se "Bivirkninger" i avsnitt 4 i dette pakningsvedlegget for tegn på leverskade.
- Snakk med legen umiddelbart hvis du merker **symptomer på infeksjon** (for eksempel feber, frysninger, svetting). Hos noen pasienter med hiv, kan betennelse etter tidligere infeksjoner oppstå kort tid etter oppstart av hiv-behandling. Det antas at disse symptomene skyldes en bedring i kroppens immunforsvar, som gjør at kroppen kan bekjempe infeksjoner som forelå tidligere men ikke forårsaket klare symptomer.
- Snakk også med legen umiddelbart hvis du merker symptomer som muskelsvakhet, svakhet som starter i hender og føtter og forflytter seg oppover mot overkroppen, hjertebank, skjelving eller hyperaktivitet. Dette fordi autoimmune sykdommer (tilstander hvor immunsystemet feilaktig angriper friskt kroppsvæv) også kan oppstå etter oppstart med legemidler til behandling av hiv-infeksjon. Autoimmune sykdommer kan oppstå flere måneder etter behandlingsstart.
- Snakk med legen hvis du tar legemidler som du har blitt fortalt kan medføre livstruende uregelmessig hjerterytme (torsade de pointes).

Reaksjoner på injeksjoner

Symptomer på reaksjon etter injeksjonen har hos enkelte personer oppstått i løpet av noen minutter etter at de har fått en rilpivirininjeksjon. De fleste symptomene opphørte i løpet av noen minutter etter injeksjonen. Symptomer på reaksjon etter injeksjoner kan omfatte: pustevansker, magekramper, utslett, svetting, nummenhet i munnen, angst, varmek følelse, ørhet eller følelse av at du vil besvime, blodtrykksendringer og smerter (f.eks. i rygg og brystkasse). Snakk med helsepersonell dersom du opplever disse symptomene etter at du har fått en injeksjon.

Regelmessige avtaler er viktig

Det er viktig at du **møter til dine planlagte avtaler** for å få REKAMBYs, for å kontrollere din hiv-infeksjon og hindre at sykdommen din forverres. Ikke utebli fra noen besøk. Dette er svært viktig for at behandlingen skal virke. Informer legen snarest mulig dersom du ikke kan møte til et planlagt besøk. Snakk med legen dersom du tenker på å avbryte behandlingen. Hvis du er for sen til å få din REKAMBYs-injeksjon, eller hvis du slutter å få REKAMBYs, må du ta andre legemidler til behandling av hiv-infeksjonen og for å redusere risikoen for at viruset blir resistent siden legemiddelnivået i kroppen din vil være for lavt til å behandle hiv-infeksjonen.

Barn

REKAMBYs skal ikke brukes til barn og ungdom under 18 år, da det ikke er undersøkt hos disse pasientene.

Andre legemidler og REKAMBYs

Snakk med helsepersonell dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler. Noen legemidler kan påvirke nivået av REKAMBYs i blodet hvis du tar dem mens du behandles med REKAMBYs, eller så kan REKAMBYs påvirke hvor godt det andre legemidlet virker. **REKAMBYs skal ikke brukes sammen med visse andre legemidler (se "Bruk ikke REKAMBYs" i avsnitt 2).**

Virkningen av REKAMBYSS eller andre legemidler kan endres dersom du bruker REKAMBYSS sammen med noen av følgende legemidler:

- klaritromycin, erytromycin (antibiotika)
- metadon (brukes til behandling av narkotikaabstinens og -avhengighet)

Spør legen om alternativer dersom du bruker noe av det ovennevnte.

Graviditet og amming

Snakk med lege umiddelbart dersom du er gravid eller planlegger å bli gravid. Legen vil vurdere fordel og risiko for deg og barnet ved bruk av REKAMBYSS mens du er gravid. Snakk med lege på forhånd dersom du planlegger å bli gravid, da rilpivirin kan bli værende i kroppen din i opptil 4 år etter siste injeksjon med REKAMBYSS.

Kvinner som er hiv-smittet anbefales å ikke amme, da hiv-infeksjonen kan overføres til barnet via morsmelk.

Hvis du ammer eller vurderer å amme, bør du snakke med legen så snart som mulig.

Kjøring og bruk av maskiner

Noen pasienter kan føle seg trette, svimle eller døsig under behandling med REKAMBYSS. Ikke kjør eller bruk maskiner hvis du får noen av disse bivirkningene.

Rekambyss inneholder natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per 3 ml injeksjonsvæske, og er så godt som "natriumfritt".

3. Hvordan REKAMBYSS gis

En sykepleier eller lege vil gi deg REKAMBYSS som en injeksjon i setemuskelen (*intramuskulær eller i.m. injeksjon*).

Du vil bli gitt en injeksjon **enten én gang i måneden eller én gang hver 2. måned**, sammen med et annet injeksjonslegemiddel kalt kabotegravir. Legen vil forklare hvor ofte legemidlet skal gis.

Når du starter behandling med REKAMBYSS, kan du i samarbeid med din lege vurdere at du starter daglig behandling med én 25 mg rilpivirintablett til et måltid og én 30 mg kabotegravirtablett i én måned før din første REKAMBYSS-injeksjon. Dette kalles *oppstartsbehandlingsperioden*. Når du tar tablettene før du får injeksjoner med REKAMBYSS og kabotegravir, kan legen sjekke hvor godt disse legemidlene passer for deg.

Det andre alternativet er at du og legen kan velge at du skal starte direkte med REKAMBYSS-injeksjoner.

Dersom du skal få REKAMBYSS hver måned, blir behandlingen som følger:

Legemiddel	Når	
	Første injeksjon	Fra og med andre injeksjon, hver måned
Rilpivirin	én injeksjon av 900 mg	600 mg som injeksjon hver måned
Kabotegravir	én injeksjon av 600 mg	400 mg som injeksjon hver måned

Dersom du skal få REKAMBYSS hver 2. måned, blir behandlingen som følger:

Legemiddel	Når	
	Første og andre injeksjon, én måneds mellomrom	Fra og med tredje injeksjon, hver 2. måned
Rilpivirin	én injeksjon av 900 mg	900 mg som injeksjon hver 2. måned
Kabotegravir	én injeksjon av 600 mg	600 mg som injeksjon hver 2. måned

Dersom du har glemt å få en REKAMBYSS-injeksjon

Det er viktig at du møter til dine regelmessige planlagte avtaler for å få injeksjonen din. Kontakt legen umiddelbart for å få en ny avtale dersom du har glemt en avtale.

Snakk med legen dersom du tror du ikke vil kunne få din REKAMBYSS-injeksjon til vanlig tid. Legen kan anbefale at du heller tar tabletter inntil du kan få en REKAMBYSS-injeksjon igjen.

Dersom du får for mye av REKAMBYSS

En lege eller sykepleier vil gi dette legemidlet til deg, så det er lite sannsynlig at du vil bli gitt for mye. Snakk med legen eller sykepleieren dersom du er bekymret.

Ikke avbryt behandling med REKAMBYSS uten å rådføre deg med legen

Bruk REKAMBYSS så lenge legen anbefaler det. Ikke avbryt behandlingen hvis ikke legen ber deg gjøre det.

Lave nivåer av rilpivirin (virkestoffet i REKAMBYSS) kan bli værende i kroppen din i opptil 4 år etter avsluttet behandling. Når du har fått din siste REKAMBYSS-injeksjon vil imidlertid ikke det lave nivået av rilpivirin som er igjen virke godt nok mot viruset, som kan bli resistent. For å holde hiv-infeksjonen under kontroll og hindre at viruset blir resistent, må du starte med en annen hiv-behandling innen det planlagte tidspunktet for din neste REKAMBYSS-injeksjon.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Følgende er en liste med bivirkninger som har blitt rapportert når REKAMBYSS brukes sammen med kabotegravirininjeksjon.

Svært vanlige bivirkninger (rammer minst 1 av 10 personer)

- hodepine
- reaksjoner på injeksjonsstedet - disse er vanligvis milde til moderate og ble mindre hyppige over tid. Symptomer kan omfatte:
 - svært vanlige: smerter og ubehag, en hard kul eller knute
 - vanlige: rødhet, kløe, hevelse, varme eller blåmerker (som kan omfatte misfarging eller en blodansamling under huden).
 - mindre vanlige: nummenhet, mindre blødning, en byll (pussansamling) eller cellulitt (varme, hevelse eller rødhet).
- varmekfølelse/feber (*pyreksi*), som kan oppstå innen én uke etter injeksjoner.

Vanlige bivirkninger (rammer færre enn 1 av 10 personer)

- depresjon
- angst
- unormale drømmer
- søvnvansker (*insomni*)
- svimmelhet
- kvalme
- oppkast

- smerter i buken (*abdominalmerter*)
- luft i magen (*flatulens*)
- diaré
- utslett
- muskelsmerter (*myalgi*)
- tretthet (*fatigue*)
- svakhetsfølelse (*asteni*)
- sykdomsfølelse (*malaise*)
- vektøkning.

Mindre vanlige bivirkninger (rammer færre enn 1 av 100 personer)

- døsighet (*somnolens*)
- ørhet under eller etter en injeksjon. Dette kan medføre besvimelse.
- leverskade (tegn kan omfatte gulning av huden og det hvite i øynene, tap av appetitt, kløe, ømhet i buken, lys avføring eller uvanlig mørk urin)
- endringer i leverblodprøver (økning i *transaminaser*)
- en økning i *bilirubin* (et stoff som produseres i leveren) i blodet.

Andre bivirkninger

- sterke magesmerter forårsaket av betennelse i bukspyttkjertelen (*pankreatitt*).

Følgende bivirkninger som kan forekomme med rilpivirintabletter, kan også forekomme med REKAMBYS-injeksjon:

Svært vanlige bivirkninger (rammer minst 1 av 10 personer)

- økning i kolesterol og/eller pankreasamylase i blodet.

Vanlige bivirkninger (rammer færre enn 1 av 10 personer)

- redusert appetitt
- søvnforstyrrelser
- nedstemthet
- ubehag i magen
- munntørrehet
- lavt antall hvite blodceller og/eller blodplater, reduksjon i hemoglobin i blodet, økning i triglyserider og/eller lipase i blodet.

Mindre vanlige bivirkninger (rammer færre enn 1 av 100 personer)

- tegn eller symptomer på betennelse eller infeksjon, for eksempel feber, frysninger, svetting (*immunreaktiveringssyndrom, se avsnitt 2 for mer opplysninger*).

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via **det nasjonale meldesystemet** som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer REKAMBYS

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken etter EXP. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Oppbevares i kjøleskap (2 °C - 8 °C). Skal ikke fryses.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av REKAMBYS

- Virkestoff er rilpivirin. Hvert 3 ml hetteglass inneholder 900 mg rilpivirin.
- Andre innholdsstoffer er poloksamer 338, sitronsyremonohydrat, glukosemonohydrat, natriumdihydrogenfosfatmonohydrat, natriumhydroksid til pH-justering og sikring av isotonisitet og vann til injeksjonsvæsker.

Hvordan REKAMBYS ser ut og innholdet i pakningen

Depotinjektionsvæske, suspensjon. REKAMBYS leveres i et hetteglass av glass. Pakningen inneholder også 1 sprøyte, 1 hetteglassadapter og 1 injeksjonsnål.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

Tilvirker

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgia

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

AM MANGION LTD.
Tel: +356 2397 6000

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ
Τηλ: +357 22 207 700

Latvija

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert {MM/ÅÅÅÅ}.

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu> og på nettstedet til www.felleskatalogen.no.

Påfølgende informasjon er bare beregnet på helsepersonell og skal leses av medisinsk- eller helsepersonell i sammenheng med full forskrivningsinformasjon (preparatomtale).

Bruksanvisning for REKAMBY 3 ml injeksjonsvæske:

Oversikt

En komplett dose krever to injeksjoner:

3 ml kabotegravir og 3 ml rilpivirin.

Kabotegravir og rilpivirin er suspensjoner som ikke skal fortynnes eller rekonstitueres.

Tilberedningstrinnene er de samme for begge legemidler.

Kabotegravir og rilpivirin er kun til intramuskulær bruk. Begge injeksjoner skal administreres glutealt.

Administrasjonsrekkefølgen er ikke viktig.

Merk: Ventrogluteal injeksjon anbefales.

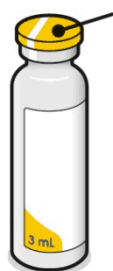


Oppbevaringsinformasjon

- Oppbevares i kjøleskap ved 2 °C til 8 °C.

Skal ikke fryses.

Rilpivirinhetteglass

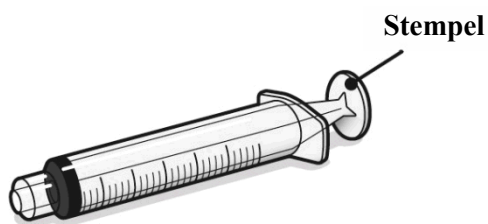


Hetteglasslokk
(gummipropp
under lokk)

Hetteglassadapter

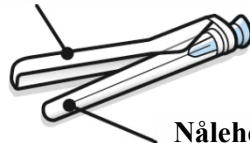


Sprøyte



Injeksjonsnål

Nålebeskyttelse



Nålehet

Din pakning inneholder

- 1 hetteglass med rilpivirin
- 1 hetteglassadapter
- 1 sprøyte
- 1 injeksjonsnål (23 gauge, 38 mm [1½ tomme])

Vurder pasientens kroppsbygning og bruk medisinsk skjønn ved valg av egnet lengde på injeksjonsnål.

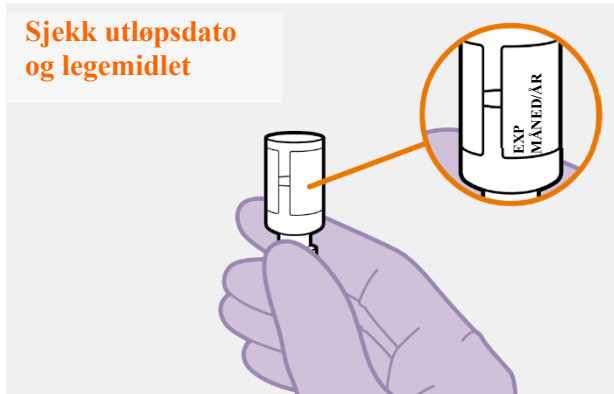
Du trenger også

- Ikke-sterile hansker
 - 2 alkoholservietter
 - 2 kompresser
 - En egnet beholder til skarpe gjenstander
 - 1 pakning kabotegravir 3 ml
- Sørg for å ha kabotegravirpakningen tilgjengelig før du begynner.

Klargjøring

1. Inspiser hetteglasset

Sjekk utløpsdato
og legemidlet



- Sjekk at utløpsdato ikke er passert.
- Inspiser hetteglasset umiddelbart. Dersom du kan se fremmedpartikler, ikke bruk legemidlet.

Skal ikke brukes hvis utløpsdato er passert.

2. Vent 15 minutter



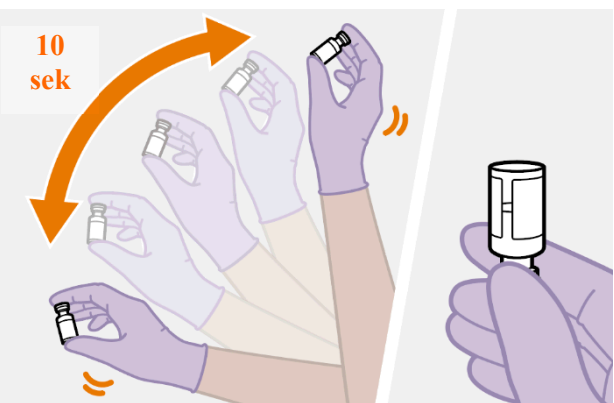
Vent 15 minutter



- Vent minst 15 minutter før du er klar til å gi injeksjonen, slik at legemidlet kan nå romtemperatur.

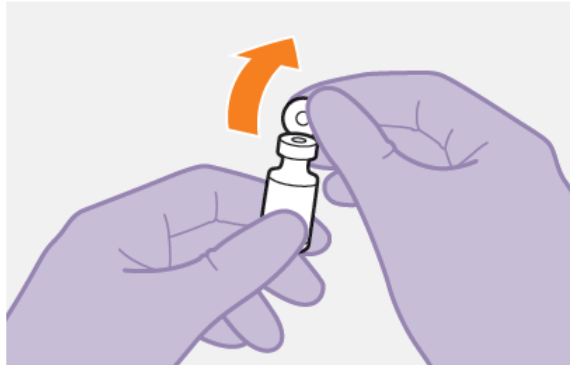
3. Rist kraftig

10
sek



- Hold hetteglasset godt og rist kraftig i 10 sekunder som vist.
- Snu hetteglasset opp ned og sjekk at alt er resuspendert. Suspensjonen skal se homogen ut. Dersom suspensjonen ikke er homogen, rist hetteglasset på nytt.
- Det er normalt å se små luftbobler.

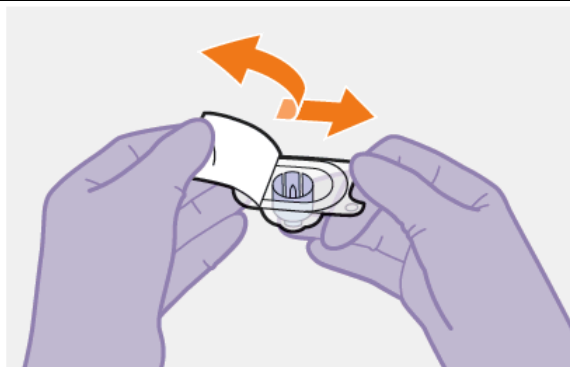
4. Fjern hetteglassløkket



- Fjern lokket fra hetteglasset.
- Tørk av gummipropen med en alkoholserviett.

Ikke la noe komme i berøring med gummipropen etter avtøking.

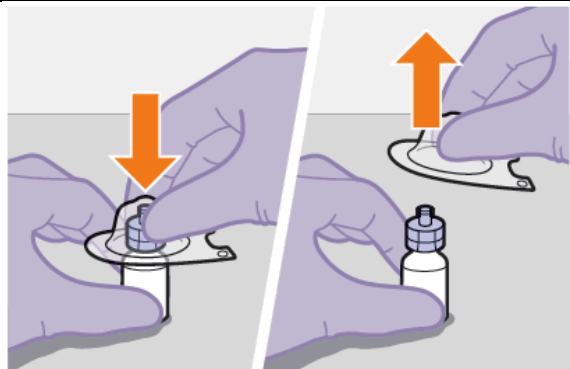
5. Riv opp hetteglassadapteret



- Riv av papiret på hetteglassadapterpakningen.

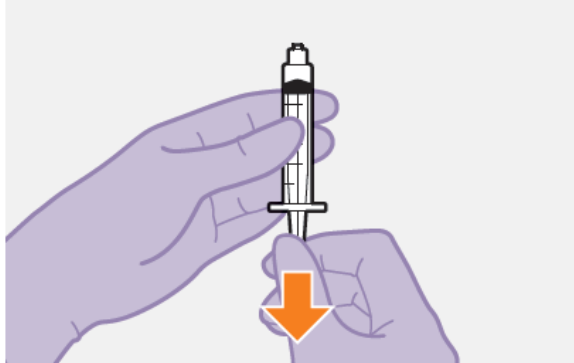
Merk: La adapteret ligge i emballasjen til neste trinn.

6. Fest hetteglassadapteret



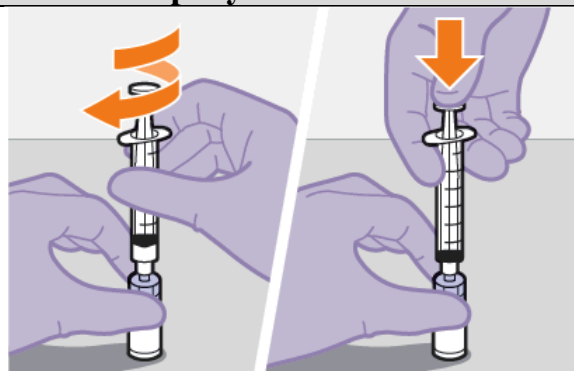
- Press hetteglassadapteret rett ned på hetteglasset ved hjelp av emballasjen, som vist. Hetteglassadapteret skal gli godt på plass.
- Når du er ferdig, løft opp emballasjen til hetteglassadapteret som vist.

7. Klargjør sprøyten



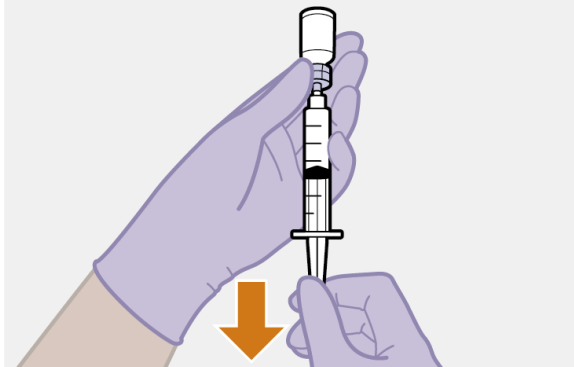
- Ta sprøyten ut av emballasjen.
- Trekk 1 ml luft inn i sprøyten. Dette vil gjøre det lettere å trekke opp væsken etterpå.

8. Fest sprøyten



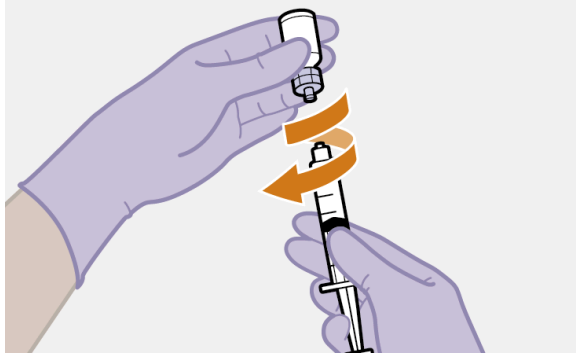
- Hold godt tak i hetteglassadapteret og hetteglasset, som vist.
- Skru sprøyten godt fast på hetteglassadapteret.
- Trykk stemplet helt inn for å presse luft inn i hetteglasset.

9. Trekk dosen langsomt ut



- Snu sprøyten og hetteglasset opp ned, og trekk langsomt så mye væske som mulig inn i sprøyten. Det kan være mer væske enn dosens mengde.

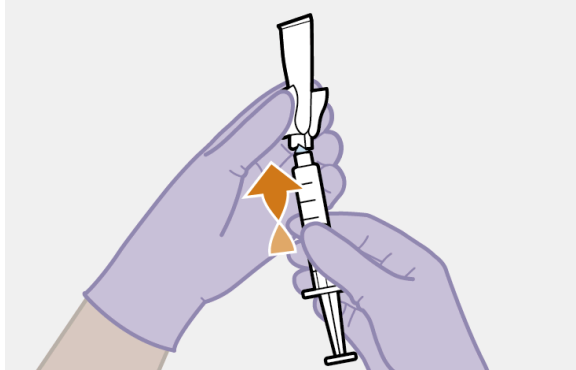
10. Skru av sprøyten



- Skru sprøyten av hetteglassadapteret ved å holde hetteglassadapteret som vist.

Merk: Hold sprøyten med spissen opp for å unngå lekkasje. Sjekk at suspensjonen ser homogen og melkehvit ut.

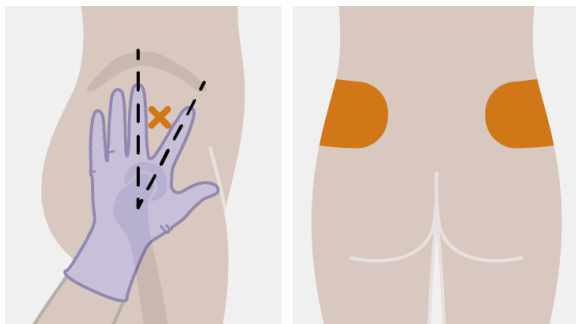
11. Fest nålen



- Riv nålepakningen delvis opp slik at nedre del av nålen blir tilgjengelig.
- Hold sprøyten med spissen opp, skru sprøyten fast på nålen.
- Fjern emballasjen fra nålen.

Injeksjon

12. Klargjør injeksjonsstedet



Ventroglutealt

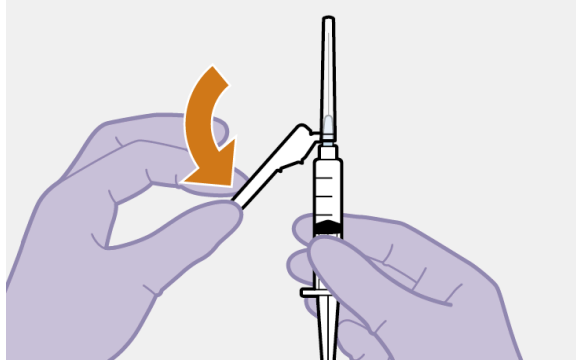
Dorsoglutealt

Injeksjoner skal administreres glutealt. Velg mellom følgende områder for injeksjon:

- Ventroglutealt (anbefalt)
- Dorsoglutealt (øvre, ytre kvadrant)

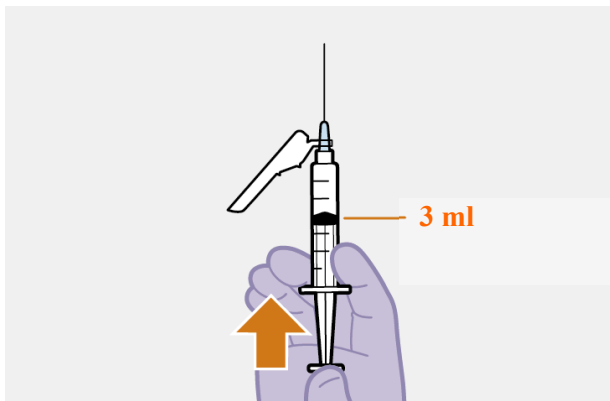
Merk: Kun til gluteal intramuskulær bruk.
Skal ikke injiseres intravenøst.

13. Fjern nålehetten



- Brett nålebeskyttelsen bort fra nålen.
- Fjern injeksjonsnålens hette.

14. Fjern overskuddsvæske



- Hold sprøyten med nålen pekende opp. Trykk stemplet opp til 3 ml dose for å fjerne overskuddsvæske og luftbobler.

Merk: Rengjør injeksjonsstedet med en alkoholserviett. La huden lufttørke før du fortsetter.

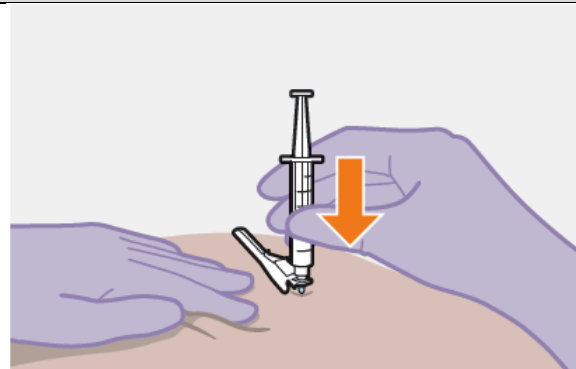
15. Strekk huden



Bruk z-spor injeksjonsteknikk for å minimere legemiddellekkasje fra injeksjonsstedet.

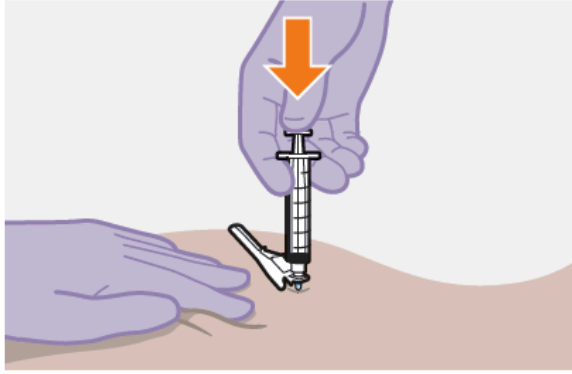
- Strekk huden som dekker injeksjonsstedet godt, slik at huden flyttes ca 2,5 cm.
- Hold huden i denne posisjonen under injeksjon.

16. Før inn nålen



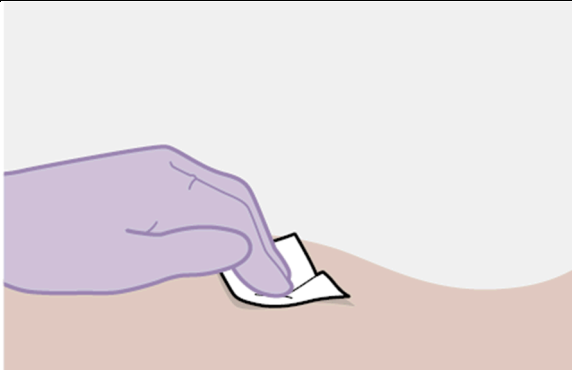
- Før inn nålen i sin fulle lengde, eller dypt nok til å nå muskelen.

17. Injiser dosen



- Mens huden fortsatt holdes strukket – trykk stemplet langsomt helt inn.
- Sjekk at sprøyten er tom.
- Trekk ut nålen og slipp huden umiddelbart.

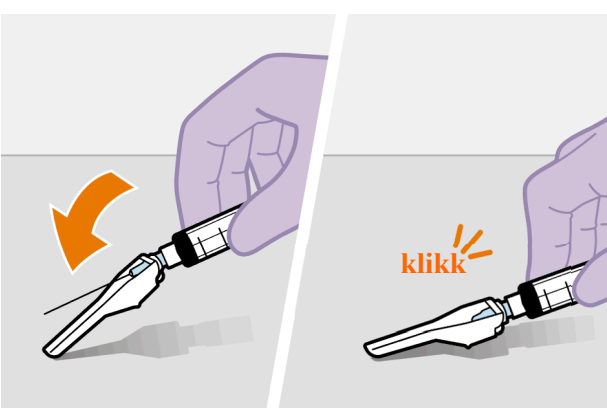
18. Sjekk injeksjonsstedet



- Trykk en kompress mot injeksjonsstedet.
- Ved blødning kan det brukes en liten bandasje.

Ikke massér området.

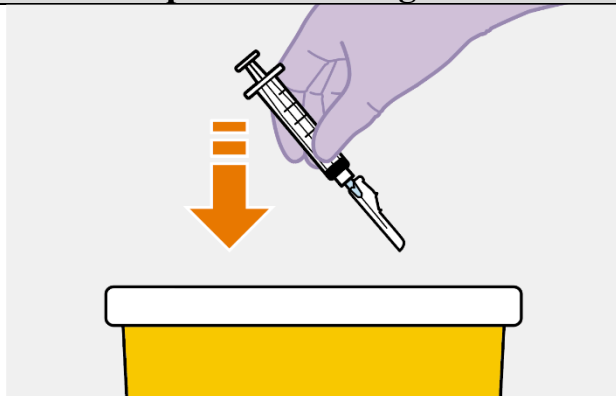
19. Sikre nålen



- Brett nålebeskyttelsen over nålen.
- Press lett mot en hard overflate for å få nålebeskyttelsen på plass.
- Nålebeskyttelsen avgir et klikk når den låses.

Etter injeksjon

20. Kast på en forsvarlig måte



- Kast brukte nåler, sprøyter, hetteglass og hetteglassadaptere i overensstemmelse med lokale krav for helse og sikkerhet.

Gjenta for det andre legemidlet



Dersom du ennå ikke har injisert begge legemidler, følg trinnene for klargjøring og injeksjon for kabotegravir, som har sin egen spesifikke bruksanvisning.

Spørsmål og svar

1. Hvor lenge kan legemidlet oppbevares utenfor kjøleskap?

Det er best å injisere legemidlet så snart det når romtemperatur. Hetteglasset kan imidlertid oppbevares i esken ved romtemperatur (maksimal temperatur 25 °C) i opptil 6 timer. Skal ikke settes tilbake i kjøleskap. Dersom det ikke brukes innen 6 timer, skal hetteglasset kastes.

2. Hvor lenge kan legemidlet oppbevares i sprøyten?

Det er best å injisere legemidlet (romtemperert) snarest mulig etter at det er trukket opp. Legemidlet kan imidlertid oppbevares i sprøyten i opptil 2 timer før injeksjon.

Dersom det går mer enn 2 timer, skal legemidlet, sprøyten og nålen kastes.

3. Hvorfor må jeg injisere luft i hetteglasset?

Injisering av 1 ml luft i hetteglasset gjør det lettere å trekke opp dosen i sprøyten. Uten luften kan noe væske utilsiktet renne tilbake i hetteglasset, slik at det blir mindre igjen i sprøyten enn tiltenkt.

4. Spiller det noen rolle i hvilken rekkefølge jeg gir legemidlene?

Nei, rekkefølgen er ikke viktig.

5. Er det trygt å varme hetteglasset raskere opp til romtemperatur?

Det er best å la hetteglasset nå romtemperatur på naturlig måte. Du kan imidlertid bruke varmen fra hendene dine for å forkorte oppvarmingstiden, men sørg for at hetteglasset ikke kommer over 25 °C.

Ikke bruk andre oppvarmingsmetoder.

6. Hvorfor er ventrogluteal administrasjon anbefalt?

Ventrogluteal injeksjon, i gluteus medius, anbefales fordi denne muskelen ikke befinner seg i nærheten av store nerver og blodårer. Dorsogluteal injeksjon, i gluteus maximus, er akseptabelt dersom dette foretrekkes av helsepersonellet. Injeksjonen skal ikke administreres noen andre steder.