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

1. NÁZOV LIEKU

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

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

2 ml injekčná liekovka
Jedna injekčná liekovka obsahuje 600 mg rilpivirínu.

3 ml injekčná liekovka
Jedna injekčná liekovka obsahuje 900 mg rilpivirínu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Injekčná suspenzia s predĺženým uvoľňovaním
Biela až sivobiela suspenzia.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

REKAMBYS je indikovaný v kombinácii s injekciou kabotegraviru na liečbu infekcie vírusom ľudskej imunodeficiencie typu 1 (HIV-1) dospelým pacientom, ktorí sú virologicky suprimovaní (HIV-1 RNA < 50 kópií/ml) na stabilnom antiretrovírusovom režime, bez súčasného alebo predchádzajúceho dôkazu vírusovej rezistencie na látky triedy NNRTI a INI a bez predchádzajúceho virologického zlyhania pri liečbe týmito látkami (pozri časti 4.2, 4.4 a 5.1).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

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

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

Po skončení liečby REKAMBYSOM v kombinácii s injekciou kabotegraviru je nevyhnutné prijať alternatívny, úplne supresívny antiretrovírusový režim najneskôr jeden mesiac po poslednej injekcii REKAMBYSU pri dávkovaní jedenkrát za mesiac alebo dva mesiace po poslednej injekcii REKAMBYSU pri dávkovaní každé 2 mesiace (pozri časť 4.4).

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

Dávkovanie

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

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

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

Tabuľka 1 Schéma dávkovania perorálnej prípravnej liečby pre dospelých

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

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

Dávkovanie jedenkrát za mesiac
Úvodná injekcia (900 mg, čo zodpovedá 3 ml)
V posledný deň súbežnej antiretrovírusovej liečby alebo perorálnej prípravnej liečby je odporúčanou úvodnou injekčnou dávkou rilpivirínu u dospelých pacientov jedna intramuskulárna injekcia 900 mg.

Pokračovacia injekcia (600 mg, čo zodpovedá 2 ml)
Po úvodnej injekcii je odporúčaná pokračovacia injekčná dávka rilpivirínu u dospelých pacientov jedna intramuskulárna injekcia 600 mg jedenkrát mesačne. Tieto injekcie sa pacientom môžu podať až 7 dní pred dátumom alebo po dátume podania mesačnej schémy.

Tabuľka 2 Odporúčaná mesačná dávkovacia schéma intramuskulárnych injekcií pre dospelých pacientov

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

Dávkovanie každé 2 mesiace
Úvodné injekcie – s odstupom 1 mesiac (900 mg, čo zodpovedá 3 ml)
V posledný deň súbežnej antiretrovírusovej liečby alebo perorálnej prípravnej liečby je odporúčanou úvodnou injekčnou dávkou rilpivirínu u dospelých pacientov jedna intramuskulárna injekcia 900 mg.

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

Pokračovacie injekcie – s odstupom 2 mesiace (900 mg, čo zodpovedá 3 ml)
Po úvodných injekciách je odporúčaná pokračovacia injekčná dávka rilpivirínu u dospelých jedna intramuskulárna injekcia 900 mg podávaná každé 2 mesiace. Tieto injekcie sa pacientom môžu podať až 7 dní pred dátumom alebo po dátume podania podľa schémy s podávaním injekcie každé 2 mesiace.

Tabuľka 3 Odporúčaná dávkovacia schéma intramuskulárnych injekcií každé 2 mesiace pre dospelých pacientov

Liek	**Úvodné injekcie**	**Pokračovacie injekcie**
	Začnite s injekciou v posledný deň súbežnej ART liečby alebo perorálnej prípravnej liečby (ak bola podaná)	**Dva mesiace po poslednej úvodnej injekcii a potom každé 2 mesiace**
Rilpivirín	900 mg	900 mg
Kabotegravir	600 mg	600 mg

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

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

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

Vynechanie injekcie pri dávkovaní jedenkrát mesačne (perorálne podanie, ktoré nahradí až 2 po sebe idúce mesačné injekcie)
Ak má pacient v pláne vynechať naplánovanú injekciu o viac ako 7 dní, denná perorálna liečba (jedna tableta rilpivirínu [25 mg] a jedna tableta kabotegraviru [30 mg]) môže byť použitá ako náhrada maximálne dvoch po sebe idúcich mesačných návštev s podaním injekcie. K dispozícii sú len obmedzené údaje o perorálnom preklenutí s inou úplne supresívnou antiretrovírusovou liečbou (hlavne založenou na INI), pozri časť 5.1.

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

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

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

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

Vynechanie injekcie podávanej každé 2 mesiace (perorálne dávkovanie, ktoré nahradí 1 injekciu podávanú každé 2 mesiace)
Ak má pacient v pláne vynechať naplánovanú injekciu o viac ako 7 dní, denná perorálna liečba (jedna tableta rilpivirínu [25 mg] a jedna tableta kabotegraviru [30 mg]) môže byť použitá ako náhrada maximálne jednej návštevy s podaním injekcie každé 2 mesiace. K dispozícii sú len obmedzené údaje o perorálnom preklenutí s inou úplne supresívnou antiretrovírusovou liečbou (hlavne založenou na INI), pozri časť 5.1.

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

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

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

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

Špeciálne skupiny pacientov

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

Porucha funkcie obličiek
Úprava dávkovania nie je potrebná u pacientov s ľahkou alebo stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek. U pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek alebo u pacientov v terminálnom štádiu ochorenia obličiek sa má kombinácia REKAMBYSU so silným inhibítorom CYP3A použiť len v tom prípade, ak prínos prevyšuje riziko. Pacienti s odhadovaným klírensom kreatinínu < 50 ml/min/1,73 m^2 neboli zaradení do štúdií fázy 3. Nie sú dostupné žiadne údaje o pacientoch na dialýze, hoci sa neočakávajú rozdiely vo farmakokinetike u tejto populácie (pozri časť 5.2).

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

Pediatrická populácia
Bezpečnosť a účinnosť REKAMBYSU u detí a dospievajúcich vo veku < 18 rokov neboli stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Spôsob podávania

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

Pred podaním sa má injekčná liekovka REKAMBYS zohriať na izbovú teplotu.

REKAMBYS má podávať zdravotnícky pracovník. Pokyny na podávanie sú uvedené v „Návode na použitie“ v písomnej informácii pre používateľa.

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

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

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

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

4.3 Kontraindikácie

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

REKAMBYS sa nesmie používať v kombinácii s nasledujúcimi liekmi, pretože môže dôjsť k významnému poklesu plazmatickej koncentrácie rilpivirínu (z dôvodu indukcie enzýmu CYP3A), čo môže mať za následok stratu terapeutického účinku REKAMBYSU (pozri časť 4.5):
- antikonvulzíva karbamazepín, oxkarbazepín, fenobarbital, fenytoín
- liečivá proti mykobaktériám rifabutín, rifampicín, rifapentín
- glukokortikoid dexametazón podávaný systémovo, s výnimkou liečby jednorazovou dávkou
- ľubovník bodkovaný (*Hypericum perforatum*).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Riziko rezistencie po prerušení liečby

Za účelom minimalizácie rizika vzniku vírusovej rezistencie je nevyhnutné prijať alternatívny, úplne supresívny antiretrovírusový režim najneskôr jeden mesiac po poslednej injekcii REKAMBYSU pri dávkovaní jedenkrát za mesiac alebo dva mesiace po poslednej injekcii REKAMBYSU pri dávkovaní každé 2 mesiace.

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

Dlhodobý účinok injekcie rilpivirínu

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

Východiskové faktory spojené s virologickým zlyhaním

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

Reakcie po podaní injekcie

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

Pri príprave a podávaní REKAMBYSU postupujte starostlivo podľa návodu na použitie (pozri časť 4.2). Po podaní injekcie pacientov krátko (približne 10 minút) pozorujte. Ak sa u pacienta vyskytne reakcia po podaní injekcie, sledujte ho a postupujte podľa klinickej indikácie.

Kardiovaskulárny systém

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

Súbežná infekcia HBV/HCV

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

O pacientoch so súbežnou infekciou vírusom hepatitídy typu C sú k dispozícii obmedzené údaje. U pacientov so súbežnou infekciou vírusom hepatitídy C, ktorí dostávali perorálny rilpivirín, bola incidencia zvýšenia pečeňových enzýmov vyššia než u pacientov, ktorí dostávali perorálny rilpivirín a ktorí neboli súbežne infikovaní vírusom hepatitídy C. Farmakokinetická expozícia perorálneho a injekčného rilpivirínu u pacientov súbežne infikovaných vírusom hepatitídy C bola porovnateľná s expozíciou u pacientov, ktorí neboli zároveň infikovaní vírusom hepatitídy C. U pacientov so súbežnou infekciou vírusom hepatitídy typu C sa odporúča monitorovanie funkcie pečene.

Interakcie s inými liekmi

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

Gravidita

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

Syndróm reaktivácie imunitného systému

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

Oportúnne infekcie

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

Pomocné látky

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

4.5 Liekové a iné interakcie

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

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

Lieky, ktoré ovplyvňujú expozíciu rilpivirínu

Rilpivirín sa primárne metabolizuje prostredníctvom cytochrómu P450 (CYP)3A. Lieky, ktoré indukujú alebo inhibujú CYP3A, teda môžu ovplyvniť klírens rilpivirínu (pozri časť 5.2).

Zaznamenalo sa, že súbežné podávanie rilpivirínu a liekov, ktoré indukujú CYP3A, znižuje plazmatickú koncentráciu rilpivirínu, čo by mohlo oslabiť terapeutický účinok rilpivirínu. Zaznamenalo sa, že súbežné podávanie rilpivirínu a liekov, ktoré inhibujú CYP3A, zvyšuje plazmatickú koncentráciu rilpivirínu.

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

Lieky, ktoré sú ovplyvnené používaním rilpivirínu

Nie je pravdepodobné, že by rilpivirín mal klinicky relevantný účinok na expozíciu liekov metabolizovaných prostredníctvom enzýmov CYP.
Rilpivirín v podmienkach *in vitro* inhibuje P-glykoproteín (IC_{50} je 9,2 µM). V klinickej štúdii perorálny rilpivirín (25 mg jedenkrát denne) významne neovplyvnil farmakokinetiku digoxínu.

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

Tabuľka interakcií

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

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

Lieky podľa terapeutických oblastí	**Interakcia Priemerná geometrická zmena (%)**	**Odporúčania ohľadne súbežného podávania liekov**
ANTIVIROTIKÁ		
Kabotegravir	kabotegravir AUC ↔ kabotegravir C_{min}↔ kabotegravir C_{max} ↔ rilpivirín AUC ↔ rilpivirín C_{min} ↓ 8 % rilpivirín C_{max} ↔	Nie je potrebná úprava dávkovania.
Ribavirín	Neskúmal sa. Neočakávajú sa klinicky relevantné liekové interakcie.	Nie je potrebná úprava dávkovania.
ANTIKONVULZÍVA		
Karbamazepín Oxkarbazepín Fenobarbital Fenytoín	Neskúmali sa. Očakáva sa významné zníženie plazmatických koncentrácií rilpivirínu. (indukcia enzýmov CYP3A)	Rilpivirín sa nesmie používať v kombinácii s týmito antikonvulzívami, pretože súbežné podávanie môže mať za následok stratu terapeutického účinku rilpivirínu (pozri časť 4.3).
AZOLOVÉ ANTIMYKOTIKÁ		
Ketokonazol*# 400 mg jedenkrát denne	ketokonazol AUC ↓ 24 % ketokonazol C_{min} ↓ 66 % ketokonazol C_{max} ↔ (indukcia CYP3A z dôvodu použitia vysokej dávky rilpivirínu v štúdii) rilpivirín AUC ↑ 49 % rilpivirín C_{min}↑ 76 % rilpivirín C_{max} ↑ 30 % (inhibícia enzýmov CYP3A)	Nie je potrebná úprava dávkovania.

Flukonazol Itrakonazol Posakonazol Vorikonazol	Neskúmali sa. Súbežné podávanie REKAMBYSU s azolovými antimykotikami môže vyvolať zvýšenie plazmatickej koncentrácie rilpivirínu. (inhibícia enzýmov CYP3A)	Nie je potrebná úprava dávkovania.
LIEČIVÁ PROTI MYKOBAKTÉRIÁM		
Rifabutín*# 300 mg jedenkrát denne 300 mg jedenkrát denne (+ 25 mg rilpivirínu jedenkrát denne) 300 mg jedenkrát denne (+ 50 mg rilpivirínu jedenkrát denne)	rifabutín AUC ↔ rifabutín C_{min} ↔ rifabutín C_{max} ↔ 25-*O*-desacetyl-rifabutín AUC ↔ 25-*O*-desacetyl-rifabutín C_{min} ↔ 25-*O*-desacetyl-rifabutín C_{max} ↔ rilpivirín AUC ↓ 42 % rilpivirín C_{min} ↓ 48 % rilpivirín C_{max}↓ 31 % rilpivirín AUC ↑ 16 %* rilpivirín C_{min} ↔* rilpivirín C_{max} ↑ 43 %* * v porovnaní so samotným rilpivirínom 25 mg jedenkrát denne (indukcia enzýmov CYP3A)	REKAMBYS sa nesmie používať v kombinácii s rifabutínom, pretože neboli stanovené osobitné odporúčania pre dávkovanie. Súbežné podávanie pravdepodobne povedie k strate terapeutického účinku rilpivirínu (pozri časť 4.3).
Rifampicín*# 600 mg jedenkrát denne	rifampicín AUC ↔ rifampicín C_{min} ↔ NA rifampicín C_{max} ↔ 25-desacetyl-rifampicín AUC ↓ 9 % 25-desacetyl-rifampicín C_{min} NA 25-desacetyl-rifampicín C_{max} ↔ rilpivirín AUC ↓ 80 % rilpivirín C_{min} ↓ 89 % rilpivirín C_{max} ↓ 69 % (indukcia enzýmov CYP3A)	Rilpivirín sa nesmie používať v kombinácii s rifampicínom, pretože súbežné podávanie by pravdepodobne malo za následok stratu terapeutického účinku rilpivirínu (pozri časť 4.3).
Rifapentín	Neskúmal sa. Očakáva sa významné zníženie plazmatických koncentrácií rilpivirínu. (indukcia enzýmov CYP3A)	Rilpivirín sa nesmie používať v kombinácii s rifapentínom, pretože súbežné podávanie by pravdepodobne malo za následok stratu terapeutického účinku rilpivirínu (pozri časť 4.3).
MAKROLIDOVÉ ANTIBIOTIKÁ		
Klaritromycín Erytromycín	Neskúmali sa. Očakáva sa zvýšená expozícia rilpivirínu. (inhibícia enzýmov CYP3A)	Kde je to možné, je potrebné zvážiť alternatívne možnosti, napríklad azitromycín.
GLUKOKORTIKOIDY ALEBO KORTIKOSTEROIDY		
Dexametazón (podávaný systémovo, s výnimkou použitia jednorazovej dávky)	Neskúmal sa. Očakáva sa zníženie plazmatických koncentrácií rilpivirínu závislé od dávky. (indukcia enzýmov CYP3A)	Rilpivirín sa nemá používať v kombinácii so systémovo podávaným dexametazónom (s výnimkou jednorazovej dávky), pretože súbežné podávanie môže mať za následok stratu terapeutického účinku rilpivirínu (pozri časť 4.3). Je potrebné zvážiť alternatívne možnosti, najmä pri dlhodobom podávaní.

NARKOTICKÉ ANALGETIKÁ		
Metadón* 60 – 100 mg jedenkrát denne, individuálna dávka	R(-) metadón AUC ↓ 16 % R(-) metadón C_{min} ↓ 22 % R(-) metadón C_{max} ↓ 14 % rilpivirín AUC ↔* rilpivirín C_{min} ↔* rilpivirín C_{max} ↔* * na základe kontrol anamnézy	Na začiatku súbežného podávania metadónu s rilpivirínom nie je potrebná úprava dávkovania. Odporúča sa však klinické monitorovanie, pretože u niektorých pacientov môže byť potrebná úprava udržiavacej liečby metadónom.
ANTIARYTMIKÁ		
Digoxín*	digoxín AUC ↔ digoxín C_{min} NA digoxín C_{max} ↔	Nie je potrebná úprava dávkovania.
ANTIDIABETIKÁ		
Metformín*	metformín AUC ↔ metformín C_{min} NA metformín C_{max} ↔	Nie je potrebná úprava dávkovania.
RASTLINNÉ PRÍPRAVKY		
Ľubovník bodkovaný (*Hypericum perforatum*)	Neskúmal sa. Očakáva sa významné zníženie plazmatických koncentrácií rilpivirínu. (indukcia enzýmov CYP3A)	Rilpivirín sa nesmie podávať v kombinácii s prípravkami, ktoré obsahujú ľubovník bodkovaný, pretože súbežné podávanie môže mať za následok stratu terapeutického účinku rilpivirínu (pozri časť 4.3).
ANALGETIKÁ		
Paracetamol*# 500 mg jednorazová dávka	paracetamol AUC ↔ paracetamol C_{min} NA paracetamol C_{max} ↔ rilpivirín AUC ↔ rilpivirín C_{min}↑ 26 % rilpivirín C_{max} ↔	Nie je potrebná úprava dávkovania.
PERORÁLNE KONTRACEPTÍVA		
Etinylestradiol* 0,035 mg jedenkrát denne Noretindrón* 1 mg jedenkrát denne	etinylestradiol AUC ↔ etinylestradiol C_{min} ↔ etinylestradiol C_{max} ↑ 17 % noretindrón AUC ↔ noretindrón C_{min} ↔ noretindrón C_{max} ↔ rilpivirín AUC ↔* rilpivirín C_{min} ↔* rilpivirín C_{max} ↔* * na základe kontrol anamnézy	Nie je potrebná úprava dávkovania.
INHIBÍTORY HMG CO-A REDUKTÁZY		
Atorvastatín*# 40 mg jedenkrát denne	atorvastatín AUC ↔ atorvastatín C_{min} ↓ 15 % atorvastatín C_{max} ↑ 35 % rilpivirín AUC ↔ rilpivirín C_{min} ↔ rilpivirín C_{max} ↓ 9 %	Nie je potrebná úprava dávkovania.
INHIBÍTORY FOSFODIESTERÁZY TYPU 5 (PDE-5)		
Sildenafil*# 50 mg jednorazová dávka	sildenafil AUC ↔ sildenafil C_{min} NA sildenafil C_{max} ↔ rilpivirín AUC ↔ rilpivirín C_{min} ↔ rilpivirín C_{max} ↔	Nie je potrebná úprava dávkovania.
Vardenafil Tadalafil	Neskúmali sa.	Nie je potrebná úprava dávkovania.

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

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

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

Lieky, ktoré predlžujú QT interval

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

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Účinok REKAMBYSU na graviditu u ľudí nie je známy.

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

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

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

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

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

Dojčenie

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

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

Fertilita

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

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

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

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Najčastejšie hlásenými nežiaducimi reakciami zo štúdií s dávkovaním jedenkrát mesačne boli reakcie v mieste podania injekcie (až 84 %), bolesti hlavy (až 12 %) a pyrexia (10 %).
Najčastejšie hlásenými nežiaducimi reakciami s dávkovaním každé 2 mesiace boli reakcie v mieste podania injekcie (76 %), bolesti hlavy (7 %) a pyrexia (7 %).

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

Tabuľka 7 Tabuľkový súhrn nežiaducich reakcií[1]

Trieda orgánových systémov podľa databázy MedDRA	**Kategória frekvencie**	**Nežiaduce reakcie pre režim rilpivirín + kabotegravir**
Poruchy krvi a lymfatického systému	Časté	zníženie počtu bielych krviniek[2], zníženie hladiny hemoglobínu[2], zníženie počtu krvných doštičiek[2]
Poruchy imunitného systému	Menej časté	syndróm reaktivácie imunitného systému[2]
Poruchy metabolizmu a výživy	Veľmi časté	zvýšenie celkového cholesterolu (nalačno)[2], zvýšenie LDL cholesterolu (nalačno)[2]
	Časté	znížená chuť do jedla[2], zvýšenie triacylglycerolov (nalačno)[2]
Psychické poruchy	Časté	depresia, úzkosť, abnormálne sny, nespavosť, poruchy spánku[2], depresívna nálada[2]
Poruchy nervového systému	Veľmi časté	bolesť hlavy
	Časté	závrat
	Menej časté	ospalosť, vazovagálne reakcie (v reakcii na injekcie)
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Veľmi časté	zvýšenie pankreatickej amylázy[2]
	Časté	nevoľnosť, vracanie, bolesť brucha[3], plynatosť, hnačka, abdominálny diskomfort[2], sucho v ústach[2], zvýšenie lipázy[2]
Poruchy pečene a žlčových ciest	Menej časté	hepatotoxicita
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Časté	vyrážka[4]
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Časté	myalgia
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Veľmi časté	reakcie v mieste podania injekcie (bolesť a nepríjemný pocit, nodulus, indurácia), pyrexia[5]
	Časté	reakcie v mieste podania injekcie (opuch, erytém, svrbenie, podliatiny, teplo, hematóm), únava, asténia, malátnosť
	Menej časté	reakcie v mieste podania injekcie (celulitída, absces, anestézia, krvácanie, zmena farby)
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	Časté	nárast hmotnosti
	Menej časté	zvýšená hladina transaminázy, zvýšená hladina bilirubínu v krvi

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

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

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

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

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

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

Opis vybraných nežiaducich reakcií

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

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

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

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

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

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

Pri liečbe rilpivirínom a kabotegravirom sa pozorovalo malé, neprogresívne zvýšenie celkového bilirubínu (bez klinickej žltačky). Tieto zmeny sa nepovažujú za klinicky relevantné, pretože pravdepodobne odrážajú skutočnosť, že kabotegravir a nekonjugovaný bilirubín používajú spoločnú cestu klírensu (UGT1A1).

V priebehu klinických štúdií s rilpivirínom plus kabotegravirom bolo pozorované zvýšenie hladín lipázy. Zvýšenie hladín lipázy 3. a 4. stupňa malo vyššiu incidenciu počas liečby s rilpivirínom plus kabotegravirom v porovnaní s doterajším antiretrovírusovým režimom. Tieto zvýšenia boli všeobecne asymptomatické a neviedli k ukončeniu liečby rilpivirínom plus kabotegravirom. V štúdií ATLAS-2M bol hlásený jeden prípad fatálnej pankreatitídy s eleváciou lipázy 4. stupňa a skresľujúcimi faktormi

(vrátane anamnézy pankreatitídy), u ktorého nebolo možné vylúčiť príčinnú súvislosť s injekčným režimom.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie
Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na Štátny ústav pre kontrolu liečiv, Sekcia klinického skúšania liekov a farmakovigilancie, Kvetná 11, SK-825 08 Bratislava, Tel: + 421 2 507 01 206, e-mail: neziaduce.ucinky@sukl.sk. Tlačivo na hlásenie podozrenia na nežiaduci účinok lieku je na webovej stránke www.sukl.sk v časti Bezpečnosť liekov/Hlásenie podozrení na nežiaduce účinky liekov. Formulár na elektronické podávanie hlásení: https://portal.sukl.sk/eskadra/.

4.9 Predávkovanie

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

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

Mechanizmus účinku

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

Antivírusová aktivita *in vitro*

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

Rilpivirín vykazoval antivírusovú aktivitu taktiež voči širokému spektru primárnych izolátov zo skupiny M HIV-1 (podtyp A, B, C, D, F, G, H) s hodnotami EC_{50} v rozmedzí 0,07 až 1,01 nM (0,03 až 0,37 ng/ml) a primárnych izolátov zo skupiny O s hodnotami EC_{50} v rozmedzí 2,88 až 8,45 nM (1,06 až 3,10 ng/ml).

Rezistencia

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

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

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

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

<u>Skrížená rezistencia</u>

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

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

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

Vplyv na elektrokardiogram

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

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

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Dávkovanie jedenkrát za mesiac

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

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

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

Súhrnné štúdie fázy 3
Zo súhrnnej analýzy vyplýva, že na začiatku štúdie bol v skupine s rilpivirínom plus kabotegravirom medián veku pacientov 38 rokov, 27 % bolo žien, 27 % bolo inej ako bielej rasy, 1 % bolo vo veku ≥ 65 rokov a 7 % malo počet buniek CD4+ menej ako 350 buniek na mm^3; tieto charakteristiky boli medzi liečenými skupinami podobné.

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

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

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

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

	FLAIR		**ATLAS**		**Súhrnné údaje**	
	RPV + CAB N = 283	**CAR N = 283**	**RPV + CAB N = 308**	**CAR N = 308**	**RPV + CAB N = 591**	**CAR N = 591**
HIV-1 RNA ≥ 50 kópií/ml†	6 (2,1)	7 (2,5)	5 (1,6)	3 (1,0)	11 (1,9)	10 (1,7)
Rozdiel v liečbe % (95 % IS)*	-0,4 (-2,8; 2,1)		0,7 (-1,2; 2,5)		0,2 (-1,4; 1,7)	
HIV-1 RNA < 50 kópií/ml	265 (93,6)	264 (93,3)	285 (92,5)	294 (95,5)	550 (93,1)	558 (94,4)
Rozdiel v liečbe % (95 % IS)*	0,4 (-3,7; 4,5)		-3,0 (-6,7; 0,7)		-1,4 (-4,1; 1,4)	
Žiadne virologické údaje z 48. týždňa	12 (4,2)	12 (4,2)	18 (5,8)	11 (3,6)	30 (5,1)	23 (3,9)
Dôvody						
Ukončili štúdiu/skúšaný liek z dôvodu nežiaducej udalosti alebo smrti	8 (2,8)	2 (0,7)	11 (3,6)	5 (1,6)	19 (3,2)	7 (1,2)
Ukončili štúdiu/skúšaný liek z iných dôvodov	4 (1,4)	10 (3,5)	7 (2,3)	6 (1,9)	11 (1,9)	16 (2,7)
Chýbajú údaje počas okna, ale pokračovali v štúdii	0	0	0	0	0	0

* Upravené vzhľadom na východiskové stratifikačné faktory.
† Zahŕňa pacientov, ktorí ukončili účasť v štúdii z dôvodu nedostatočnej účinnosti, ukončili účasť bez supresie.
N = počet pacientov v každej liečenej skupine, IS = interval spoľahlivosti, CAR = dovtedajší antiretrovírusový režim, RPV = rilpivirín, CAB = kabotegravir.

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

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

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

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

96. týždeň štúdie FLAIR

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

124. týždeň štúdie FLAIR - Začiatok priamo injekciami verzus perorálna prípravná liečba

V štúdii FLAIR sa v 124. týždni uskutočnilo hodnotenie bezpečnosti a účinnosti u pacientov, ktorí boli v 100. týždni vybratí na prechod z abakaviru / dolutegraviru / lamivudínu na rilpivirín plus kabotegravir vo fáze predĺženia. Pacienti dostali možnosť prejsť na liečbu s perorálnou prípravnou fázou alebo bez nej, čím bola vytvorená skupina s perorálnou prípravnou liečbou a skupina, v ktorej sa začalo priamo injekciami.

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

Dávkovanie každé 2 mesiace

Pacienti s virologickou supresiou (stabilní na predchádzajúcej ART po dobu najmenej 6 mesiacov)
Účinnosť a bezpečnosť injekcie rilpivirínu podávanej každé 2 mesiace sa hodnotili v jednej randomizovanej, multicentrickej, otvorenej štúdii non-inferiority fázy 3b s paralelným usporiadaním

skupín ATLAS-2M (207966). Primárna analýza sa uskutočnila po tom, ako všetci pacienti ukončili návštevu v 48. týždni alebo predčasne ukončili účasť v štúdii.

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

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

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

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

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

	Dávkovanie každé 2 mesiace (Q8W)	**Mesačné dávkovanie (Q4W)**
	N = 522 (%)	**N = 523 (%)**
HIV-1 RNA ≥ 50 kópií/ml†	9 (1,7)	5 (1,0)
Rozdiel v liečbe % (95 % IS)*	0,8 (-0,6; 2,2)	
HIV-1 RNA < 50 kópií/ml	492 (94,3)	489 (93,5)
Rozdiel v liečbe % (95 % IS)*	0,8 (-2,1; 3,7)	
Žiadne virologické údaje zo 48. týždňa	21 (4,0)	29 (5,5)
Dôvody:		
Ukončili štúdiu z dôvodu nežiaducej udalosti alebo smrti	9 (1,7)	13 (2,5)
Ukončili štúdiu z iných dôvodov	12 (2,3)	16 (3,1)
Pokračovali v štúdii, ale chýbajú údaje počas okna	0	0

* Upravené vzhľadom na východiskové stratifikačné faktory.
† Zahŕňa pacientov, ktorí ukončili účasť v štúdii z dôvodu nedostatočnej účinnosti, ukončili účasť bez supresie.
N = počet pacientov v každej liečenej skupine, IS = interval spoľahlivosti, CAR = dovtedajší antiretrovírusový režim.

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

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

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

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

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

Výsledky účinnosti v 152. týždni sú v súlade s výsledkami primárneho ukazovateľa v 48. týždni a v 96. týždni. Injekcie rilpivirínu a kabotegraviru podávané každé 2 mesiace splnili kritérium non-inferiority v porovnaní s rilpivirínom a kabotegravirom podávanými každý mesiac. V ITT analýze bol podiel pacientov s plazmatickou hladinou HIV-1 RNA ≥ 50 kópií/ml v 152. týždni v skupine s rilpivirínom a kabotegravirom každé 2 mesiace (n = 522) a v skupine s rilpivirínom a kabotegravirom každý mesiac (n = 523) 2,7 % respektíve 1,0 % (upravený rozdiel v liečbe medzi dávkovaním rilpivirínu a kabotegraviru každé 2 mesiace a každý mesiac [1,7; 95 % IS: 0,1; 3,3]). V ITT analýze bol podiel pacientov s plazmatickou hladinou HIV-1 RNA < 50 kópií/ml v 152. týždni v skupine s rilpivirínom a kabotegravirom každé 2 mesiace a v skupine s rilpivirínom a kabotegravirom každý mesiac 87 % respektíve 86 % (upravený rozdiel v liečbe medzi dávkovaním rilpivirínu a kabotegraviru každé 2 mesiace a každý mesiac [1,5; 95 % IS: -2,6; 5,6]).

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

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

Tabuľka 12 Virologické výsledky podľa prítomnosti kľúčových východiskových faktorov mutácií rezistencie na rilpivirín, HIV-1 podtyp A6/A1[1] a BMI ≥ 30 kg/m^2

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

1 Klasifikácia HIV-1 podtypu A1 alebo A6 na základe panela národnej knižnice Los Alamos z databázy sekvencií HIV (Jún 2020).
2 Na základe algoritmu FDA Snapshot RNA < 50 kópií/ml v 48. týždni pre ATLAS v 124. týždni pre FLAIR v 152. týždni pre ATLAS-2M.
3 Definované ako dve po sebe idúce hodnoty HIV RNA ≥ 200 kópií/ml.
4 Pozitívna prediktívna hodnota (PPV) < 1 %; negatívna prediktívna hodnota (NPV) 98,5 %; citlivosť 34,8 %; špecificita 71,9 %
5 PPV 19,3 %; NPV 99,1 %; citlivosť 47,8 %; špecifickosť 96,7 %.
6 Analytický súbor údajov so všetkými nechýbajúcimi kovariátmi pre východiskové faktory (z celkového počtu 1 651 osôb).

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

Perorálne preklenutie s inou antiretrovírusovou liečbou
V retrospektívnej analýze súhrnných údajov z 3 klinických štúdií (FLAIR, ATLAS-2M a LATTE-2/štúdia 200056) bolo zahrnutých 29 pacientov, ktorí dostali orálne preklenutie s mediánom trvania 59 dní (25. a 75. percentil 53-135) s inou antiretrovírusovou liečbou ako rilpivirín v kombinácii s kabotegravirom (alternatívne orálne preklenutie) počas liečby s REKAMBYSOM v kombinácii s dlhodobo pôsobiacimi intramuskulárnymi (i.m.) injekciami kabotegraviru. Medián veku pacientov bol 32 rokov, 14 % bolo žien, 31 % bolo inej ako bielej rasy, 97 % dostalo režim založený na inhibítoroch integrázy pre alternatívne perorálne preklenutie, 41 % dostalo NNRTI ako súčasť režimu alternatívneho perorálneho preklenutia (vrátane rilpivirínu v 11/12 prípadov) a 62 % dostalo NRTI. Traja pacienti boli vylúčení počas perorálneho preklenutia alebo krátko po perorálnom preklenutí z dôvodov nesúvisiacich s bezpečnosťou. Väčšina (≥ 96 %) pacientov si udržala virologickú supresiu (plazmatická HIV-1 RNA < 50 c/ml). Počas preklenutia s alternatívnym perorálnym preklenutím a počas periódy nasledujúcej po perorálnom preklenutí (až do 2 injekcií REKAMBYSU v kombinácii

s kabotegravirom nasledujúcich perorálne preklenutie), neboli pozorované žiadne prípady CVF (potvrdená plazmatická HIV-1 RNA ≥ 200 c/ml).

Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila odklad z povinnosti predložiť výsledky štúdií s injekciou REKAMBYSU v jednej alebo vo viacerých podskupinách pediatrickej populácie v liečbe infekcie HIV-1.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetické vlastnosti REKAMBYSU sa hodnotili u zdravých dospelých a dospelých infikovaných vírusom HIV-1.

Tabuľka 13 Populačné farmakokinetické parametre po perorálnom podávaní rilpivirínu jedenkrát denne a po úvodnej injekcii a pokračovaní v intramuskulárnych injekciách REKAMBYSU jedenkrát mesačne alebo každé dva mesiace

Dávkovacia fáza	Dávkovací režim	Geometrický priemer (5.; 95. percentil)		
		$AUC_{(0\text{-}tau)}$[b] (ng•h/ml)	C_{max} (ng/ml)	C_{tau}[b] (ng/ml)
Perorálna prípravná liečba[c]	25 mg jedenkrát denne	2 083 (1 125; 3 748)	116 (48,6; 244)	79,4 (31,8; 177)
Úvodná injekcia[a,d]	900 mg i.m. úvodná dávka	44 842 (21 712; 87 575)	144 (93,9; 221)	41,9 (21,7; 78,9)
Mesačná injekcia[a,e]	600 mg i.m. mesačne	68 324 (39 042; 118 111)	121 (68,1; 210)	85,8 (49,6; 147)
Injekcia každé 2 mesiace[a,e]	900 mg i.m. každé 2 mesiacov	132 450 (76 638; 221 783)	138 (80,6; 228)	68,9 (38,0; 119)

[a] Na základe individuálnych post-hoc odhadov z farmakokinetického modelu populácie s i.m. rilpivirínom (súhrnné údaje zo štúdií FLAIR, ATLAS a ATLAS-2M).

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

[c] V prípade perorálneho rilpivirínu predstavuje C_{tau} pozorované súhrnné údaje zo štúdií FLAIR, ATLAS a ATLAS-2M, $AUC_{(0\text{-}tau)}$ a C_{max} predstavujú farmakokinetické údaje zo štúdií fázy 3 s perorálnym rilpivirínom.

[d] Pri použití perorálnej prípravnej liečby C_{max} pre úvodnú injekciu primárne odráža perorálne dávkovanie, pretože úvodná injekcia bola podaná v ten istý deň ako posledná perorálna dávka. Pri liečbe bez perorálnej prípravnej fázy (začalo sa priamo injekciami, n = 110) pozorovaný geometrický priemer C_{max} rilpivirínu (5., 95. percentil) (1 týždeň po úvodnej injekcii) bol 68,0 ng/ml (27,5; 220) a hodnota C_{tau} bola 48,9 ng/ml (17,7; 138).

[e] Údaje zo 48. týždňa.

Absorpcia

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

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

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

Distribúcia

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

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

Biotransformácia

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

Eliminácia

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

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

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

Špeciálne skupiny pacientov

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

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

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

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

Porucha funkcie obličiek
Farmakokinetika rilpivirínu sa neskúmala u pacientov s obličkovou nedostatočnosťou. Vylučovanie rilpivirínu obličkami je zanedbateľné. Nie je potrebná úprava dávkovania u pacientov s ľahkou alebo stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek. Pacientom s ťažkou poruchou funkcie obličiek alebo pacientom v terminálnom štádiu ochorenia obličiek sa má REKAMBYS podávať opatrne, pretože plazmatická koncentrácia sa môže zvýšiť z dôvodu zmenenej absorpcie liečiva, jeho distribúcie a/alebo metabolizmu podmienených dysfunkciou obličiek. U pacientov s ťažkou poruchou funkcie

obličiek alebo u pacientov v terminálnom štádiu ochorenia obličiek sa má kombinácia REKAMBYSU so silným inhibítorom CYP3A použiť len v tom prípade, ak prínos prevyšuje riziko. Keďže rilpivirín sa vo vysokej miere viaže na bielkoviny plazmy, nie je pravdepodobné, že by sa pomocou hemodialýzy alebo peritoneálnej dialýzy mohlo odstrániť významnejšie množstvo liečiva (pozri časť 4.2).

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

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

Pediatrickí pacienti
Farmakokinetika rilpivirínu u detí a dospievajúcich vo veku < 18 rokov neboli pre REKAMBYS stanovené.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

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

Toxicita po opakovanej dávke

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

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

Karcinogenéza a mutagenéza

Perorálny rilpivirín sa hodnotil z hľadiska karcinogénneho potenciálu pri podávaní liečiva myšiam a potkanom sondou do žalúdka počas 104 týždňov. V štúdiách karcinogenity pri najnižších testovaných dávkach bola systémová expozícia rilpivirínu (podľa AUC) ≥ 17-násobne vyššia (u myší) a ≥ 2-násobne vyššia (u potkanov) než expozícia u ľudí pri maximálnej odporúčanej dennej dávke pre človeka 25 mg jedenkrát denne u pacientov infikovaných HIV-1 alebo 600 mg alebo 900 mg intramuskulárna injekčná dávka dlhodobo pôsobiacej injekčnej suspenzie rilpivirínu. Pri potkanoch sa nezistili nijaké novotvary súvisiace s podávaným liečivom. Pri myšiach sa zaznamenala pozitivita rilpivirínu na vznik hepatocelulárnych novotvarov u samcov aj samíc. Pozorované hepatocelulárne nálezy pri myšiach môžu byť špecificky príznačné pre hlodavce.

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

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

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

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

6.2 Inkompatibility

Tento liek sa nesmie miešať s inými liekmi alebo rozpúšťadlami.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

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

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

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

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

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

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Injekčná liekovka zo skla typu I.

600 mg balenie

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

900 mg balenie

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

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

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

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

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

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

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĺŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 17. decembra 2020

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

06/2023

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