**ANEKS I**

**CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO**

▼Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane - patrz punkt 4.8.

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

REKAMBYS 600 mg zawiesina do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu
REKAMBYS 900 mg zawiesina do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu

## 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Fiolka 2 ml

Każda fiolka zawiera 600 mg rylpiwiryny

Fiolka 3 ml

Każda fiolka zawiera 900 mg rylpiwiryny

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Zawiesina do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu
Biała lub prawie biała zawiesina.

## 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

### 4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy REKAMBYS w skojarzeniu z kabotegrawirem we wstrzyknięciach, jest wskazany w leczeniu zakażenia ludzkim wirusem niedoboru odporności typu 1 (HIV-1) u osób dorosłych i młodzieży (w wieku co najmniej 12 lat i o masie ciała co najmniej 35 kg) z supresją wirusologiczną (RNA HIV-1 <50 kopii/ml), ustabilizowanych schematem przeciwretrowirusowym, bez obecnych lub wcześniejszych dowodów na oporność wirusologiczną i bez wcześniejszego niepowodzenia wirusologicznego terapii lekami z grup nienukleozydowych inhibitorów odwrotnej transkryptazy (NNRTI) i inhibitorów integrazy (INI) (patrz punkty 4.2, 4.4 i 5.1).

### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie powinno być zalecone przez lekarza mającego doświadczenie w leczeniu zakażeń HIV. Każde wstrzyknięcie powinien wykonać pracownik ochrony zdrowia.

Przed rozpoczęciem stosowania produktu leczniczego REKAMBYS pracownik ochrony zdrowia powinien starannie wybrać pacjentów, którzy zgadzają się z wymaganym harmonogramem i doradzić pacjentom, jak ważne jest przestrzeganie zaplanowanych wizyt, aby utrzymać supresję wirusa i zmniejszyć ryzyko nawrotu wirusologicznego i potencjalnego rozwoju oporności w wyniku pominięcia dawek.

Po zaprzestaniu stosowania produktu REKAMBYS w skojarzeniu ze wstrzyknięciem kabotegrawiru, konieczne jest przyjęcie alternatywnego, w pełni supresyjnego schematu leczenia przeciwretrowirusowego, nie później niż jeden miesiąc po ostatnim wstrzyknięciu produktu

REKAMBYS podawanego co 1 miesiąc lub dwa miesiące po ostatnim wstrzyknięciu produktu REKAMBYS podawanego co 2 miesiące (patrz punkt 4.4).

Należy zapoznać się z charakterystyką produktu leczniczego kabotegrawiru w celu uzyskania informacji dotyczących zaleceń co do dawkowania.

Dawkowane

Leczenie produktem REKAMBYS (rylpiwiryna do wstrzykiwań) można rozpocząć od doustnego leczenia wprowadzającego lub bez (rozpoczęcie leczenia od wstrzyknięcia).

Pracownik ochrony zdrowia i pacjent mogą zdecydować o zastosowaniu rylpiwiryny w postaci tabletek jako doustnego leku wprowadzającego przed rozpoczęciem stosowania rylpiwiryny w postaci wstrzykiwań w celu oceny tolerancji (patrz tabela 1) lub przejść bezpośrednio do podawania rylpiwiryny we wstrzyknięciach (patrz tabele 2 i 3, odpowiednio dla zaleceń dotyczących dawkowania co miesiąc i co 2 miesiące).

*Dorośli i młodzież (w wieku co najmniej 12 lat i o masie ciała co najmniej 35 kg)*

*Faza wprowadzająca doustna*
W przypadku zastosowania fazy wprowadzającej doustnej, przed rozpoczęciem stosowania produktu leczniczego REKAMBYS, należy przez około 1 miesiąc (co najmniej 28 dni) podawać rylpiwirynę w postaci tabletek doustnych wraz z kabotegrawirem w postaci tabletek doustnych, w celu oceny tolerancji na rylpiwirynę i kabotegrawir (patrz punkt 4.4). Jedną tabletkę rylpiwiryny 25 mg należy przyjmować podczas posiłku z jedną tabletką kabotegrawiru 30 mg raz na dobę (patrz tabela 1).

**Tabela 1 Schemat doustnego leczenia wprowadzającego**

| | **Faza doustnego leczenia wprowadzającego** |
|---|---|
| **Produkt leczniczy** | **Przez jeden miesiąc (co najmniej 28 dni), a następnie wstrzyknięcie początkowe[a]** |
| Rylpiwiryna | 25 mg raz na dobę z posiłkiem |
| Kabotegrawir | 30 mg raz na dobę |

[a] patrz tabela 2 dla schematu wstrzyknięć raz w miesiącu i tabela 3 dla schematu wstrzyknięć co 2 miesiące.

*Dawkowanie co 1 miesiąc*
*Wstrzyknięcie początkowe (900 mg co odpowiada 3 ml)*
W ostatnim dniu aktualnej terapii przeciwretrowirusowej lub fazy wprowadzającej doustnej podaje się zalecaną dawkę początkową rylpiwiryny 900 mg w pojedynczym wstrzyknięciu domięśniowym.

*Kontynuacja wstrzyknięć (600 mg co odpowiada 2 ml)*
Po wstrzyknięciu początkowym zalecana dawka podtrzymująca rylpiwiryny to pojedyncze wstrzyknięcie domięśniowe 600 mg raz w miesiącu. Pacjentom można podawać wstrzyknięcia do 7 dni przed lub po dacie z harmonogramu 1-miesięcznego.

**Tabela 2 Zalecany schemat wstrzyknięć domięśniowych co miesiąc**

| **Produkt leczniczy** | **Początkowe wstrzyknięcie** | **Kontynuacja wstrzyknięć** |
|---|---|---|
| | **Rozpocząć wstrzyknięciem w ostatnim dniu obecnej terapii ART lub doustnego leczenia wprowadzającego (jeśli jest stosowane)** | **Jeden miesiąc po wstrzyknięciu początkowym, a następnie co miesiąc** |
| Rylpiwiryna | 900 mg | 600 mg |
| Kabotegrawir | 600 mg | 400 mg |

*Dawkowanie co 2 miesiące*
*Wstrzyknięcia początkowe – w odstępie 1 miesiąca* (900 mg, co odpowiada 3 ml)
W ostatnim dniu aktualnej terapii przeciwretrowirusowej lub fazy wprowadzającej doustnej podaje się zalecaną dawkę początkową rylpiwiryny 900 mg w pojedynczym wstrzyknięciu domięśniowym.

Jeden miesiąc później należy podać drugie wstrzyknięcie domięśniowe 900 mg. Pacjenci mogą otrzymać drugie wstrzyknięcie 900 mg do 7 dni przed lub po zaplanowanej dacie podania.

*Kontynuacja wstrzyknięć - w odstępach co 2 miesiące (900 mg, co odpowiada 3 ml)*
Po wstrzyknięciach początkowych zalecana dawka podtrzymująca rylpiwiryny to pojedyncze wstrzyknięcie domięśniowe 900 mg, podawane co 2 miesiące, począwszy od miesiąca 5. Pacjentom można podawać wstrzyknięcia do 7 dni przed lub po dacie z harmonogramu 2-miesięcznego.

**Tabela 3 Zalecany schemat wstrzyknięć domięśniowych co 2 miesiące**

| **Produkt leczniczy** | **Początkowe wstrzyknięcia** | **Kontynuacja wstrzyknięć** |
|---|---|---|
| | **Rozpocząć wstrzyknięciem w ostatnim dniu obecnej terapii ART lub doustnego leczenia wprowadzającego (jeśli jest stosowane). Miesiąc później należy podać drugie wstrzyknięcie początkowe** | **Dwa miesiące po ostatnim wstrzyknięciu początkowym, a następnie co 2 miesiące** |
| Rylpiwiryna | 900 mg | 900 mg |
| Kabotegrawir | 600 mg | 600 mg |

*Zalecenia dotyczące dawkowania przy zamianie wstrzyknięć podawanych co miesiąc na podawane co 2 miesiące*
Pacjenci kontynuujący leczenie, przechodzący z miesięcznego schematu wstrzyknięć na schemat podawania co 2 miesiące, powinni otrzymać pojedynczą domięśniową dawkę 900 mg produktu REKAMBYS jeden miesiąc po ostatnim wstrzyknięciu dawki 600 mg produktu REKAMBYS, a następnie otrzymywać co 2 miesiące dawkę 900 mg.

*Zalecenia dotyczące dawkowania przy zamianie wstrzyknięć podawanych co 2 miesiące na podawane co miesiąc*
Pacjenci kontynuujący leczenie, przechodzący ze schematu wstrzyknieć co 2 miesiące na schemat podawania co miesiąc, powinni otrzymać pojedynczą domięśniową dawkę 600 mg produktu REKAMBYS dwa miesiące po ostatnim wstrzyknięciu dawki 900 mg produktu REKAMBYS, a następnie otrzymywać dawkę 600 mg co miesiąc.

*Pominięcie dawki*
Pacjentów, którzy nie zgłosili się na wizytę w celu wstrzyknięcia, należy poddać ponownej ocenie klinicznej, aby upewnić się, że wznowienie leczenia jest właściwe. Zalecenia dotyczące dawkowania po pominięciu dawki znajdują się w tabeli 4 i 5.

Pominięcie wstrzyknięcia podawanego co 1 miesiąc (podanie doustne w celu zastąpienia maksymalnie 2 kolejnych comiesięcznych wstrzyknięć)

Jeśli pacjent planuje pominąć zaplanowane wstrzyknięcie o więcej niż 7 dni, można zastosować codzienną terapię doustną (jedną tabletkę rylpiwiryny [25 mg] i jedną tabletkę kabotegrawiru [30 mg]) w celu zastąpienia maksymalnie 2 kolejnych comiesięcznych wstrzyknięć. Dostępne są ograniczone dane dotyczące doustnego pomostowania z inną, w pełni supresyjną terapią przeciwretrowirusową (ART) (głównie opartą na INI), patrz punkt 5.1.

Pierwszą dawkę doustną należy przyjąć 1 miesiąc (±7 dni) po ostatnich dawkach produktu leczniczego REKAMBYS i kabotegrawiru. Wstrzyknięcia należy wznowić w dniu zakończenia przyjmowania leków doustnych, zgodnie z zaleceniami w tabeli 4.

W przypadku konieczności pokrycia więcej niż dwóch miesięcy, tj. pominięcia więcej niż dwóch comiesięcznych wstrzyknięć, alternatywny schemat doustny należy rozpocząć miesiąc (±7 dni) po ostatnim wstrzyknięciu produktu leczniczego REKAMBYS.

**Tabela 4: Zalecenia dotyczące dawkowania produktu leczniczego REKAMBYS po pominięciu wstrzyknięć lub terapii doustnej u pacjentów otrzymujących comiesięczne wstrzyknięcia**

| **Czas od ostatniego wstrzyknięcia** | **Zalecenia** |
|---|---|
| **≤2 miesiące:** | Jak najszybciej kontynuować comiesięczny schemat podawania wstrzyknięć 600 mg. |
| **>2 miesiące:** | Ponownie rozpocząć leczenie od dawki 900 mg, a następnie kontynuować comiesięczny schemat podawania wstrzyknięć 600 mg. |

Pominięcie wstrzyknięcia podawanego co 2 miesiące (doustna dawka zastępuje jedno wstrzyknięcie podawane co 2 miesiące)

Jeśli pacjent planuje pominąć zaplanowane wstrzyknięcie o więcej niż 7 dni, można zastosować codzienną terapię doustną (jedną tabletkę rylpiwiryny [25 mg] i jedną tabletkę kabotegrawiru [30 mg]) w celu zastąpienia jednego wstrzyknięcia podawanego co 2 miesiące. Dostępne są ograniczone dane dotyczące doustnego pomostowania z inną, w pełni supresyjną terapią przeciwretrowirusową (ang. ART - antiretroviral therapy) (głównie opartą na INI), patrz punkt 5.1.

Pierwszą dawkę doustną należy przyjąć około 2 miesiące (±7 dni) po ostatnich wstrzyknięciach produktu REKAMBYS i kabotegrawiru. Wstrzyknięcia należy wznowić w dniu zakończenia przyjmowania leków doustnych, zgodnie z zaleceniami w Tabeli 5.

W przypadku konieczności pokrycia więcej niż dwóch miesięcy, tj. pominięcia więcej niż jednego wstrzyknięcia podawanego co 2 miesiące, alternatywny schemat doustny należy rozpocząć 2 miesiące (±7 dni) po ostatnim wstrzyknięciu produktu leczniczego REKAMBYS.

**Tabela 5: Zalecenia dotyczące dawkowania produktu leczniczego REKAMBYS po pominięciu wstrzyknięć lub terapii doustnej u pacjentów otrzymujących wstrzyknięcia co 2 miesiące**

| **Pominięte wstrzyknięcie** | **Czas od ostatniego wstrzyknięcia** | **Zalecenie (wszystkie wstrzyknięcia w objętości 3 ml)** |
|---|---|---|
| **Wstrzyknięcie 2.** | **≤2 miesiące** | Kontynuować wstrzyknięcia 900 mg, tak szybko jak tylko to możliwe i kontynuować schemat podawania wstrzyknięć co 2 miesiące. |
| | **>2 miesiące** | Ponownie rozpocząć leczenie podając dawkę 900 mg, a następnie podać drugie wstrzyknięcie inicjujące 900 mg miesiąc później. Następnie kontynuować schemat podawania wstrzyknięć co 2 miesiące. |
| **Wstrzyknięcie 3. lub dalsze** | **≤3 miesiące** | Kontynuować wstrzyknięcia 900 mg, tak szybko jak tylko to możliwe i kontynuować schemat podawania wstrzyknięć co 2 miesiące. |
| | **>3 miesiące** | Ponownie rozpocząć leczenie podając dawkę 900 mg, a następnie podać drugie wstrzyknięcie inicjujące 900 mg miesiąc później. Następnie kontynuować schemat podawania wstrzyknięć co 2 miesiące. |

Grupy szczególne

*Pacjenci w podeszłym wieku*
Dane dotyczące stosowania produktu leczniczego REKAMBYS u pacjentów w wieku >65 lat są ograniczone. Nie jest konieczna zmiana dawkowania produktu leczniczego REKAMBYS u pacjentów w podeszłym wieku (patrz punkty 5.1 i 5.2).

*Zaburzenia czynności nerek*
Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek. U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek lub schyłkową niewydolnością nerek, skojarzenie produktu leczniczego REKAMBYS z silnym inhibitorem CYP3A może być stosowane tylko wtedy, gdy korzyści przewyższają ryzyko. Do badań fazy 3. nie włączono osób z szacowanym klirensem kreatyniny <50 ml/min/1,73 $m^2$. Brak danych dotyczących pacjentów dializowanych, chociaż nie oczekuje się różnic w farmakokinetyce w tej populacji (patrz punkt 5.2).

*Zaburzenia czynności wątroby*
Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa A lub B w skali Child-Pugh), ale zaleca się ostrożność u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby. Brak danych dotyczących pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasa C w skali Child-Pugh); dlatego nie zaleca się stosowania produktu leczniczego REKAMBYS u tych pacjentów (patrz punkt 5.2).

*Dzieci i młodzież*
Nie określono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu leczniczego REKAMBYS u dzieci w wieku poniżej 12 lat i młodzieży o masie ciała poniżej 35 kg. Brak dostępnych danych.

Sposób podawania

Wyłącznie do wstrzyknięć domięśniowych.

Należy zachować ostrożność, aby uniknąć przypadkowego wstrzyknięcia produktu REKAMBYS do naczynia krwionośnego. Zawiesinę należy wstrzykiwać powoli (patrz punkt 4.4).

Przed podaniem fiolkę produktu REKAMBYS należy doprowadzić do temperatury pokojowej.

Instrukcje dotyczące podawania, patrz „Instrukcja stosowania” w ulotce dla pacjenta. Należy dokładnie przestrzegać tych instrukcji podczas przygotowywania zawiesiny do wstrzyknięcia, aby uniknąć wycieku.

REKAMBYS powinien być zawsze podawany jednocześnie z kabotegrawirem we wstrzyknięciach. Podczas tej samej wizyty, wstrzyknięcia produktu REKAMBYS i kabotegrawiru powinny być podawane w odrębne miejsca pośladków. Kolejność wykonywania wstrzyknięć nie ma znaczenia.

Podczas podawania produktu REKAMBYS pracownik ochrony zdrowia powinien wziąć pod uwagę indeks masy ciała (BMI) pacjenta, aby upewnić się, że długość igły jest wystarczająca do wkłucia się w mięsień pośladkowy. Opakowanie zawiera 1 igłę do wstrzykiwań (patrz punkt 6.5).

Należy trzymać mocno fiolkę i energicznie wstrząsać przez pełne 10 sekund. Należy odwrócić fiolkę i sprawdzić odtworzenie zawiesiny. Powinna wyglądać jednolicie. Jeśli zawiesina nie jest jednorodna, należy ponownie wstrząsać fiolkę. Mogą być obecne małe bąbelki powietrza.

Wstrzyknięcia należy podawać do mięśnia pośladkowego średniego po stronie przedniej (brzusznej) (zalecane) lub mięśnia pośladkowego po stronie tylnej (grzbietowej).

## 4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek z substancji pomocniczych wymienionych w punkcie 6.1.

Jednoczesne podawanie z następującymi produktami leczniczymi (patrz punkt 4.5):
- leki przeciwdrgawkowe: karbamazepina, oksykarbazepina, fenobarbital, fenytoina
- leki przeciwmykobakteryjne: ryfabutyna, ryfampicyna, ryfapentyna
- glikokortykosteroid podawany ogólnoustrojowo: deksametazon, z wyjątkiem pojedynczej dawki
- dziurawiec zwyczajny (*Hypericum perforatum*).

## 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ryzyko oporności po przerwaniu leczenia

Aby zminimalizować ryzyko rozwoju oporności wirusologicznej, konieczne jest przyjęcie alternatywnego, w pełni supresyjnego schematu leczenia antyretrowirusowego nie później niż jeden miesiąc po ostatnim wstrzyknięciu rylpiwiryny, podawanym co miesiąc lub dwa miesiące po ostatnim wstrzyknięciu rylpiwiryny podawanym co 2 miesiące.

W przypadku podejrzenia niepowodzenia wirusologicznego, należy jak najszybciej zastosować alternatywny schemat.

Długotrwałe właściwości wstrzyknięcia rylpiwiryny

Szczątkowe stężenia rylpiwiryny mogą pozostawać w krążeniu ogólnoustrojowym pacjentów przez dłuższy czas (do 4 lat u niektórych pacjentów) i powinny być brane pod uwagę po zaprzestaniu stosowania rylpiwiryny (patrz punkty 4.5, 4.6, 4.7, 4.9).

Czynniki wyjściowe związane z niepowodzeniem wirusologicznym

Przed rozpoczęciem stosowania schematu należy wziąć pod uwagę, że analizy wielozmienne wskazują, że kombinacja co najmniej 2 z następujących czynników wyjściowych może wiązać się ze zwiększonym ryzykiem niepowodzenia wirusologicznego: wcześniejsze mutacje związane z opornością na rilpiwirynę, podtyp HIV-1 A6/A1 lub BMI ≥30 kg/m$^2$. Dostępne dane sugerują, że niepowodzenie wirusologiczne występuje częściej, gdy ci pacjenci są leczeni zgodnie ze schematem dawkowania co 2 miesiące w porównaniu ze schematem dawkowania co miesiąc. U pacjentów z niepełną lub niepewną historią leczenia, bez analizy oporności przed leczeniem, należy zachować ostrożność w przypadku BMI ≥30 kg/m$^2$ lub HIV 1 podtypu A6/A1 (patrz punkt 5.1).

Reakcje po wstrzyknięciu

Przypadkowe podanie dożylne może spowodować działania niepożądane z powodu chwilowo wysokich stężeń w osoczu. W badaniach klinicznych w ciągu kilku minut po wstrzyknięciu rylpiwiryny zgłaszano ciężkie reakcje po wstrzyknięciu. Te zdarzenia obejmowały objawy, takie jak: duszność, skurcz oskrzeli, pobudzenie, skurcze brzucha, wysypka/pokrzywka, zawroty głowy, uderzenia gorąca, pocenie, drętwienie jamy ustnej, zmiany ciśnienia krwi i ból (np. pleców i klatki piersiowej). Reakcje te były bardzo rzadkie i zaczynały ustępować w ciągu minut po wstrzyknięciu. U części pacjentów zastosowano leczenie objawowe, według uznania lekarza prowadzącego.

Podczas przygotowywania i podawania rylpiwiryny należy dokładnie przestrzegać instrukcji stosowania (patrz punkt 4.2). Należy obserwować pacjentów krótko (około 10 minut) po wstrzyknięciu. Jeśli u pacjenta wystąpi reakcja po wstrzyknięciu, należy go monitorować i leczyć zgodnie ze wskazówkami klinicznymi.

Zdarzenia sercowo-naczyniowe

Rylpiwirynę należy stosować ostrożnie w przypadku jednoczesnego stosowania z produktem leczniczym o znanym ryzyku wystąpienia zaburzeń rytmu typu *Torsade de Pointes*. Podawanie doustnej rylpiwiryny w dawkach wyższych od dawek terapeutycznych (75 i 300 mg raz na dobę) wiązało się z wydłużeniem odstępu QTc w elektrokardiogramie (EKG) (patrz punkty 4.5, 4.8 i 5.2). Stosowanie doustnej rylpiwiryny w zalecanej dawce 25 mg raz na dobę nie wiąże się z klinicznie istotnym działaniem na QTc. Stężenia rylpiwiryny w osoczu po jej wstrzyknięciu są porównywalne z tymi, które występują podczas doustnej terapii rylpiwiryną.

Współistnienie zakażenia HBV/HCV

Pacjenci ze współistniejącym zakażeniem wirusem zapalenia wątroby typu B byli wykluczeni z badań z rylpiwiryną. Nie zaleca się rozpoczynania stosowania rylpiwiryny u pacjentów ze współistniejącym zakażeniem wirusem zapalenia wątroby typu B. U pacjentów ze współistniejącym zakażeniem wirusem zapalenia wątroby typu B, otrzymujących doustną rylpiwirynę, częstość występowania podwyższonych aktywności enzymów wątrobowych była większa niż u pacjentów otrzymujących doustną rylpiwirynę, którzy nie byli zakażeni wirusem zapalenia wątroby typu B. Lekarze powinni zapoznać się z aktualnymi wytycznymi dotyczącymi leczenia zakażeń HIV u pacjentów ze współistniejącym zakażeniem wirusem zapalenia wątroby typu B.

U pacjentów ze współistniejącym zakażeniem wirusem zapalenia wątroby typu C dostępne dane są ograniczone. U pacjentów ze współistniejącym zakażeniem wirusem zapalenia wątroby typu C, otrzymujących rylpiwirynę doustnie, częstość występowania podwyższonej aktywności enzymów wątrobowych była większa niż u pacjentów otrzymujących rylpiwirynę doustnie, którzy nie byli jednocześnie zakażeni wirusem zapalenia wątroby typu C. Ekspozycja farmakokinetyczna na rylpiwirynę doustną i we wstrzyknięciach u pacjentów zakażonych była porównywalna z ekspozycją u pacjentów bez zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu C. U pacjentów ze współistniejącym zakażeniem wirusem zapalenia wątroby typu C zaleca się monitorowanie czynności wątroby.

Interakcje z innymi produktami leczniczymi

Rylpiwiryny nie należy podawać z innymi przeciwretrowirusowymi produktami leczniczymi, z wyjątkiem wstrzyknięcia kabotegrawiru w celu leczenia zakażenia HIV-1 (patrz punkt 4.5).

Ciąża

Istnieją ograniczone dane dotyczące rylpiwiryny u kobiet w ciąży. Nie zaleca się stosowania rylpiwiryny w czasie ciąży, chyba że potencjalne korzyści uzasadniają potencjalne ryzyko. Mniejsza ekspozycja na rylpiwirynę doustną została stwierdzona, gdy w czasie ciąży przyjmowano 25 mg rylpiwiryny raz na dobę. W badaniach fazy 3. z zastosowaniem doustnej rylpiwiryny zmniejszona ekspozycja na rylpiwirynę, podobna do obserwowanej podczas ciąży, wiązała się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia niepowodzenia wirusologicznego, dlatego też należy ściśle monitorować wiremię. Alternatywnie, należy rozważyć zmianę schematu ART na inny (patrz punkt 4.6, 5.1 i 5.2).

Zespół reaktywacji immunologicznej

U pacjentów zakażonych HIV z ciężkim niedoborem immunologicznym, w czasie rozpoczynania złożonej terapii przeciwretrowirusowej (CART, ang. *combination antiretroviral therapy*) może wystąpić reakcja zapalna na niewywołujące objawów lub śladowe patogeny oportunistyczne, powodująca wystąpienie ciężkich objawów klinicznych lub nasilenie objawów. Zwykle reakcje tego typu obserwowane są w ciągu kilku pierwszych tygodni lub miesięcy od rozpoczęcia CART. Typowymi przykładami są: zapalenie siatkówki wywołane wirusem cytomegalii, uogólnione i (lub) miejscowe zakażenia prątkami oraz zapalenie płuc wywołane przez *Pneumocystis jiroveci*. Wszystkie objawy stanu zapalnego są wskazaniem do przeprowadzenia badania i zastosowania, w razie konieczności, odpowiedniego leczenia. Zaobserwowano także przypadki występowania chorób autoimmunologicznych (takich jak choroba Gravesa-Basedowa i autoimmunologiczne zapalenie

wątroby) w przebiegu reaktywacji immunologicznej, jednak czas do ich wystąpienia jest zmienny i zdarzenia te mogą wystąpić wiele miesięcy po rozpoczęciu leczenia.

Zakażenia oportunistyczne

Pacjentów należy poinformować, że rylpiwiryna lub jakakolwiek inna terapia przeciwretrowirusowa nie leczy zakażenia HIV i że mogą się u nich nadal rozwijać zakażenia oportunistyczne i inne powikłania zakażenia HIV. Dlatego pacjenci powinni pozostawać pod ścisłą obserwacją kliniczną lekarzy doświadczonych w leczeniu chorób powiązanych z HIV.

Substancje pomocnicze

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) we wstrzyknięciu, więc uważa się, że jest „wolny od sodu".

## 4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne formy interakcji

Rylpiwiryna, w skojarzeniu z kabotegrawirem we wstrzyknięciu, jest przeznaczona do stosowania jako kompletny schemat leczenia zakażenia HIV-1 i nie powininna być podawana z innymi przeciwretrowirusowymi produktami leczniczymi do leczenia HIV-1. W związku z tym nie podaje się informacji dotyczących interakcji z innymi przeciwretrowirusowymi produktami leczniczymi.
Z punktu widzenia interakcji lekowych nie ma ograniczeń w stosowaniu innych przeciwretrowirusowych produktów leczniczych po zaprzestaniu stosowania rylpiwiryny.

W przypadku fazy wprowadzającej doustnej rylpiwiryny i w przypadku, gdy pominięte dawki zostaną zastąpione doustną terapią rylpiwiryną, należy zapoznać się z ChPL rylpiwiryny w postaci tabletek doustnych w celu uzyskania informacji na temat interakcji lekowych.

Produkty lecznicze wpływające na ekspozycję na rylpiwirynę

Rylpiwiryna jest metabolizowana głównie z udziałem cytochromu P450 (CYP)3A.
Produkty lecznicze, które indukują lub hamują aktywność CYP3A mogą wpływać na klirens rylpiwiryny (patrz punkt 5.2). Podczas jednoczesnego podawania rylpiwiryny i produktów leczniczych, które indukują CYP3A, stwierdzano zmniejszenie stężeń rylpiwiryny w osoczu, co może zmniejszyć działanie terapeutyczne rylpiwiryny.
Podczas jednoczesnego podawania rylpiwiryny i produktów leczniczych, które hamują CYP3A stwierdzano zwiększenie stężeń rylpiwiryny w osoczu.

W przypadku stosowania doustnej rylpiwiryny przeciwwskazane jest stosowanie inhibitorów pompy protonowej (patrz ChPL rylpiwiryny w postaci tabletek, punkt 4.3).

Produkty lecznicze, na które wpływa zastosowanie rylpiwiryny

Jest mało prawdopodobne, by rylpiwiryna wpływała istotnie klinicznie na ekspozycję produktów leczniczych metabolizowanych przez enzymy CYP.

Rylpiwiryna hamuje *in vitro* glikoproteinę-P ($IC_{50}$ wynosi 9,2 μM). W badaniu klinicznym doustnie podawana rylpiwiryna (25 mg raz na dobę) nie wpływała znacząco na farmakokinetykę digoksyny.

Rylpiwiryna w warunkach *in vitro* jest inhibitorem transportera MATE-2K z $IC_{50}$ <2,7 nM. Znaczenie kliniczne tej obserwacji obecnie nie jest znane.

Tabela interakcji

Wybrane potwierdzone i teoretyczne interakcje między rylpiwiryną i podawanymi jednocześnie produktami leczniczymi przedstawione w Tabeli 6 opierają się na badaniach przeprowadzonych

z doustną rylpiwiryną lub są możliwymi do wystąpienia interakcjami (zwiększenie przedstawia symbol "↑", zmniejszenie "↓", bez zmian "↔", nie dotyczy "NA", przedział ufności "CI").

**Tabela 6: Interakcje z innymi produktami leczniczymi i zalecane dawki**

| **Produkty lecznicze według grup terapeutycznych** | **Interakcja Średnia geometryczna zmiana (%)** | **Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania** |
|---|---|---|
| **LEKI PRZECIWWIRUSOWE** | | |
| Kabotegrawir | kabotegrawir AUC ↔<br>kabotegrawir $C_{min}$ ↔<br>kabotegrawir $C_{max}$ ↔<br>rylpiwiryna AUC ↔<br>rylpiwiryna $C_{min}$ ↓ 8%<br>rylpiwiryna $C_{max}$ ↔ | Dostosowanie dawki nie jest wymagane. |
| Rybawiryna | Nie badano. Istotne klinicznie interakcje nie są spodziewane. | Dostosowanie dawki nie jest wymagane. |
| **LEKI PRZECIWDRGAWKOWE** | | |
| Karbamazepina<br>Oksykarbazepina<br>Fenobarbital<br>Fenytoina | Nie badano. Można spodziewać się znacznego zmniejszenia stężenia rylpiwiryny w osoczu.<br><br>(indukcja enzymów CYP3A) | Rylpiwiryna nie może być stosowana w skojarzeniu z tymi lekami przeciwdrgawkowymi, gdyż jednoczesne podawanie może skutkować utratą działania terapeutycznego rylpiwiryny (patrz punkt 4.3). |
| **AZOLOWE LEKI PRZECIWGRZYBICZE** | | |
| Ketokonazol * #<br>400 mg raz na dobę | ketokonazol AUC ↓ 24%<br>ketokonazol $C_{min}$ ↓ 66%<br>ketokonazol $C_{max}$ ↔<br><br>(indukcja CYP3A z powodu dużej dawki rylpiwiryny w badaniu)<br><br>rylpiwiryna AUC ↑ 49%<br>rylpiwiryna $C_{min}$ ↑ 76%<br>rylpiwiryna $C_{max}$ ↑ 30%<br><br>(hamowanie enzymów CYP3A) | Dostosowanie dawki nie jest wymagane. |
| Flukonazol<br>Itrakonazol<br>Pozakonazol<br>Worykonazol | Nie badano. Jednoczesne stosowanie produktu REKAMBYS z azolowymi lekami przeciwgrzybiczymi może powodować zwiększenie stężenia rylpiwiryny w osoczu.<br><br>(hamowanie enzymów CYP3A) | Dostosowanie dawki nie jest wymagane. |
| **LEKI PRZECIWMYKOBAKTERYJNE** | | |
| Ryfabutyna *#<br>300 mg raz na dobę † | ryfabutyna AUC ↔<br>ryfabutyna $C_{min}$ ↔<br>ryfabutyna $C_{max}$ ↔<br>25-*O*-deacetylo-ryfabutyna AUC ↔<br>25-*O*-deacetylo-ryfabutyna $C_{min}$ ↔<br>25-*O*-deacetylo-ryfabutyna $C_{max}$ ↔ | Rylpiwiryna nie może być stosowana w skojarzeniu z ryfabutyną, ponieważ nie określono szczegółowych zaleceń dotyczących dawkowania. Jednoczesne podawanie może spowodować utratę działania terapeutycznego rylpiwiryny (patrz punkt 4.3). |
| 300 mg raz na dobę (+ 25 mg raz na dobę rylpiwiryny) | rylpiwiryna AUC↓ 42%<br>rylpiwiryna $C_{min}$ ↓ 48%<br>rylpiwiryna $C_{max}$ ↓ 31% | |

| | | |
|---|---|---|
| 300 mg raz na dobę<br>(+ 50 mg raz na dobę rylpiwiryny) | rylpiwiryna AUC ↑ 16% *<br>rylpiwiryna $C_{min}$ ↔ *<br>rylpiwiryna $C_{max}$ ↑ 43% *<br><br>* w porównaniu z 25 mg samej rylpiwiryny raz na dobę<br><br>(indukcja enzymów CYP3A) | |
| Ryfampicyna *#<br>600 mg raz na dobę | ryfampicyna AUC ↔<br>ryfampicyna $C_{min}$ NA<br>ryfampicyna $C_{max}$ ↔<br>25-deacetylo-ryfampicyna AUC ↓ 9%<br>25-deacetylo-ryfampicyna $C_{min}$ NA<br>25-deacetylo-ryfampicyna $C_{max}$ ↔<br>rylpiwiryna AUC ↓ 80%<br>rylpiwiryna $C_{min}$ ↓ 89%<br>rylpiwiryna $C_{max}$ ↓ 69%<br><br>(indukcja enzymów CYP3A) | Rylpiwiryna nie może być stosowana w skojarzeniu z ryfampicyną, gdyż jednoczesne podawanie może skutkować utratą działania terapeutycznego rylpiwiryny (patrz punkt 4.3). |
| Ryfapentyna | Nie badano. Można spodziewać się znacznego zmniejszenia stężenia rylpiwiryny w osoczu.<br><br>(indukcja enzymów CYP3A) | Rylpiwiryna nie może być stosowana w skojarzeniu z ryfapentyną, gdyż jednoczesne podawanie może skutkować utratą działania terapeutycznego rylpiwiryny (patrz punkt 4.3). |
| **ANTYBIOTYKI MAKROLIDOWE** | | |
| Klarytromycyna<br>Erytromycyna | Nie badano. Można spodziewać się zwiększonej ekspozycji na rylpiwirynę.<br><br>(hamowanie enzymów CYP3A) | Jeśli to możliwe, należy rozważyć leki alternatywne, takie jak azytromycyna. |
| **GLIKOKORTYKOIDY LUB KORTYKOSTEROIDY** | | |
| Deksametazon (podawany ogólnoustrojowo, z wyjątkiem pojedynczej dawki) | Nie badano. Można spodziewać się, zależnego od dawki, zmniejszenia stężenia rylpiwiryny w osoczu.<br><br>(indukcja enzymów CYP3A) | Rylpiwiryna nie powinna być stosowana w skojarzeniu z deksametazonem podawanym ogólnoustrojowo (za wyjątkiem pojedynczej dawki), gdyż jednoczesne podawanie może skutkować utratą działania terapeutycznego rylpiwiryny (patrz punkt 4.3). Należy rozważyć alternatywne leki, szczególnie przy długoterminowym stosowaniu. |
| **NARKOTYCZNE LEKI PRZECIWBÓLOWE** | | |
| Metadon *<br>60 - 100 mg jeden raz na dobę, dawki zindywidualizowane | R(-) metadon AUC ↓ 16%<br>R(-) metadon $C_{min}$ ↓ 22%<br>R(-) metadon $C_{max}$ ↓ 14%<br>rylpiwiryna AUC ↔ *<br>rylpiwiryna $C_{min}$ ↔ *<br>rylpiwiryna $C_{max}$ ↔ *<br>* na podstawie kontroli historycznych | Nie jest wymagane dostosowanie dawki w przypadku rozpoczynania jednoczesnego podawania metadonu z rylpiwiryną. Zaleca się jednak obserwację kliniczną, ponieważ u niektórych pacjentów może być konieczne dostosowanie leczenia podtrzymującego metadonem. |
| **LEKI PRZECIWARYTMICZNE** | | |
| Digoksyna* | digoksyna AUC ↔<br>digoksyna $C_{min}$ NA<br>digoksyna $C_{max}$ ↔ | Dostosowanie dawki nie jest wymagane. |

| | | |
|---|---|---|
| **LEKI PRZECIWCUKRZYCOWE** | | |
| Metformina* | metformina AUC ↔<br>metformina $C_{min}$ NA<br>metformina $C_{max}$ ↔ | Dostosowanie dawki nie jest wymagane. |
| **PRODUKTY ZIOŁOWE** | | |
| Dziurawiec zwyczajny<br>*(Hypericum perforatum)* | Nie badano. Można spodziewać się znacznego zmniejszenia stężenia rylpiwiryny w osoczu.<br><br>(indukcja enzymów CYP3A) | Rylpiwiryna nie może być stosowana w skojarzeniu z produktami zawierającymi dziurawiec zwyczajny, gdyż jednoczesne podawanie może skutkować utratą działania terapeutycznego rylpiwiryny (patrz punkt 4.3). |
| **LEKI PRZECIWBÓLOWE** | | |
| Paracetamol * #<br>pojedyncza dawka 500 mg | paracetamol AUC ↔<br>paracetamol $C_{min}$ NA<br>paracetamol $C_{max}$ ↔<br>AUC rylpiwiryny ↔<br>rylpiwiryna $C_{min}$ ↑ 26%<br>rylpiwiryna $C_{max}$ ↔ | Dostosowanie dawki nie jest wymagane. |
| **DOUSTNE LEKI ANTYKONCEPCYJNE** | | |
| Etynyloestradiol *<br>0,035 mg raz na dobę<br>Noretysteron *<br>1 mg raz na dobę | etynyloestradiol AUC ↔<br>etynyloestradiol $C_{min}$ ↔<br>etynyloestradiol $C_{max}$ ↑ 17%<br>noretysteron AUC ↔<br>noretysteron $C_{min}$ ↔<br>noretysteron $C_{max}$ ↔<br>rylpiwiryna AUC ↔ *<br>rylpiwiryna $C_{in}$ ↔ *<br>rylpiwiryna $C_{max}$ ↔ *<br>* na podstawie kontroli historycznych | Dostosowanie dawki nie jest wymagane. |
| **INHIBITORY REDUKTAZY HMG CO-A** | | |
| Atorwastatyna * #<br>40 mg raz na dobę | atorwastatyna AUC ↔<br>atorwastatyna $C_{min}$ ↓ 15%<br>atorwastatyna $C_{max}$ ↑ 35%<br>rylpiwiryna AUC ↔<br>rylpiwiryna $C_{min}$ ↔<br>rylpiwiryna $C_{max}$ ↓ 9% | Dostosowanie dawki nie jest wymagane. |
| **INHIBITORY FOSFODIESTERAZY TYPU 5 (PDE - 5)** | | |
| Syldenafil * #<br>Pojedyncza dawka 50 mg | syldenafil AUC ↔<br>syldenafil $C_{min}$ NA<br>syldenafil $C_{max}$ ↔<br>rylpiwiryna AUC ↔<br>rylpiwiryna $C_{min}$ ↔<br>rylpiwiryna $C_{max}$ ↔ | Dostosowanie dawki nie jest wymagane. |
| Wardenafil<br>Tadalafil | Nie badano. | Dostosowanie dawki nie jest wymagane. |

Ω % wzrostu/spadku na podstawie badań interakcji rylpiwiryny po podaniu doustnym

* Interakcja między rylpiwiryną, a produktem leczniczym została oceniona w badaniu klinicznym. Wszystkie inne przedstawione interakcje są szacunkowe.

# Badanie interakcji przeprowadzono przy dawce większej niż zalecana dawka rylpiwiryny dla oceny maksymalnego wpływu na jednocześnie podawany lek. Zalecane dawkowanie dotyczy zalecanej dawki rylpiwiryny wynoszącej 25 mg raz na dobę.

Produkty lecznicze wydłużające odstęp QT

Podawanie doustnej rylpiwiryny w zalecanej dawce 25 mg raz na dobę nie wiąże się z klinicznie istotnym wpływem na QTc. Stężenia rylpiwiryny w osoczu krwi po zastosowaniu rylpiwiryny w zalecanej dawce 600 mg co miesiąc lub 900 mg co 2 miesiące są porównywalne do tych osiąganych w przypadku doustnej rylpiwiryny w dawce 25 mg raz na dobę. W badaniu osób zdrowych wykazano, że większe od terapeutycznych dawki rylpiwiryny doustnej (75 mg raz na dobę i 300 mg raz na dobę) wydłużają odstęp QTc w EKG (patrz punkt 5.1). Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego

stosowania rylpiwiryny o znanym ryzyku wystąpienia zaburzeń rytmu typu *Torsade de Pointes* (patrz punkt 4.4).

## 4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Wpływ rylpiwiryny na ciążę u ludzi jest nieznany.

Umiarkowana ilość danych dotyczących podawania doustnej rylpiwiryny u kobiet w ciąży (w przedziale 300-1000 rozwiązanych ciąż) nie wskazuje na wywoływanie wad rozwojowych lub toksyczność dla płodu/noworodka.

Badanie przeprowadzone u 19 ciężarnych kobiet, leczonych doustnie rylpiwiryną w skojarzeniu ze schematem podstawowym podczas drugiego i trzeciego trymestru oraz po porodzie, wykazało mniejszą ekspozycję na doustną rylpiwirynę w czasie ciąży, dlatego też należy ściśle monitorować wiremię, jeśli w czasie ciąży stosuje się rylpiwirynę.

Badania na zwierzętach nie wskazują na toksyczność dla reprodukcji (patrz punkt 5.3).

Nie zaleca sie stosowania rylpiwiryny w czasie ciąży, chyba że spodziewane korzyści przewyższają potencjalne ryzyko.

Należy rozważyć zastosowanie alternatywnego schematu leczenia doustnego, zgodnie z aktualnymi wytycznymi. Po przerwaniu stosowania rylpiwiryny, może ona pozostawać w układzie krążenia do 4 lat u niektórych pacjentów (patrz punkt 4.4).

Karmienie piersią

Na podstawie danych dotyczących zwierząt przewiduje się, że rylpiwiryna będzie wydzielana do mleka ludzkiego, chociaż nie zostało to potwierdzone u ludzi. Rylpiwiryna może być obecna w mleku ludzkim do 4 lat u niektórych pacjentów po zaprzestaniu stosowania rylpiwiryny.

W celu uniknięcia przeniesienia wirusa HIV na niemowlę zaleca się, aby kobiety zakażone wirusem HIV nie karmiły niemowląt piersią.

Płodność

Nie są dostępne żadne dane dotyczące wpływu rylpiwiryny na płodność u ludzi. W badaniach na zwierzętach nie zaobserwowano klinicznie istotnego wpływu na płodność (patrz punkt 5.3).

## 4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

Należy poinformować pacjentów, że podczas leczenia rylpiwiryną może wystąpić zmęczenie, zawroty głowy i senność (patrz punkt 4 8).

## 4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były reakcje w miejscu wstrzyknięcia, bóle głowy i gorączka.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane związane ze stosowaniem rylpiwiryny i (lub) kabotegrawiru wymieniono w tabeli 7 wg klasyfikacji układów i narządów oraz częstości. Kategorie częstości występowania

określono następująco: bardzo często (≥1/10), często (≥1/100 do <1/10), niezbyt często (≥1/1000 do <1/100).

**Tabela 7: Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych[1]**

| Klasyfikacja układów i narządów | Kategoria częstości występowania | Działania niepożądane schematu rylpiwiryna + kabotegrawir |
|---|---|---|
| Zaburzenia krwi i układu chłonnego | często | zmniejszenie liczby białych krwinek[2], zmniejszenie stężenia hemoglobiny[2], zmniejszenie liczby płytek krwi[2] |
| Zaburzenia układu immunologicznego | niezbyt często | zespół reaktywacji immunologicznej[2] |
| Zaburzenia metabolizmu i odżywiania | bardzo często | zwiększenie stężenia cholesterolu całkowitego (na czczo)[2], zwiększenie stężenia cholesterolu LDL (na czczo)[2] |
| | często | zmniejszone łaknienie[2], zwiększenie stężenia trójglicerydów (na czczo)[2] |
| Zaburzenia psychiczne | często | depresja, lęk, nietypowe sny, bezsenność, zaburzenia snu[2], nastrój depresyjny[2] |
| Zaburzenia układu nerwowego | bardzo często | ból głowy |
| | często | zawroty głowy |
| | niezbyt często | senność, reakcje wazowagalne (w odpowiedzi na wstrzyknięcie) |
| Zaburzenia żołądka i jelit | bardzo często | zwiększenie aktywności amylazy trzustkowej[2] |
| | często | nudności, wymioty, ból brzucha[3], wzdęcia, biegunka, dyskomfort w jamie brzusznej[2], suchość w ustach[2], zwiększenie aktywności lipazy[2], |
| Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych | niezbyt często | hepatotoksyczność |
| Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej | często | wysypka[4] |
| Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej | często | ból mięśni |
| Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania | bardzo często | reakcje w miejscu wstrzyknięcia (ból i dyskomfort, guzek, stwardnienie), gorączka[5] |
| | często | reakcje w miejscu wstrzyknięcia (obrzęk, rumień, świąd, zasinienie, ucieplenie, krwiak), zmęczenie, osłabienie, złe samopoczucie |
| | niezbyt często | reakcje w miejscu wstrzyknięcia (zapalenie tkanki łącznej, ropień, niedoczulica, krwawienie, przebarwienia) |
| Badania diagnostyczne | często | zwiększenie masy ciała |
| | niezbyt często | zwiększenie aktywności aminotransferaz, zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi |

[1] Częstość zidentyfikowanych działań niepożądanych opiera się na wszystkich zgłoszonych zdarzeniach i nie ogranicza się do tych, które zostały uznane przez badacza za przynajmniej możliwe do powiązania.

[2] Dodatkowe działania niepożądane stwierdzone w innych badaniach z doustną rylpiwiryną.

[3] Ból brzucha obejmuje następujące zgrupowane preferowane terminy MedDRA: ból brzucha, ból górnej części brzucha.

[4] Wysypka obejmuje następujące zgrupowane preferowane terminy MedDRA: wysypka, wysypka rumieniowa, wysypka uogólniona, wysypka plamista, wysypka plamisto-grudkowa, wysypka odropodobna, wysypka grudkowa, wysypka świądowa.

[5] Gorączka obejmuje następujące zgrupowane preferowane terminy MedDRA: gorączka, uczucie gorąca, zwiększenie temperatury ciała. Większość zdarzeń związanych z gorączką zgłaszano w ciągu jednego tygodnia od wstrzyknięć.

Ogólny profil bezpieczeństwa w tygodniu 96. i tygodniu 124. w badaniu FLAIR był zgodny z profilem obserwowanym w tygodniu 48. i nie stwierdzono żadnych nowych obserwacji dotyczących bezpieczeństwa. W fazie rozszerzonej badania FLAIR, rozpoczęcie podawania schematu rylpiwiryny z kabotegrawirem w postaci wstrzyknięcia bez doustnego leczenia wprowadzającego (rozpoczęcie bezpośrednio od wstrzyknięcia) nie wiązało się z żadnymi nowymi kwestiami dotyczącymi bezpieczeństwa, związanymi z pominięciem fazy doustnego leczenia wprowadzającego.

Opis wybranych działań niepożądanych

*Reakcje w miejscu wstrzyknięcia (Local Injection Site Reactions - ISR)*
Do 1% badanych przerwało leczenie wstrzyknięciami rylpiwiryny i kabotegrawiru z powodu ISR.

Reakcje w miejscu wstrzyknięcia były na ogół łagodne (stopień 1, 70%-75% badanych) lub umiarkowane (stopień 2, 27%-36% badanych). 3-4% badanych doświadczyło ciężkich (stopień 3) ISR. Mediana czasu trwania zdarzeń ISR wynosiła 3 dni. Odsetek osób zgłaszających ISR zmniejszał się wraz z upływem czasu.

*Zwiększenie masy ciała*
W punkcie czasowym 48 tygodni w badaniach fazy 3. FLAIR i ATLAS, u osób, które otrzymywały rylpiwirynę i kabotegrawir, mediana przyrostu masy ciała wyniosła 1,5 kg, a u osób kontynuujących dotychczasowy schemat antyretrowirusowy (CAR) mediana przyrostu masy ciała wyniosła 1,0 kg (analiza zbiorcza).

W indywidualnych badaniach FLAIR i ATLAS mediana przyrostu masy ciała w ramionach rylpiwiryny i kabotegrawiru wyniosła, odpowiednio, 1,3 kg i 1,8 kg, w porównaniu z 1,5 kg i 0,3 kg w ramionach CAR.

W punkcie czasowym 48 tygodni w badaniu ATLAS-2M mediana przyrostu masy ciała wynosiła 1,0 kg w obu ramionach dawkowania rylpiwiryny i kabotegrawiru co miesiąc i co 2 miesiące.

*Zmiany w badaniach laboratoryjnych*
W trakcie badań klinicznych u osób otrzymujących rylpiwirynę i kabotegrawir zaobserwowano podwyższone aktywności transaminaz (ALT/AST). Podwyższenia te były przede wszystkim związane z ostrym wirusowym zapaleniem wątroby. U kilku pacjentów leczonych doustnie rylpiwiryną i doustnie kabotegrawirem występowały zwiększone aktywności transaminaz, związane z podejrzeniem hepatotoksyczności leku; zmiany te były odwracalne po przerwaniu leczenia.

W przypadku leczenia rylpiwiryną i kabotegrawirem obserwowano niewielkie, nieprogresywne wzrosty stężenia bilirubiny całkowitej (bez żółtaczki klinicznej). Zmiany te nie są uznawane za klinicznie istotne, ponieważ prawdopodobnie odzwierciedlają konkurencję pomiędzy kabotegrawirem, a niesprzężoną bilirubiną o wspólny szlak klirensu (UGT1A1).

Podczas badań klinicznych rylpiwiryny i kabotegrawiru stwierdzano podwyższenie aktywności lipaz. Podwyższenie aktywności lipaz 3. i 4. stopnia wystąpiło z większą częstością przy stosowaniu rylpiwiryny i kabotegrawiru w porównaniu z CAR. Wzrosty te były na ogół bezobjawowe i nie prowadziły do zaprzestania stosowania rylpiwiryny i kabotegrawiru. W badaniu ATLAS-2M zgłoszono jeden przypadek zapalenia trzustki ze skutkiem śmiertelnym, ze zwiększeniem aktywności lipazy 4. stopnia i wystąpieniem czynników zakłócających (w tym zapalenia trzustki w wywiadzie), dla którego nie można było jednoznacznie określić związku przyczynowego ze schematem podawania.

Dzieci i młodzież

W oparciu o dane z analiz badania MOCHA (IMPAACT 2017) w 16. tygodniu (kohorta 1; n=25) i 24. tygodniu (kohorta 2; n=144), nie zidentyfikowano żadnych nowych zagrożeń dla bezpieczeństwa stosowania u młodzieży (w wieku co najmniej 12 lat i o masie ciała 35 kg lub większej) w porównaniu z profilem bezpieczeństwa ustalonym u dorosłych.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

### 4.9 Przedawkowanie

Doświadczenie dotyczące przedawkowania rylpiwiryny jest obecnie ograniczone. W razie przedawkowania należy zastosować ogólne leczenie podtrzymujące czynności życiowe i w razie potrzeby klinicznej, monitorowanie objawów czynności życiowych i EKG (odstęp QT). Ze względu na to, że rylpiwiryna w znacznym stopniu wiąże się z białkami osocza, nie jest prawdopodobne, aby zastosowanie dializoterapii mogło w sposób istotny wpłynąć na usunięcie substancji czynnej z organizmu.

## 5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

### 5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwwirusowe do stosowania ogólnego, NNRTI nienukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy, kod ATC: J05AG05.

Mechanizm działania

Rylpiwiryna jest diarylopirymidynowym NNRTI wirusa HIV-1. Działanie rylpiwiryny polega na niekompetycyjnym hamowaniu odwrotnej transkryptazy (RT) wirusa HIV-1. Rylpiwiryna nie hamuje polimeraz α, β i γ ludzkiego DNA komórkowego.

Działanie przeciwwirusowe *in vitro*

Rylpiwiryna wykazuje działanie przeciwwirusowe na laboratoryjne szczepy HIV-1 dzikiego typu w liniach komórkowych limfocytów T w przebiegu ostrego zakażenia, z medianą wartości średniego stężenia skutecznego $EC_{50}$ dla HIV-1/IIIB, wynoszącą 0,73 nM (0,27 ng/ml). Chociaż rylpiwiryna wykazuje *in vitro* ograniczone działanie na wirusy HIV-2, z wartościami $EC_{50}$ w zakresie od 2510 do 10 830 nM (920 do 3970 ng/ml), to nie zaleca się leczenia zakażeń HIV-2 rylpiwiryną ze względu na brak danych klinicznych.

Rylpiwiryna także wykazuje działanie przeciwwirusowe na dużą grupę wyodrębnionych szczepów HIV-1 grupy M (podtypy A, B, C, D, F, G, H), z wartościami $EC_{50}$ w zakresie od 0,07 do 1,01 nM (0,03 do 0,37 ng/ml) oraz na szczepy grupy O, z wartościami $EC_{50}$ w zakresie od 2,88 do 8,45 nM (1,06 do 3,10 ng/ml).

Oporność

Biorąc pod uwagę wszystkie dostępne dane *in vitro* i *in vivo* wygenerowane przy podawaniu doustnym rylpiwiryny u uprzednio nieleczonych pacjentów, na aktywność rylpiwiryny mogą wpływać następujące mutacje związane z opornością, jeśli występują one na początku: K101E, K101P, E138A, E138G, E138K, E138R, E138Q, V179L, Y181C, Y181I, Y181V, Y188L, H221Y, F227C, M230I, M230L oraz połączenie L100I i K103N.

*W hodowlach komórkowych*
W warunkach hodowli komórkowych dokonano selekcji szczepów opornych na rylpiwirynę, począwszy od dzikich typów wirusów HIV-1 różnego pochodzenia i różnych podtypów, aż po wirusy

HIV-1 oporne na NNRTI. Najczęściej stwierdzanymi mutacjami związanymi z opornością, które się ujawniały, były: L100I, K101E, V108I, E138K, V179F, Y181C, H221Y, F227C i M230I.

*Dorośli z supresją wirusologiczną*
Liczba osób, które spełniły kryteria potwierdzonego niepowodzenia wirusologicznego (CVF), była niewielka w połączonych badaniach fazy 3. ATLAS i FLAIR. Było 7 CVF na rylpiwirynę i kabotegrawir (7/591, 1,2%) oraz 7 CVF na aktualnym schemacie przeciwetrowirusowym (7/591, 1,2%) do 48. tygodnia. W grupie rylpiwiryny i kabotegrawiru w analizie zbiorczej, u 5/591 (0,8%) osób stwierdzono rozwój oporności: 5/591 (0,8%) i 4/591 (0,7%) z mutacjami związanymi z opornością na rylpiwirynę (K101E [n=1], E138A/E/K/T [n=1], E138A [n=1] lub E138K [n=2]) i (lub) kabotegrawir (G140R [n=1], Q148R [n=2] lub N155H [n=1]), odpowiednio.
4 CVF-y na kabotegrawir i rylpiwirynę w FLAIR miały HIV 1 podtyp A1 (n=3) lub AG (n=1). Jeden CVF w FLAIR nigdy nie otrzymał wstrzyknięcia. 3 CVF-y na kabotegrawir i rylpiwirynę w ATLAS miały HIV-1 podtyp A, A1 lub AG. W 2 z tych 3 CVF-ów, mutacje związane z opornością na rilpiwirynę obserwowane przy niepowodzeniu, były również obserwowane na początku badania w PBMC HIV-1 DNA.
W badaniu ATLAS-2M, 10 osób spełniło kryteria CVF w 48 tygodniu: 8/522 (1,5%) w ramieniu Q8W i 2/523 (0,4%) w ramieniu Q4W. W grupie Q8W 5/522 (1,0%) osób wykazywało rozwój oporności: 4/522 (0,8%) i 5/522 (1,0%) z mutacjami związanymi z opornością, odpowiednio, na rylpiwirynę (E138A [n=1], E138K [n=1], K101E [n=2] lub Y188L [n=1]) i (lub) kabotegrawir (Q148R [n=3] lub N155H [n=4]). W grupie Q4W, 2/523 (0,4%) osób wykazywało rozwój oporności: 1/523 (0,2%) i 2/523 (0,4%) miało mutacje związane z opornością, odpowiednio, na rylpiwirynę (K101E [n=1], M230L [n=1]) i (lub) kabotegrawir (E138K [n=1], Q148R [n=1] lub N155H [n=1]). Na początku badania w ramieniu Q8W, u 5 badanych stwierdzono mutacje związane z opornością na rylpiwirynę, a u 1 z nich stwierdzono mutację związaną z opornością na kabotegrawir. U żadnego z badanych w ramieniu Q4W nie stwierdzono mutacji związanej z opornością na rylpiwirynę lub kabotegrawir.
10 CVF-ów na kabotegrawir i rylpiwirynę w ATLAS-2M miało podtyp HIV-1 A (n=1), A1 (n=2), B (n=4), C (n=2) lub złożony (n=1).

Oporność krzyżowa

*Wirusy z ukierunkowaną mutacją związaną z opornością na NNRTI*
Rylpiwiryna wykazała działanie przeciwwirusowe na 64 (96%) spośród 67 rekombinowanych laboratoryjnie szczepów HIV-1 z jedną mutacją w pozycjach RT, związanych z opornością na NNRTI, w tym najczęściej znajdowanych K103N i Y181C. Pojedyncze mutacje związane z opornością, polegającą na utracie wrażliwości na rylpiwirynę, to: K101P, Y181I i Y181V. Substytucja K103N nie skutkowała sama w sobie zmniejszoną wrażliwością na rylpiwirynę, ale występowanie jednocześnie substytucji K103N i L100I powodowało siedmiokrotne zmniejszenie wrażliwości na rylpiwirynę.

*Rekombinowane wyodrębnione szczepy kliniczne*
Wrażliwość na rylpiwirynę (krotność zmiany ≤ biologiczna wartość odcięcia) utrzymywała się u 62% z 4786 rekombinowanych wyodrębnionych szczepów klinicznych HIV-1 opornych na efawirenz i (lub) newirapinę.

*Dorośli z supresją wirusologiczną*
W analizie z 48. tygodnia badań fazy 3. ATLAS i FLAIR 5/7 osób z CVF miało fenotypową oporność na rylpiwirynę podczas niepowodzenia wirusologicznego. U tych 5 pacjentów stwierdzono fenotypową oporność krzyżową na efawirenz (n = 4), etrawirynę (n = 3) i newirapinę (n = 4).

Wpływ na elektrokardiogram

Nie stwierdzono wpływu doustnie podawanej rylpiwiryny w zalecanej dawce 25 mg raz na dobę na odstęp QTcF w randomizowanym, skrzyżowanym badaniu z podawaniem placebo i aktywnej kontroli (moksyfloksacyna 400 mg raz na dobę) u 60 zdrowych dorosłych osób, u których wykonano 13 pomiarów w ciągu doby w stanie stacjonarnym. Stężenia rylpiwiryny w osoczu po wstrzyknięciu produktu leczniczego REKAMBYS są porównywalne ze stężeniami rylpiwiryny podawanej doustnie w dawce 25 mg raz na dobę. Stosowanie produktu leczniczego REKAMBYS w zalecanej dawce

600 mg co miesiąc lub 900 mg co 2 miesiące nie wiązało się z klinicznie istotnym wpływem na odstęp QTc.

Gdy badano stosowanie większych od terapeutycznych dawek, 75 mg raz na dobę i 300 mg raz na dobę, doustnie podawanej rylpiwiryny u zdrowych dorosłych osób, maksymalne dopasowane czasowo (95% górna granica przedziału ufności) różnice odstępu QTcF w porównaniu do placebo po korekcie dokonanej na początku, wynosiły, odpowiednio, 10,7 (15,3) i 23,3 (28,4) ms. Stężenie maksymalne $C_{max}$ w stanie stacjonarnym doustnie podawanej rylpiwiryny w dawkach 75 mg raz na dobę i 300 mg raz na dobę było, odpowiednio, około 4,4 razy i 11,6 razy większe od średniego $C_{max}$ w stanie stacjonarnym, obserwowanym przy zalecanej dawce 600 mg produktu REKAMBYS, podawanej raz na miesiąc. Podawanie rylpiwiryny doustnej w dawce 75 mg raz na dobę i 300 mg raz na dobę skutkowało średnim $C_{max}$ w stanie stacjonarnym, odpowiednio, około 4,1 razy i 10,7 razy większym niż średnia wartość $C_{max}$ obserwowana przy zalecanej dawce 900 mg produktu REKAMBYS, podawanej co 2 miesiące.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

*Dorośli*

Dawkowanie co 1 miesiąc

Skuteczność produktu REKAMBYS i kabotegrawiru we wstrzyknięciu została oceniona w dwóch randomizowanych, wieloośrodkowych, z aktywną kontrolą, z grupami równoległymi, otwartych, badaniach fazy 3., typu *non-inferiority* FLAIR (201584) i ATLAS (201585). Pierwotną analizę przeprowadzono po tym, jak wszyscy uczestnicy zakończyli wizytę w 48. tygodniu lub przedwcześnie zakończyli badanie.

Pacjenci z supresją wirusologiczną (stosujący wcześniej schemat z dolutegrawirem przez 20 tygodni)

W badaniu FLAIR 629 osób z zakażeniem HIV-1, nieleczonych przeciwretrowirusowo (ART), otrzymywało przez 20 tygodni schemat zawierający INI dolutegrawir (dolutegrawir/abakawir/lamiwudyna, albo dolutegrawir i 2 inne nukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy, jeśli osoby miały dodatni wynik HLA-B*5701). Osoby z supresją wirusologiczną (HIV-1 RNA <50 kopii na ml, n=566) były następnie randomizowane (1:1), aby otrzymywać rylpiwirynę i kabotegrawir lub pozostać w CAR. Osoby przydzielone losowo do otrzymywania schematu rylpiwiryna i kabotegrawir, rozpoczęły terapię od doustnego wprowadzenia kabotegrawiru (30 mg) w tabletkach i rylpiwiryny (25 mg) w tabletkach raz na dobę przez co najmniej 4 tygodnie, a następnie stosowały wstrzyknięcia kabotegrawiru (miesiąc 1: 600 mg, od miesiąca 2: 400 mg) i wstrzyknięcia rylpiwiryny (miesiąc 1: 900 mg, od miesiąca 2: 600 mg), co miesiąc, przez okres do 96 tygodni.

Pacjenci z supresją wirusologiczną (ustabilizowani na wcześniejszej ART przez co najmniej 6 miesięcy)

W badaniu ATLAS 616 osób z zakażeniem wirusem HIV-1, wcześniej stosujących ART, z supresją wirusologiczną (przez co najmniej 6 miesięcy) (HIV-1 RNA <50 kopii na ml), przydzielono losowo (1:1) do grupy otrzymującej rylpiwirynę i kabotegrawir, albo pozostały one w CAR. Osoby przydzielone losowo do otrzymywania schematu rylpiwiryna i kabotegrawir, rozpoczęły terapię od doustnego wprowadzenia kabotegrawiru (30 mg) w tabletkach i rylpiwiryny (25 mg) w tabletkach raz na dobę przez co najmniej 4 tygodnie, a następnie stosowały wstrzyknięcia kabotegrawiru (miesiąc 1: 600 mg, od miesiąca 2: 400 mg) i wstrzyknięcia rylpiwiryny (miesiąc 1: 900 mg, od miesiąca 2: 600 mg), co miesiąc, przez dodatkowe 44 tygodnie. W badaniu ATLAS 50%, 17% i 33% badanych otrzymywało, odpowiednio, NNRTI, PI lub INI, jako podstawową trzecią grupę leków przed randomizacją, i było podobnie w obu ramionach leczenia.

Zbiorcza analiza badań fazy 3.

Na początku badania w zbiorczej analizie, w ramieniu rylpiwiryna i kabotegrawir mediana wieku badanych wynosiła 38 lat, 27% stanowiły kobiety, 27% osób nie było rasy białej, 1% liczyło ≥65 lat, a 7% miało mniej niż 350 komórek CD4+ na $mm^3$; cechy te były podobne między ramionami terapeutycznymi.

Pierwszorzędowym punktem końcowym obu badań był odsetek osób z wiremią RNA HIV-1 ≥50 kopii/ml w 48. tygodniu (algorytm snapshot dla populacji ITT-E).

W zbiorczej analizie obu badań fazy 3. stwierdzono, że schemat rylpiwiryna i kabotegrawir były nie gorsze niż CAR pod względem odsetka osób z wiremią RNA HIV-1 ≥50 kopii/ml (odpowiednio, 1,9% i 1,7%) w 48. tygodniu. Skorygowana różnica w leczeniu pomiędzy schematem rylpiwiryna i kabotegrawir, a CAR (0,2; 95% CI: -1,4, 1,7), spełniała kryterium *non-inferiority* (górna granica 95% CI poniżej 4%) [Patrz tabela 8].

Pierwszorzędowy punkt końcowy i pozostałe wyniki w 48. tygodniu, w tym wyniki dla kluczowych parametrów wyjściowych, dla FLAIR, ATLAS, oraz dane zbiorcze przedstawiono w tabeli 8 i tabeli 9.

**Tabela 8: Wyniki wirusologiczne randomizowanych terapii z badań FLAIR i ATLAS w tygodniu 48. (analiza typu snapshot)**

| | **FLAIR** | | **ATLAS** | | **Dane zbiorcze** | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | **RPV+ CAB N = 283** | **CAR N = 283** | **RPV+ CAB N = 308** | **CAR N = 308** | **RPV+ CAB N = 591** | **CAR N = 591** |
| **RNA HIV-1 ≥50 kopii/ml†** | 6 (2,1) | 7 (2,5) | 5 (1,6) | 3 (1,0) | 11 (1,9) | 10 (1,7) |
| **Różnice pomiędzy terapiami % (95% CI)*** | -0,4 (-2,8, 2,1) | | 0,7 (-1,2, 2,5) | | 0,2 (-1,4, 1,7) | |
| **RNA HIV-1 <50 kopii/ml** | 265 (93,6) | 264 (93,3) | 285 (92,5) | 294 (95,5) | 550 (93,1) | 558 (94,4) |
| Różnice pomiędzy terapiami % (95% CI)* | 0,4 (-3,7, 4,5) | | -3,0 (-6,7, 0,7) | | -1,4 (-4,1, 1,4) | |
| **Brak danych wirusologicznych w oknie tygodnia 48.** | 12 (4,2) | 12 (4,2) | 18 (5,8) | 11 (3,6) | 30 (5,1) | 23 (3,9) |
| Powody | | | | | | |
| Przerwanie badania/stosowania leku badanego z powodu zdarzenia niepożądanego lub zgonu | 8 (2,8) | 2 (0,7) | 11 (3,6) | 5 (1,6) | 19 (3,2) | 7 (1,2) |
| Przerwanie badania/stosowania leku badanego z innych powodów | 4 (1,4) | 10 (3,5) | 7 (2,3) | 6 (1,9) | 11 (1,9) | 16 (2,7) |
| Brakujące dane w oknie czasowym, lecz utrzymanie w badaniu. | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

* Dostosowane do współczynników stratyfikacji wyjściowej.
† Obejmuje osoby, które zakończyły badanie z powodu braku skuteczności, bez supresji.
N = liczba badanych w każdej grupie leczenia, CI = przedział ufności, CAR = aktualny schemat przeciwretrowirusowy, RPV = rylpiwiryna, CAB = kabotegrawir.

**Tabela 9 Odsetek osób z wiremią RNA HIV-1 ≥50 kopii/ml w 48. tygodniu dla kluczowych parametrów wyjściowych (wyniki analizy snapshot)**

| Parametry wyjściowe | | Dane zbiorcze z badań FLAIR i ATLAS | |
|---|---|---|---|
| | | **RPV+CAB N = 591 n/N (%)** | **CAR N = 591 n/N (%)** |
| **Początkowa liczba komórek CD4+ / mm$^3$** | <350 | 0/42 | 2/54 (3,7) |
| | ≥350 do <500 | 5/120 (4,2) | 0/117 |
| | ≥500 | 6/429 (1,4) | 8/420 (1,9) |
| **Płeć** | Mężczyźni | 6/429 (1,4) | 9/423 (2,1) |
| | Kobiety | 5/162 (3,1) | 1/168 (0,6) |
| **Rasa** | Biała | 9/430 (2,1) | 7/408 (1,7) |
| | Czarna/afroamerykańska | 2/109 (1,8) | 3/133 (2,3) |
| | Azjatycka/inne | 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) |
| **Wiek (lata)** | <50 | 9/492 (1,8) | 8/466 (1,7) |
| | ≥50 | 2/99 (2,0) | 2/125 (1,6) |
| **Wyjściowa terapia przeciwretrowirusowa podczas randomizacji** | 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 = wskaźnik masy ciała, PI = inhibitor proteazy, INI = inhibitor integrazy, NNRTI = nie-nukleozydowy inhibitor odwrotnej transkryptazy, RPV = rylpiwiryna, CAB = kabotegrawir, CAR = aktualny schemat przeciwretrowirusowy.

W badaniach FLAIR i ATLAS, różnice pomiędzy terapiami w zależności od charakterystyki wyjściowej (liczba CD4+, płeć, wiek, rasa, BMI, wyjściowa trzecia grupa terapeutyczna) były porównywalne.

Dane z tygodnia 96. badania FLAIR

W badaniu FLAIR, po 96 tygodniach wyniki były zbieżne z wynikami po 48 tygodniach. Odsetek osób z wiremią RNA HIV-1 ≥50 kopii/ml stosujących rylpiwirynę i kabotegrawir (n=283) i CAR (n=283) wynosił, odpowiednio, 3,2% i 3,2% (skorygowana różnica w leczeniu pomiędzy rylpiwiryną z kabotegrawirem i CAR [0,0; 95% CI: -2,9, 2,9]). Odsetek osób z wiremią RNA HIV-1 <50 kopii/ml stosujących rylpiwirynę plus kabotegrawir i CAR wynosił, odpowiednio, 87% i 89% (skorygowana różnica w leczeniu pomiędzy rylpiwiryną i kabotegrawirem i CAR [-2,8; 95% CI: -8,2, 2,5]).

Dane z tygodnia 124. badania FLAIR – rozpoczęcie bezpośrednio od wstrzyknięcia vs. faza doustnego leczenia wprowadzającego

W badaniu FLAIR, ocenę bezpieczeństwa i skuteczności przeprowadzono w tygodniu 124., u pacjentów wybranych do zmiany w tygodniu 100. z terapii abakawirem/dolutegrawirem/lamiwudyną na leczenie rylpiwiryną z kabotegrawirem w fazie rozszerzonej, z lub bez fazy doustnego leczenia wprowadzającego, tworząc grupę doustnego leczenia wprowadzającego i grupę z rozpoczęciem bezpośrednio od wstrzyknięcia.

W tygodniu 124. odsetek uczestników z wiremią RNA HIV-1 w osoczu ≥50 kopii/ml wynosił 1/121 (0,8%) i 1/111 (0,9%), odpowiednio, w grupie z doustnym leczeniu wprowadzającym i w grupie z rozpoczęciem bezpośrednio od wstrzyknięcia. Wskaźniki supresji wirusologicznej (RNA HIV-1 <50 kopii/ml) były podobne zarówno w grupie z doustnym leczeniu wprowadzającym (113/121 [93,4%]), jak i w grupie z rozpoczęciem bezpośrednio od wstrzyknięcia (110/111 [99,1%]).

Dawkowanie co 2 miesiące

Pacjenci z supresją wirusologiczną (ustabilizowani na wcześniejszej ART przez co najmniej 6 miesięcy)

Skuteczność i bezpieczeństwo rylpiwiryny we wstrzyknięciach podawanych co 2 miesiące oceniono w jednym randomizowanym, wieloośrodkowym, z grupami równoległymi, otwartym, typu *non-inferiority* badaniu fazy 3b., ATLAS-2M (207966). Analizę pierwotną przeprowadzono po odbyciu przez wszystkich badanych 48-tygodniowej wizyty lub po przedwczesnym przerwaniu badania.

W badaniu ATLAS-2M, 1045 osób z zakażeniem wirusem HIV-1, wcześniej stosujących ART, z supresją wirusologiczną przydzielono losowo (1:1) do grup otrzymujących rylpiwirynę plus kabotegrawir, podawanych co 2 miesiące lub co miesiąc. Osoby, które na początku nie otrzymywały kabotegrawiru + rylpiwiryny rozpoczęły terapię od doustnego leczenia złożonego z 1 tabletki rylpiwiryny (25 mg) i 1 tabletki kabotegrawiru (30 mg) raz na dobę przez co najmniej 4 tygodnie. Osoby losowo przydzielone by otrzymywać wstrzyknięcia rylpiwiryny co miesiąc (miesiąc 1.: 900 mg, od miesiąca 2.: 600 mg),) i wstrzyknięcia kabotegrawiru (miesiąc 1.: 600 mg, od miesiąca 2.: 400 mg) otrzymywały leczenie przez dodatkowe 44 tygodnie. Osoby losowo przydzielone by otrzymywać wstrzyknięcia rylpiwiryny co 2 miesiące (wstrzyknięcia 900 mg w miesiącach 1., 2., 4. I następnie co 2 miesiące) i wstrzyknięcia kabotegrawiru (wstrzyknięcia 600 mg w miesiącach 1., 2., 4. i następnie co 2 miesiące) otrzymywały leczenie przez dodatkowe 44 tygodnie. Przed randomizacją 63%, 13% i 24% badanych otrzymywało rylpiwirynę i kabotegrawir przez 0 tygodni, odpowiednio, od 1 do 24 tygodni i >24 tygodni.

Na początku badania, mediana wieku badanych wynosiła 42 lata, 27% stanowiły kobiety, 27% osób nie było rasy białej, 4% liczyło ≥65 lat, a 6% miało mniej niż 350 komórek CD4+ na $mm^3$; cechy te były podobne między ramionami terapeutycznymi.

Pierwszorzędowym punktem końcowym w badaniu ATLAS-2M był odsetek osób z wiremią RNA HIV-1 ≥50 kopii/ml w 48. tygodniu (algorytm snapshot dla populacji ITT-E).

W badaniu ATLAS-2M, schemat rylpiwiryna i kabotegrawir, podawany co 2 miesiące, był nie gorszy niż schemat kabotegrawir i rylpiwiryna podawany co miesiąc, pod względem odsetka osób z wiremią RNA HIV-1 ≥50 kopii/ml (odpowiednio, 1,7% i 1,0%) w tygodniu 48. Skorygowana różnica w leczeniu pomiędzy schematem rylpiwiryna i kabotegrawir, podawanym co 2 miesiące i podawanym co miesiąc (0,8; 95% CI: -0,6; 2,2), spełniała kryterium *non-inferiority* (górna granica 95% CI poniżej 4%).

**Tabela 10 Wyniki wirusologiczne randomizowanych terapii z badania ATLAS-2M w tygodniu 48. (analiza typu snapshot)**

| | **Dawkowanie co 2 miesiące (Q8W)** | **Dawkowanie co 1 miesiąc (Q4W)** |
|---|---|---|
| | **N = 522 (%)** | **N = 523 (%)** |
| **RNA HIV-1 ≥50 kopii/ml**† | 9 (1,7) | 5 (1,0) |
| **Różnice pomiędzy terapiami % (95% CI)*** | 0,8 (-0,6, 2,2) | |
| **RNA HIV-1 <50 kopii/ml** | 492 (94,3) | 489 (93,5) |
| Różnice pomiędzy terapiami % (95% CI)* | 0,8 (-2,1; 3,7) | |
| Brak danych wirusologicznych w oknie tygodnia 48. | 21 (4,0) | 29 (5,5) |
| Powody | | |
| Przerwanie badania z powodu zdarzenia niepożądanego lub zgonu | 9 (1,7) | 13 (2,5) |
| Przerwanie badania z innych powodów | 12 (2,3) | 16 (3,1) |

| | | |
|---|---|---|
| Brakujące dane w oknie czasowym, lecz utrzymanie w badaniu | 0 | 0 |

* Dostosowane do współczynników stratyfikacji wyjściowej.
† Obejmuje osoby, które zakończyły badanie z powodu braku skuteczności, bez supresji.
N = liczba badanych w każdej grupie leczenia, CI = przedział ufności, CAR = aktualny schemat przeciwretrowirusowy

**Tabela 11 Odsetek osób z wiremią RNA HIV-1 ≥50 kopii/ml w 48. tygodniu dla kluczowych parametrów wyjściowych w badaniu ATLAS-2M (wyniki analizy snapshot)**

| **Parametry wyjściowe** | | **Liczba osób z RNA HIV-1 ≥50 kopii/ml/ wszyscy badani (%)** | |
|---|---|---|---|
| | | **Dawkowanie co 2 miesiące (Q8W)** | **Dawkowanie co 1 miesiąc (Q4W)** |
| **Początkowa liczba komórek CD4+ / $mm^3$** | <350 | 1/ 35 (2,9) | 1/27 (3,7) |
| | 350 do <500 | 1/ 96 (1,0) | 0/89 |
| | ≥500 | 7/391 (1,8) | 4/407 (1,0) |
| **Płeć** | Mężczyźni | 4/385 (1,0) | 5/380 (1,3) |
| | Kobiety | 5/137 (3,5) | 0/143 |
| **Rasa** | Biała | 5/370 (1,4) | 5/393 (1,3) |
| **BMI** | Nie-biała | 4/152 (2,6) | 0/130 |
| | Czarna/afroamerykańska | 4/101 (4,0) | 0/ 90 |
| | Nie-czarna/afroamerykańska | 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) |
| **Wiek (lata)** | <35 | 4/137 (2,9) | 1/145 (0,7) |
| | 35 do <50 | 3/242 (1,2) | 2/239 (0,8) |
| | ≥50 | 2/143 (1,4) | 2/139 (1,4) |
| **Wcześniejsza ekspozycja CAB/RPV** | Brak | 5/327 (1,5) | 5/327 (1,5) |
| | 1-24 tygodni | 3/69 (4,3) | 0/68 |
| | >24 tygodni | 1/126 (0,8) | 0/128 |

BMI = wskaźnik masy ciała, CAB = kabotegrawir, RPV = rylpiwiryna,

W badaniu ATLAS-2M, różnice pomiędzy terapiami w zależności od charakterystyki wyjściowej (liczba CD4+, płeć, rasa, BMI, wiek i wcześniejsza ekspozycja na kabotegrawir + rylpiwirynę) nie były istotne klinicznie.

Wyniki skuteczności w tygodniu 96. są zgodne z wynikami pierwszorzędowego punktu końcowego w tygodniu 48. Rylpiwiryna z kabotegrawirem podawana we wstrzyknięciach co 2 miesiące, jest nie mniej skuteczna niż rylpiwiryna i kabotegrawir podawane co miesiąc. Odsetek uczestników, u których miano RNA HIV-1 w osoczu wynosiło ≥50 kopii/ml w tygodniu 96. w przypadku rylpiwiryny i kabotegrawiru podawanych co 2 miesiące (n=522) i rylpiwiryny i kabotegrawiru podawanych co miesiąc (n=523), wynosił, odpowiednio, 2,1% i 1,1% (skorygowana różnica pomiedzy leczeniem rylpiwiryną i kabotegrawirem podawanymi co 2 miesiące i co miesiąc [1,0; 95% CI: -0,6, 2,5]). Odsetek uczestników, u których miano RNA HIV-1 w osoczu wynosiło <50 kopii/ml w tygodniu 96. w przypadku rylpiwiryny z kabotegrawirem podawanej co 2 miesiące oraz rylpiwiryny podawanej z kabotegrawirem co miesiąc wynosił odpowiednio, 91% i 90,2% (skorygowana różnica pomiedzy leczeniem rylpiwiryną z kabotegrawirem podawaną co 2 miesiące i podawaną co miesiąc [0,8; 95% CI: -2,8, 4,3]).

Wyniki skuteczności w tygodniu 152. są zgodne z wynikami pierwszorzędowego punktu końcowego w tygodniu 48. i w tygodniu 96. Rylpiwiryna razem z kabotegrawirem we wstrzyknięciach, podawana co 2 miesiące, jest nie mniej skuteczna niż rylpiwiryna i kabotegrawir podawane co miesiąc.
W analizie ITT odsetek uczestników, u których miano RNA HIV-1 w osoczu wynosiło ≥50 kopii/ml w tygodniu 152. w przypadku rylpiwiryny i kabotegrawiru podawanymi co 2 miesiące (n=522) oraz rylpiwiryny i kabotegrawiru podawanymi co miesiąc (n=523) wynosił, odpowiednio, 2,7% i 1,0% (skorygowana różnica pomiedzy leczeniem rylpiwiryną i kabotegrawirem podawanymi co 2 miesiące,

a podawanymi co miesiąc [1,7; 95% CI: 0,1, 3,3]). W analizie ITT odsetek uczestników, u których miano RNA HIV-1 w osoczu wynosiło <50 kopii/ml w tygodniu 152. w przypadku rylpiwiryny i kabotegrawiru podawanymi co 2 miesiące oraz rylpiwiryny i kabotegrawiru podawanymi co miesiąc wynosił, odpowiednio, 87% i 86% (skorygowana różnica pomiedzy leczeniem rylpiwiryną i kabotegrawirem podawanymi co 2 miesiące, a podawanymi co miesiąc [1,5; 95% CI: -2,6, 5,6]).

*Analizy Post-hoc*
Wieloczynnikowa zbiorcza analiza badań fazy 3. (ATLAS do 96 tygodni, FLAIR do 124 tygodni, ATLAS-2M do 152 tygodni), umożliwiła ocenę wpływu różnych czynników na ryzyko wystąpienia CVF. W analizie czynników wyjściowych (ang. *baseline factors analysis*, BFA) zbadano wyjściową charakterystykę wirusologiczną i charakterystykę uczestników oraz schemat dawkowania; a analiza wielowariantowa (MVA) obejmowała czynniki wyjściowe i uwzględniała przewidywane stężenia leku w osoczu od wartości wyjściowych w przypadku CVF, stosując modelowanie regresji z procedurą selekcji. Po 4291 osobolatach, nieskorygowana częstość występowania CVF wynosiła 0,54 na 100 osobolat; zgłoszono 23 CVF (1,4% z 1651 osób w tych badaniach).

W analizie BFA wykazano, że mutacje związane z opornością na rylpiwirynę (współczynnik częstości występowania IRR=21,65, p<0,0001), podtyp HIV-1 A6/A1 (IRR=12,87, p<0,0001) i indeks masy ciała IRR=1,09 na 1 jednostkę wzrostu, p=0,04; IRR=3,97 dla ≥30 kg/m$^2$, p=0,01) były związane z występowaniem CVF. Inne zmienne w tym dawkowanie Q4W lub Q8W, płeć żeńska lub mutacje CAB/INI związane z opornością, nie miały istotnego związku z CVF. Kombinacja co najmniej 2 z poniższych kluczowych czynników wyjściowych wiązała się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia CVF: mutacje związane z opornością na rylpiwirynę, podtyp HIV-1 A6/A1 lub BMI ≥30 kg/m$^2$ (tabela 12).

**Tabela 12 Wyniki wirusologiczne wg obecności kluczowych czynników wyjściowych: mutacji związanych z opornością na rylpiwirynę, podtypu HIV-1 A6/A1[1] i BMI ≥30 kg/m$^2$**

| Czynniki wyjściowe (liczba) | Powodzenie wirusologiczne[2] | Potwierdzone niepowodzenie wirusologiczne (%)[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] |
| **RAZEM**<br>(95% Przedział ufności) | 1231/1431 (86/0)<br>(84,1%; 87,8%) | 23/1431 (1,6)[6]<br>(1,0%; 2,4%) |

1 Klasyfikacja podtypu HIV-1 A1 lub A6 na podstawie *Los Alamos National Library* panel z bazy danych sekwencji HIV (czerwiec 2020)

2 BNa podstawie algorytmu FDA Snapshot RNA <50 kopii/ml w tygodniu 48. w badaniu ATLAS, w tygodniu 124. w badaniu FLAIR, w tygodniu 152. w badaniu ATLAS-2M.

3 Definiowane jako 2 kolejne pomiary HIV RNA ≥200 kopii/ml.

4 Dodatnia wartość predykcyjna (PPV) <1%; Ujemna wartość predykcyjna (NPV) 98,5%; czułość 34,8%; selektywność 71,9%

5 PPV 19,3%; NPV 99,1%; czułość 47,8%; selektywność 96,7%

6 Zbiór danych do analizy ze wszystkimi nie pominiętymi zmiennymi dla czynników wyjściowych (z całkowitej liczby 1651 osób).

U pacjentów z co najmniej dwoma z tych czynników ryzyka odsetek badanych, u których wystąpiło CVF był większy niż obserwowany u pacjentów bez czynnika ryzyka lub z jednym czynnikiem ryzyka, przy czym CVF zidentyfikowano u 6/24 pacjentów [25,0%, 95% CI (9,8%, 46,7%)] leczonych zgodnie ze schematem dawkowania co 2 miesiące oraz u 5/33 pacjentów [15,2%, 95% CI (5,1%, 31,9%)] leczonych zgodnie ze schematem dawkowania co miesiąc.

*Pomostowanie doustne z innymi ART (*antiretroviral therapy = terapia przeciwretrowirusowa*)*
Do retrospektywnej analizy połączonych danych z 3 badań klinicznych (FLAIR, ATLAS-2M i LATTE-2/badanie 200056) włączono 29 uczestników, którzy otrzymywali doustne pomostowanie przez medianę czasu trwania 59 dni (25. i 75. percentyl 53-135) z ART inną niż rylpiwiryna razem z kabotegrawirem (alternatywne doustne pomostowanie) podczas leczenia rylpiwiryną

i kabotegrawirem długo działającym (LA) we wstrzyknięciach domięśniowych (im.). Mediana wieku uczestników wynosiła 32 lata, 14% stanowiły kobiety, 31% było rasy innej niż biała, 97% otrzymywało schemat oparty na INI w ramach alternatywnego doustnego pomostowania, 41% otrzymywało NNRTI w ramach alternatywnego doustnego pomostowania (w tym rylpiwirynę w 11/12 przypadków), a 62% otrzymywało NRTI. Trzech uczestników wycofało się w trakcie doustnego pomostowania lub krótko po nim z powodów niezwiązanych z bezpieczeństwem. Większość (≥96%) uczestników utrzymała supresję wirusologiczną (miano RNA HIV-1 w osoczu <50 kopii/ml). Podczas pomostowania z alternatywnym pomostowaniem doustnym oraz w okresie po alternatywnym pomostowaniu doustnym (do 2 wstrzyknięć rylpiwiryny z kabotegrawirem po pomostowaniu doustnym) nie zaobserwowano przypadków CVF (potwierdzone miano RNA HIV-1 ≥200 kopii/ml).

Dzieci i młodzież

Bezpieczeństwo, akceptowalność, tolerancja i farmakokinetyka rilpiwiryny i kabotegrawiru były oceniane w trwającym wieloośrodkowym, otwartym, nieporównawczym badaniu fazy 1/2 MOCHA (IMPAACT 2017).

W kohorcie 2 tego badania 144 nastolatków z supresją wirusologiczną przerwało stosowanie schematu cART przed badaniem i otrzymywało jedną tabletkę 25 mg rilpiwiryny i jedną tabletkę 30 mg kabotegrawiru dziennie przez co najmniej 4 tygodnie, a następnie co 2 miesiące otrzymywali wstrzyknięcia domięśniowe rylpiwiryny (miesiące 1. i 2.: wstrzyknięcie 900 mg, a następnie wstrzyknięcie 900 mg co 2 miesiące) i wstrzyknięcia domięśniowe kabotegrawiru (miesiące 1. i 2.: wstrzyknięcie 600 mg, a następnie wstrzyknięcie 600 mg co 2 miesiące).

Na początku badania mediana wieku uczestników wynosiła 15,0 lat, mediana masy ciała 48,5 kg (zakres: 35,2, 100,9), mediana BMI 19,5 kg/m$^2$ (zakres: 16,0, 34,3), 51,4% stanowiły kobiety, 98,6% osoby rasy innej niż biała, a 4 uczestników miało liczbę komórek CD4+ mniejszą niż 350 w mm$^3$.

Aktywność przeciwwirusową oceniano jako cel drugorzędowy, przy czym 139 ze 144 uczestników (96,5% [algorytm migawkowy]) pozostawało w supresji wirusologicznej (wartość HIV-1 RNA w osoczu <50 kopii/ml) w 24. tygodniu.

Europejska Agencja Leków (EMA) odroczyła obowiązek dołączania wyników badań rylpiwiryny w jednej lub kilku podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu zakażenia ludzkim wirusem niedoboru odporności HIV-1 (patrz punkt 4.2 w celu uzyskania informacji dotyczących stosowania u dzieci i młodzieży).

## 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Populacyjne właściwości farmakokinetyczne rylpiwiryny oceniono u zdrowych dorosłych osób z zakażeniem HIV-1.

**Tabela 13 Parametry farmakokinetyczne rylpiwiryny po doustnym podawaniu raz na dobę oraz po rozpoczęciu i kontynuowaniu domięśniowych wstrzyknięć rylpiwiryny co miesiąc lub co dwa miesiące u osób dorosłych**

| Faza dawkowania | Schemat dawkowania | Średnia geometryczna (5.; 95. percentyl) | | |
|---|---|---|---|---|
| | | $AUC_{(0\text{-}tau)}$[b] (ng•h/ml) | $C_{max}$ (ng/ml) | $C_{tau}$[b] (ng/ml) |
| Faza wprowadzająca doustna[c] | 25 mg doustnie raz na dobę | 2083 (1125; 3748) | 116 (49; 244) | 79 (32; 177) |
| Pierwsze wstrzyknięcie[a,d] | 900 mg IM początkowa dawka | 44 842 (21 712; 87 575) | 144 (94; 221) | 42 (22; 79) |
| Wstrzyknięcia co miesiąc[a,e] | 600 mg IM co miesiąc | 68 324 (39 042; 118 111) | 121 (68; 210) | 86 (50; 147) |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| Wstrzyknięcia co 2 miesiące[a,e] | 900 mg IM co 2 miesiące | 132 450 (76 638; 221 783) | 138 (81; 228) | 69 (38; 119) |

[a] Na podstawie indywidualnych oszacowań post-hoc z modelu farmakokinetycznego populacji rylpiwiryny IM (dane zbiorcze FLAIR, ATLAS i ATLAS-2M).

[b] tau to przedział czasowy dawkowania: 24 godziny w przypadku podawania doustnego; 1 lub 2 miesiące w przypadku wstrzyknięć IM co miesiąc lub co 2 miesiące.

[c] W przypadku doustnej rylpiwiryny, $C_{tau}$ odpowiada obserwowanym danym zbiorczym z badań FLAIR, ATLAS i ATLAS-2M, $AUC_{(0\text{-}tau)}$ i $C_{max}$ odpowiada danym farmakokinetycznym z badań fazy 3. rylpiwiryny podawanej doustnie.

[d] Przy podawaniu z doustnym leczeniem wprowadzającym $C_{max}$ pierwszego wstrzyknięcia odzwierciedla przede wszystkim dawkę doustną, ponieważ pierwsze wstrzyknięcie zostało podane w tym samym dniu co ostatnia dawka doustna. Po podaniu bez fazy wprowadzającej doustnej (bezpośrednie rozpoczęcie od wstrzyknięcia, n=110), obserwowana średnia geometryczna (5., 95. percentyl) $C_{max}$ rylpiwiryny (1 tydzień po wstrzyknięciu początkowym) wynosiła 68,0 ng/ml (28; 220), a $C_{tau}$ - 49 ng/ml (18; 138).

[e] Dane z 48. tygodnia.

Wchłanianie

Wstrzyknięcie rylpiwiryny o przedłużonym uwalnianiu wykazuje kinetykę o ograniczonym współczynniku wchłaniania (tj. farmakokinetykę typu flip-flop), wynikającą z powolnego wchłaniania z mięśnia pośladkowego do krążenia ogólnoustrojowego, co skutkuje utrzymującym się stężeniem rylpiwiryny w osoczu.

Po podaniu pojedynczej dawki domięśniowej, stężenia rylpiwiryny w osoczu są wykrywalne w pierwszej dobie i stopniowo wzrastają, osiągając maksymalne stężenie w osoczu po medianie 3-4 dni. Rylpiwirynę wykrywano w osoczu do 52 tygodni lub dłużej po podaniu pojedynczej dawki rylpiwiryny. Po 1 roku wstrzyknięć, podawanych co miesiąc lub co 2 miesiące, osiągane jest około 80% farmakokinetycznej ekspozycji na rylpiwirynę w stanie stacjonarnym.

Ekspozycja na rylpiwirynę wzrasta proporcjonalnie lub nieco mniej niż proporcjonalnie do dawki po jednorazowym i wielokrotnym wstrzyknięciu IM dawek w zakresie od 300 do 1200 mg.

Dystrybucja

Rylpiwiryna w około 99,7% wiąże się *in vitro* z białkami osocza, głównie z albuminami. Na podstawie analizy farmakokinetyki populacyjnej, typowa pozorna objętość kompartmentu centralnego (Vc/F) dla rylpiwiryny po podaniu IM została oszacowana na 132 l co odzwierciedla umiarkowane rozmieszczenie w tkankach obwodowych.

Rylpiwiryna jest obecna w płynie mózgowo-rdzeniowym. U osób zakażonych HIV-1, otrzymujących schemat rylpiwiryna i kabotegrawir we wstrzyknięciach, mediana stosunku stężenia rylpiwiryny w płynie mózgowo-rdzeniowym do osocza (n=16) wynosiła 1,07 do 1,32% (zakres: niemożliwy do określenia do 1,69%). Zgodnie z terapeutycznym stężeniem rylpiwiryny w płynie mózgowo-rdzeniowym, miano RNA HIV-1 (n=16) wynosiło <50 kopii/ml u 100% i <2 kopii/ml u 15/16 (94%) badanych. W tym samym czasie stężenie RNA HIV-1 w osoczu (n=18) wynosiło <50 kopii/ml w 100% i <2 kopii/ml u 12/18 (66,7%) badanych.

Metabolizm

Badania *in vitro* wskazują, że rylpiwiryna jest metabolizowana głównie w procesie oksydacji z udziałem cytochromu P450 (CYP) 3A.

Wydalanie

Średni okres półtrwania rylpiwiryny po podaniu rylpiwiryny jest ograniczony szybkością wchłaniania i ocenia się go na 13-28 tygodni.

Klirens pozorny rylpiwiryny z osocza (CL/F) został oszacowany na 5,08 l/h.

Po podaniu pojedynczej dawki doustnej rylpiwiryny, znakowanej $^{14}C$, średnio 85% i 6,1% promieniotwórczości udało się odzyskać, odpowiednio, w kale i moczu. W kale niezmieniona rylpiwiryna stanowiła średnio 25% podanej dawki. Jedynie śladowe ilości niezmienionej rylpiwiryny (<1% dawki) zostały wykryte w moczu.

Szczególne grupy pacjentów

*Płeć*
Nie stwierdzono istotnych klinicznie różnic właściwości farmakokinetycznych rylpiwiryny po podaniu domięśniowym u mężczyzn i kobiet.

*Rasa*
Nie stwierdzono istotnego klinicznie wpływu rasy na ekspozycję na rylpiwirynę po podaniu domięśniowym.

*BMI*
Nie stwierdzono istotnego klinicznie wpływu BMI na ekspozycję na rylpiwirynę po podaniu domięśniowym.

*Pacjenci w podeszłym wieku*
Nie stwierdzono istotnego klinicznie wpływu wieku na ekspozycję na rylpiwirynę po podaniu domięśniowym. Dane farmakokinetyczne rylpiwiryny u osób w wieku > 65 lat są ograniczone.

*Zaburzenia czynności nerek*
Nie badano właściwości farmakokinetycznych rylpiwiryny u pacjentów z niewydolnością nerek. Wydalanie rylpiwiryny przez nerki jest nieistotne. Nie ma konieczności modyfikacji dawkowania u pacjentów z lekkimi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek. U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek lub schyłkową niewydolnością nerek należy stosować rylpiwirynę z ostrożnością, gdyż stężenia w osoczu mogą zwiększyć się z powodu wtórnych do dysfunkcji nerek zmian wchłaniania, dystrybucji i (lub) metabolizmu leku. U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek lub schyłkową niewydolnością nerek rylpiwirynę można stosować w skojarzeniu z silnym inhibitorem CYP3A tylko wtedy, gdy korzyści przeważają nad ryzykiem. Ze względu na to, że rylpiwiryna w znacznym stopniu wiąże się z białkami osocza, nie jest prawdopodobne, aby zastosowanie hemodializy lub dializy otrzewnowej mogło w sposób istotny wpłynąć na usunięcie jej z organizmu (patrz punkt 4.2).

*Zaburzenia czynności wątroby*
Rylpiwiryna jest metabolizowana i eliminowana głównie przez wątrobę. W badaniu przeprowadzonym z zastosowaniem wielokrotnych dawek, porównującym ośmiu pacjentów z lekkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasa A w skali Child-Pugh), z dopasowaną ośmioosobową grupą kontrolną, i ośmiu pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa B w skali Child-Pugh), z dopasowaną ośmioosobową grupą kontrolną, stwierdzono, że całkowity wpływ rylpiwiryny na organizm jest większy o 47% u pacjentów z lekkimi zaburzeniami czynności wątroby i większy o 5% u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby. Jednakże, nie można wykluczyć, że całkowity wpływ na organizm czynnej farmakologicznie, niezwiązanej rylpiwiryny, będzie zwiększony u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby. U pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby nie ma konieczności modyfikacji dawki, lecz zalecane jest zachowanie ostrożności. Nie badano rylpiwiryny u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasa C w skali Child-Pugh). Dlatego nie zaleca się stosowania rylpiwiryny u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.2).

*Współistniejące wirusowe zapalenie wątroby typu B lub C*
Analiza właściwości farmakokinetycznych wykazała, że współistniejące wirusowe zapalenie wątroby typu B i (lub) C nie ma istotnego klinicznie wpływu na całkowity wpływ rylpiwiryny na organizm.

*Dzieci i młodzież*
Nie określono właściwości farmakokinetycznych rylpiwiryny u dzieci w wieku poniżej 12 lat i młodzieży o masie ciała poniżej 35 kg.

*Młodzież*
Populacyjne analizy farmakokinetyczne nie wykazały istotnych klinicznie różnic w ekspozycji między nastoletnimi uczestnikami (w wieku co najmniej 12 lat i o masie ciała co najmniej 35 kg) a dorosłymi uczestnikami zakażonymi i niezakażonymi HIV-1. W związku z tym nie jest konieczne dostosowanie dawki u młodzieży o masie ciała ≥35 kg.

**Tabela 14 Parametry farmakokinetyczne rylpiwiryny po doustnym podawaniu raz na dobę oraz po rozpoczęciu i kontynuowaniu domięśniowych wstrzyknięć rylpiwiryny co miesiąc lub co dwa miesiące u młodzieży (w wieku od 12 do mniej niż 18 lat i masie ciała ≥35 kg)**

| Populacja | Faza dawkowania | Schemat dawkowania | Średnia geometryczna (5.; 95. percentyl) | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | $AUC_{(0\text{-}tau)}$[b] (ng•h/ml) | $C_{max}$ (ng/ml) | $C_{tau}$[b] (ng/ml) |
| Młodzież | Faza wprowadzająca doustna[c] | 25 mg doustnie raz na dobę | 2,389 (1,259; 4,414) | 144 (81; 234) | 76 (28; 184) |
| | Pierwsze wstrzyknięcie[a,d] | 900 mg IM początkowa dawka | 35,259 (20,301; 63,047) | 135 (86; 211) | 37 (22; 59) |
| | Wstrzyknięcia co miesiąc[a,e] | 600 mg IM co miesiąc | 84,280 (49,444; 156,987) | 146 (85; 269) | 109 (65; 202) |
| | Wstrzyknięcia co 2 miesiące[a,f] | 900 mg IM co 2 miesiące | 110,686 (78,480; 151,744) | 108 (68; 164) | 62 (45; 88) |

[a] Na podstawie indywidualnych oszacowań post-hoc z modelu farmakokinetycznego populacji rylpiwiryny IM (MOCHA, IMPAACT 2017).

[b] tau to przedział czasowy dawkowania: 24 godziny w przypadku podawania doustnego; 1 lub 2 miesiące w przypadku wstrzyknięć IM co miesiąc lub co 2 miesiące.

[c] Wartości parametrów OLI PK reprezentują stan stacjonarny.

[d] Przy podawaniu z doustnym leczeniem wprowadzającym, $C_{max}$ pierwszego wstrzyknięcia odzwierciedla przede wszystkim dawkę doustną, ponieważ pierwsze wstrzyknięcie zostało podane w tym samym dniu co ostatnia dawka doustna. Jednak wartości $AUC_{tau}$ i $C_{tau}$ w 4. tygodniu odzwierciedlają pierwsze wstrzyknięcie.

[e] Wstrzyknięcie co miesiąc: 11. wstrzyknięcie RPV LA IM (40-44 tygodnie po wstrzyknięciu inicjującym).

[f] Wstrzyknięcie co 2 miesiące: 6. wstrzyknięcie RPV LA IM (36-44 tygodnie po wstrzyknięciu inicjującym).

## 5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Wszystkie badania przeprowadzano z zastosowaniem doustnie podawanej rylpiwiryny z wyjątkiem badań miejscowej tolerancji rylpiwiryny we wstrzyknięciach.

Toksyczność po podaniu wielokrotnym (przewlekła)

U gryzoni obserwowano szkodliwe działanie na wątrobę, związane z indukcją enzymów wątrobowych. U psów stwierdzano działania podobne do cholestazy.

Badania szkodliwego wpływu na reprodukcję

Badania na zwierzętach nie wykazały szkodliwego wpływu na zarodki, płody czy reprodukcję. Nie stwierdzono teratogenności rylpiwiryny u szczurów i królików. Po podaniu w dawkach niewywołujących dających się zaobserwować działań niepożądanych (NOAEL, ang. *No Observed Adverse Effects Levels*) całkowity wpływ na organizm obserwowany u zarodków i płodów szczurów i królików był, odpowiednio, ≥12 i ≥57 razy większy niż taki wpływ u ludzi po podaniu maksymalnej zalecanej dawki 25 mg raz na dobę u pacjentów z zakażeniem HIV-1 lub dawki 600 mg lub 900 mg rylpiwiryny we wstrzyknięciu domięśniowym zawiesiny o przedłużonym uwalnianiu.

Działanie rakotwórcze i mutagenne

Badania nad działaniem rakotwórczym rylpiwiryny przeprowadzono podając lek myszom i szczurom przez okres do 104 tygodni drogą doustną, przez zgłębnik. Dla najmniejszych ocenianych dawek w badaniach działania rakotwórczego, całkowity wpływ rylpiwiryny na organizm (określony na podstawie pola powierzchni pod krzywą AUC) był ≥17-krotnie (myszy) i ≥2-krotnie (szczury) większy niż całkowity wpływ stwierdzany u ludzi po zastosowaniu zalecanej dawki 25 mg raz na dobę u pacjentów z zakażeniem HIV-1 lub dawki 600 mg lub 900 mg rylpiwiryny we wstrzyknięciu domięśniowym zawiesiny o przedłużonym uwalnianiu. U szczurów nie stwierdzono występowania związanych z lekiem nowotworów. U myszy zaobserwowano nowotwory wątrobowokomórkowe u samców i samic. Zaobserwowane nowotwory wątrobowokomórkowe u myszy mogą być charakterystyczne dla gryzoni.

W przeprowadzonym *in vitro* teście Amesa z aktywacją metaboliczną lub bez, rylpiwiryna nie wywoływała mutacji powrotnych. Otrzymano również wynik negatywny w przeprowadzonym *in vitro* teście chłoniaka u myszy, wykrywającym działanie klastogenne. Rylpiwiryna nie indukowała uszkodzeń chromosomów w teście mikrojądrowym *in vivo* u myszy.

Miejscowa tolerancja rylpiwiryny

Po długotrwałym, powtarzającym się podawaniu rylpiwiryny im. u psów i świnek miniaturowych zaobserwowano niewielki, krótkotrwały (tj. 1-4 dni u świnek miniaturowych) rumień, a w miejscach iniekcji w czasie sekcji zwłok stwierdzono białe złogi, którym towarzyszył obrzęk i przebarwienie drenujących węzłów chłonnych. W badaniu mikroskopowym stwierdzono nacieki makrofagów i złogi eozynofilowe w miejscach iniekcji. W drenujących/regionalnych węzłach chłonnych zaobserwowano również odpowiedź makrofagów na infiltrację. Wyniki te zostały uznane za reakcję na deponowany materiał, a nie manifestację miejscowego podrażnienia.

## 6. DANE FARMACEUTYCZNE

### 6.1 Wykaz substancji pomocniczych

poloksamer 338
kwas cytrynowy jednowodny (E330)
glukoza jednowodna
sodu diwodorofosforan jednowodny
sodu wodorotlenek (E524) (w celu dostosowania pH i zapewnienia izotoniczności)
woda do wstrzykiwań

### 6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Ten produkt leczniczy nie może być mieszany z innymi produktami leczniczymi lub rozcieńczalnikami.

### 6.3 Okres ważności

3 lata

Stabilność chemiczna i fizyczna w użyciu została wykazana przez 6 godzin w temperaturze 25°C.

Po pobraniu zawiesiny do strzykawki, wstrzyknięcie powinno zostać wykonane jak najszybciej, ale może pozostawać w strzykawce przez okres do 2 godzin. Po przekroczeniu 2 godzin lek, strzykawkę i igłę należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

## 6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C - 8°C).
Nie zamrażać.

Przed podaniem fiolkę należy doprowadzić do temperatury pokojowej (nie wyższej niż 25°C). Fiolka może pozostać w opakowaniu w temperaturze pokojowej do 6 godzin; nie umieszczać ponownie w lodówce. Jeśli nie zostanie użyta w ciągu 6 godzin, fiolkę należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami (patrz punkt 6.3).

## 6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Fiolka ze szkła typu I.

Opakowanie 600 mg

Każde opakowanie zawiera jedną przezroczystą, szklaną fiolkę o pojemności 4 ml, z korkiem z elastomeru butylowego i aluminiową osłonką z plastikowym klipsem, 1 strzykawkę (podziałka 0,2 ml), 1 adapter fiolki i 1 igłę do wstrzykiwań (23 G, 1½ cala).

Opakowanie 900 mg

Każde opakowanie zawiera jedną przezroczystą, szklaną fiolkę o pojemności 4 ml, z korkiem z elastomeru butylowego i aluminiową osłonką z plastikowym klipsem, 1 strzykawkę (podziałka 0,2 ml), 1 adapter fiolki i 1 igłę do wstrzykiwań (23 G, 1½ cala).

## 6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

Pełna instrukcja stosowania i postępowania z produktem REKAMBYS znajduje się w ulotce dołączonej do opakowania (patrz instrukcja stosowania).

# 7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

# 8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

# 9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 17 grudnia 2020
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia:

## 10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków https://www.ema.europa.eu

**ANEKS II**

**A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**

**B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**

**C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**

**D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

## A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii
Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgia

## B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

## C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

## D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:
- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

- **Zobowiązania do wypełnienia po wprowadzeniu do obrotu**

Podmiot odpowiedzialny wykona, zgodnie z określonym harmonogramem, następujące czynności:

| Opis | Termin |
|---|---|
| MAH przeprowadzi prospektywne badanie kohortowe (badanie COMBINE-2) aby zebrać dane od pacjentów w celu oceny skuteczności klinicznej, przestrzegania zaleceń, stabilności terapii i zaprzestania stosowania kabotegrawiru i rylpiwiryny o przedłużonym działaniu. W ramach badania monitorowane będą również oporność i odpowiedź na kolejne schematy przeciwretrowirusowe u pacjentów, którzy zmienili schemat leczenia z kabotegrawiru i rylpiwiryny o przedłużonym działaniu na inny schemat. MAH będzie przedstawiał wyniki badań okresowych corocznie, a ostateczne wyniki badań do września 2026 roku. | Wrzesień 2026 |

| | |
|---|---|
| MAH przeprowadzi pięcioletnie badanie wykorzystania leków (DUS) w rutynowej praktyce klinicznej. To obserwacyjne badanie kohortowe będzie miało na celu lepsze poznanie populacji pacjentów otrzymujących schematy zawierające kabotegrawir we wstrzyknięciu długo działającym i (lub) rylpiwirynę we wstrzyknięciu długo działającym w rutynowej praktyce klinicznej. W badaniu oceniane będą schematy stosowania, przestrzeganie zaleceń i skuteczność kliniczna tych schematów po wprowadzeniu do obrotu oraz monitorowanie oporności wśród osób z niepowodzeniem wirusologicznym, dla których dostępne są dane dotyczące oporności. MAH będzie przedstawiał wyniki badań okresowych corocznie, a ostateczne wyniki DUS do września 2027 r. | Wrzesień 2027 |

**ANEKS III**

**OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA**

# A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**

**PUDEŁKO TEKTUROWE – 600 mg**

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

REKAMBYS 600 mg zawiesina do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu
rylpiwiryna

## 2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda fiolka zawiera 600 mg rylpiwiryny.

## 3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: poloksamer 338, kwas cytrynowy jednowodny, glukoza jednowodna, sodu diwodorofosforan jednowodny, sodu wodorotlenek w celu dostosowania pH i zapewnienia izotoniczności, woda do wstrzykiwań.

## 4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Zawiesina do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu
Zawartość:
1 fiolka
1 adapter do fiolki
1 strzykawka
1 igła do wstrzykiwań

2 ml

## 5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie domięśniowe.

Otwierać tutaj

## 6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

## 7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

## 8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

## 9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w temperaturze 2°C - 8°C. Nie zamrażać.

## 10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

## 11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

## 12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/20/1482/001

## 13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

## 14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

## 15. INSTRUKCJA UŻYCIA

## 16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

## 17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

## 18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH NA KARCIE (W PUDEŁKU TEKTUROWYM) – 600 mg**

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

REKAMBYS 600 mg zawiesina do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu
rylpiwiryna

## 2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

## 3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

## 4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

2 ml

## 5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie domięśniowe.

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed przygotowaniem produktu REKAMBYS.

## 6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

## 7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

## 8. TERMIN WAŻNOŚCI

## 9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

## 10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

## 11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

## 12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/20/1482/001

**13. NUMER SERII**

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

**17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**

**18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH**

**FIOLKA – 600 mg**

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

REKAMBYS 600 mg zawiesina do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu
rylpiwiryna
*im.*

## 2. SPOSÓB PODAWANIA

## 3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

## 4. NUMER SERII

Lot

## 5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY JEDNOSTEK

2 ml

## 6. INNE

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**

**PUDEŁKO TEKTUROWE – 900 mg**

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

REKAMBYS 900 mg zawiesina do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu
rylpiwiryna

## 2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda fiolka zawiera 900 mg rylpiwiryny.

## 3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: poloksamer 338, kwas cytrynowy jednowodny, glukoza jednowodna, sodu diwodorofosforan jednowodny, sodu wodorotlenek w celu dostosowania pH i zapewnienia izotoniczności, woda do wstrzykiwań.

## 4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Zawiesina do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu
Zawartość:
1 fiolka
1 adapter do fiolki
1 strzykawka
1 igła do wstrzykiwań

3 ml

## 5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie domięśniowe.

Otwierać tutaj

## 6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

## 7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

## 8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

## 9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w temperaturze 2°C - 8°C. Nie zamrażać.

## 10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

## 11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

## 12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/20/1482/002

## 13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

## 14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

## 15. INSTRUKCJA UŻYCIA

## 16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

## 17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

## 18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH NA KARCIE (W PUDEŁKU TEKTUROWYM) – 900 mg**

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

REKAMBYS 900 mg zawiesina do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu
rylpiwiryna

## 2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

## 3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

## 4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

3 ml

## 5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie domięśniowe.

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed przygotowaniem produktu REKAMBYS

## 6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

## 7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

## 8. TERMIN WAŻNOŚCI

## 9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

## 10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

## 11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

## 12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/20/1482/002

**13. NUMER SERII**

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

**17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**

**18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH**

**FIOLKA – 900 mg**

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

REKAMBYS 900 mg zawiesina do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu
rylpiwiryna
*im.*

## 2. SPOSÓB PODAWANIA

## 3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

## 4. NUMER SERII

Lot

## 5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY JEDNOSTEK

3 ml

## 6. INNE

**B. ULOTKA DLA PACJENTA**

**Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika**

**REKAMBYS, 600 mg, zawiesina do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu**
rylpiwiryna

▼Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Użytkownik leku też może w tym pomóc, zgłaszając wszelkie działania niepożądane, które wystąpiły po zastosowaniu leku. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.

**Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.**
- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

**Spis treści ulotki**:

1. Co to jest lek REKAMBYS i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku REKAMBYS
3. Jak podawać lek REKAMBYS
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek REKAMBYS
6. Zawartość opakowania i inne informacje


## 1. Co to jest lek REKAMBYS i w jakim celu się go stosuje

REKAMBYS zawiera substancję czynną rylpiwirynę. Należy do grupy leków zwanych nienukleozydowymi inhibitorami odwrotnej transkryptazy (NNRTI), które są stosowane w leczeniu zakażeń ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV-1).

Lek REKAMBYS działa razem z innymi lekami przeciw HIV hamując możliwość wirusa do wytwarzania kolejnych kopii. Lek REKAMBYS we wstrzyknięciach nie leczy zakażenia HIV, lecz pomaga zmniejszać liczbę wirusów HIV w organizmie pacjenta i utrzymywać ją na małym poziomie. To powstrzymuje niszczenie układu odpornościowego i rozwój zakażeń i chorób związanych z AIDS.

Lek REKAMBYS jest podawany zawsze razem z innym lekiem we wstrzyknięciach o nazwie kabotegrawir. Są one stosowane jednocześnie u dorosłych i młodzieży (w wieku co najmniej 12 lat i o masie ciała co najmniej 35 kg), u których zakażenie HIV-1 jest już pod kontrolą.

## 2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku REKAMBYS

**Nie stosować leku REKAMBYS,** jeśli pacjent ma uczulenie na rylpiwirynę lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienione w punkcie 6).

**Nie stosować leku REKAMBYS jeśli stosowany jest którykolwiek z poniżej wymienionych leków**, gdyż mogą one wpływać na działanie leku REKAMBYS lub innych leków:
- karbamazepina, oksykarbazepina, fenobarbital, fenytoina (leki przeciwdrgawkowe stosowane w leczeniu padaczki);
- ryfabutyna, ryfampicyna i ryfapentyna (leki stosowane w leczeniu niektórych zakażeń bakteryjnych, np. gruźlicy);
- deksametazon (kortykosteroid stosowany w leczeniu różnych stanów chorobowych, takich jak: stany zapalne i uczulenia) – jako cykl leczenia doustnego lub we wstrzyknięciach;

- produkty zawierające w swoim składzie ziele dziurawca (*Hypericum perforatum,* lek ziołowy stosowany w leczeniu depresji).

Jeżeli pacjent przyjmuje którykolwiek z tych leków, należy poradzić się lekarza w sprawie możliwości zastosowania zamiennika.

**Ostrzeżenia i środki ostrożności**
Przed rozpoczęciem stosowania leku REKAMBYS należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

**Kiedy poinformować lekarza o stanie zdrowia**
Należy zapoznać się z poniższymi punktami. Jeśli którykolwiek z nich odnosi się do pacjenta, należy powiedzieć o tym lekarzowi.
- Jeśli u pacjenta kiedykolwiek w przeszłości występowały **choroby wątroby**, w tym wirusowe zapalenie wątroby typu B lub C lub **choroby nerek,** należy powiedzieć o tym lekarzowi. Lekarz oceni stan wątroby i nerek pacjenta, a następnie zdecyduje, czy pacjent może przyjmować lek REKAMBYS. Objawy uszkodzenia wątroby zostały wymienione w punkcie 4. tej ulotki „niezbyt częste działania niepożądane"
- Jeśli pacjent zauważy u siebie **objawy zakażenia** (np. gorączka, dreszcze, poty), powinien niezwłocznie powiedzieć o tym lekarzowi. U niektórych pacjentów z HIV stan zapalny, związany z przeszłymi zakażeniami, może pojawić się wkrótce po rozpoczęciu leczenia przeciwko HIV. Uważa się, że wystąpienie takich objawów związane jest ze wzmocnieniem odpowiedzi immunologicznej organizmu, co umożliwia organizmowi podjęcie walki z istniejącymi wcześniej zakażeniami bezobjawowymi.
- Należy także niezwłocznie poinformować lekarza, jeśli zauważy się którykolwiek z objawów takich jak: osłabienie mięśni, osłabienie rozpoczynające się od dłoni i stóp i postępujące w kierunku tułowia, kołatanie serca, drżenie lub nadpobudliwość. Dzieje się tak, ponieważ po rozpoczęciu przyjmowania leków w ramach leczenia zakażenia wirusem HIV, mogą także wystąpić choroby autoimmunologiczne (choroby pojawiające się, kiedy układ immunologiczny błędnie atakuje zdrowe tkanki organizmu). Choroby autoimmunologiczne mogą wystąpić wiele miesięcy po rozpoczęciu leczenia.
- Należy powiedzieć lekarzowi, jeśli pacjent przyjmuje jakiekolwiek leki mogące powodować zagrażające życiu arytmie (*Torsade de Pointes*).

**Reakcje po wstrzyknięciu**
Objawy reakcji po wstrzyknięciu wystąpiły u niektórych osób w ciągu kilku minut od wstrzyknięcia rylpiwiryny. Większość objawów ustąpiła w kilka minut po wstrzyknięciu. Objawy reakcji po wstrzyknięciu mogą obejmować: trudności w oddychaniu, skurcze żołądka, wysypka, pocenie się, drętwienie jamy ustnej, uczucie niepokoju, uczucie ciepła, uczucie oszołomienia lub uczucie zbliżającego się omdlenia, zmiany ciśnienia krwi oraz ból (np. pleców i klatki piersiowej). Należy poinformować pracownika ochrony zdrowia o wystąpieniu tych objawów po wstrzyknięciu.

**Istotne są regularne wizyty**
Ważne jest, aby **przychodzić na zaplanowane wizyty** celem otrzymania leku REKAMBYS, aby kontrolować zakażenie HIV i powstrzymać chorobę od pogorszenia się. Nie należy opuszczać żadnych wizyt; jest to bardzo ważne dla powodzenia leczenia. Jeśli pacjent nie może przyjść na zaplanowaną wizytę, powinien jak najszybciej poinformować o tym swojego lekarza. Należy porozmawiać z lekarzem, jeśli pacjent zastanawia się nad przerwaniem leczenia. Jeśli pacjent spóźni się z otrzymaniem wstrzyknięcia leku REKAMBYS lub jeśli przestanie stosować lek REKAMBYS, będzie musiał przyjmować inne leki do leczenia zakażenia HIV i aby zmniejszyć ryzyko oporności wirusa, ponieważ stężenie leku w organizmie będzie zbyt małe, aby leczyć zakażenie HIV.

**Dzieci i młodzież**
Lek REKAMBYS nie jest przeznaczony dla dzieci w wieku mniej niż 12 lat lub młodzieży o masie ciała mniejszej niż 35 kg, ponieważ nie był badany u tych pacjentów.

**Lek REKAMBYS a inne leki**
Należy powiedzieć pracownikowi ochrony zdrowia o wszystkich lekach przyjmowanych obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje stosować. Niektóre leki mogą zmieniać stężenie leku REKAMBYS we krwi, gdy są przyjmowane razem z lekiem REKAMBYS lub REKAMBYS może wpływać na działanie innych leków.
**Leku REKAMBYS nie wolno podawać z niektórymi innymi lekami (patrz „Nie stosować leku REKAMBYS" w punkcie 2).**

Jeśli lek REKAMBYS stosuje się razem z którymkolwiek z niżej wymienionych leków, **może to wpływać na działanie zarówno tych leków, jak i leku REKAMBYS**:
- klarytromycyna, erytromycyna (antybiotyki)
- metadon (stosowany po odstawieniu lub w leczeniu uzależnienia od narkotyków).

Jeżeli pacjent przyjmuje którykolwiek z tych leków, należy poradzić się lekarza w sprawie możliwości zastosowania zamiennika.

**Ciąża i karmienie piersią**
Jeśli pacjentka jest w ciąży lub planuje zajść w ciążę, powinna niezwłocznie powiedzieć o tym lekarzowi. Lekarz rozważy korzyści i ryzyko dla pacjentki i dziecka z zastosowania leku REKAMBYS. Jeśli pacjentka planuje mieć dziecko, należy wcześniej porozmawiać z lekarzem, ponieważ rylpiwiryna może pozostać w organizmie do 4 lat po ostatnim wstrzyknięciu leku REKAMBYS.

Nie zaleca się karmienia piersią przez kobiety zakażone wirusem HIV, ponieważ wirusa HIV można przekazać dziecku z mlekiem matki.

Jeśli pacjentka karmi piersią lub rozważa karmienie piersią, powinna jak najszybciej skonsultować się z lekarzem.

**Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn**
Niektórzy pacjenci mogą odczuwać zmęczenie, zawroty głowy lub senność podczas stosowania leku REKAMBYS. Nie należy prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn, jeśli występuje którykolwiek z tych objawów.

**Lek REKAMBYS zawiera sód**
Ten lek zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) we wstrzyknięciu 2 ml, więc uważa się, że jest „wolny od sodu".

## 3. Jak stosować lek REKAMBYS

Pielęgniarka lub lekarz poda pacjentowi lek REKAMBYS we wstrzyknięciu w mięsień pośladkowy (*podanie domięśniowe* lub *im.*).

Pacjent będzie otrzymywał wstrzyknięcia**, albo raz na miesiąc albo raz na 2 miesiące**, wraz z innym lekiem do wstrzykiwań o nazwie kabotegrawir. Lekarz wyjaśni jak często będzie podawany lek.

**Podczas rozpoczynania terapii lekiem REKAMBYS** lekarz może zdecydować, by rozpocząć leczenie bezpośrednio od wstrzyknięć leku REKAMBYS.

Inną możliwością jest przyjmowanie codziennie jednej tabletki rylpiwiryny 25 mg z posiłkiem i jednej tabletki kabotegrawiru 30 mg przez miesiąc przed pierwszym wstrzyknięciem leku REKAMBYS. Nazywa się to fazą wprowadzającą - przyjmowanie tabletek przed wstrzyknięciami leku REKAMBYS i kabotegrawiru pozwoli lekarzowi na sprawdzenie, jak pacjent toleruje te leki.

Jeśli pacjent będzie otrzymywał lek REKAMBYS co 1 miesiąc, terapia będzie przebiegać następująco:

| | Kiedy | |
|---|---|---|
| **Lek** | **Pierwsze wstrzyknięcie** | **Od drugiego wstrzyknięcia, co miesiąc** |
| Rylpiwiryna | pojedyncze wstrzyknięcie 900 mg | 600 mg we wstrzyknięciu co miesiąc |
| Kabotegrawir | pojedyncze wstrzyknięcie 600 mg | 400 mg we wstrzyknięciu co miesiąc |

Jeśli pacjent będzie otrzymywał lek REKAMBYS co 2 miesiące, terapia będzie przebiegać następująco:

| | Kiedy | |
|---|---|---|
| **Lek** | **Pierwsze i drugie wstrzyknięcie, z odstępem 1 miesiąc** | **Od trzeciego wstrzyknięcia, co dwa miesiące** |
| Rylpiwiryna | pojedyncze wstrzyknięcie 900 mg | 900 mg we wstrzyknięciu co 2 miesiące |
| Kabotegrawir | pojedyncze wstrzyknięcie 600 mg | 600 mg we wstrzyknięciu co 2 miesiące |

**Pominięcie wstrzyknięcia leku REKAMBYS**
Ważne jest, aby dotrzymywać regularnych, zaplanowanych wizyt w celu otrzymania wstrzyknięcia. Jeśli pacjent pominie wizytę, powinien natychmiast skontaktować się z lekarzem, aby umówić się na kolejny termin.

**Należy porozmawiać z lekarzem**, jeśli pacjent uważa, że nie będzie w stanie otrzymać dawki leku REKAMBYS w standardowym czasie. Lekarz może zalecić przyjmowanie, zamiast tego, tabletek, do czasu, aż będzie można ponownie wykonać wstrzyknięcie leku REKAMBYS.

**Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku REKAMBYS**
Ten lek podaje lekarz lub pielęgniarka, więc jest mało prawdopodobne, że pacjent otrzyma go za dużo. Jeśli pacjent jest zaniepokojony, powinien powiedzieć o tym lekarzowi lub pielęgniarce.

**Nie należy przerywać stosowania leku REKAMBYS bez porady lekarza**
Należy stosować lek REKAMBYS tak długo, jak długo zaleci lekarz. Nie należy przerywać stosowania leku, jeśli lekarz tego nie zaleci.

Małe stężenie rylpiwiryny (substancja czynna leku REKAMBYS) może pozostać w organizmie przez okres do 4 lat po ostatnim wstrzyknięciu. Jednak, od momentu otrzymania ostatniego wstrzyknięcia leku REKAMBYS, utrzymujące się małe stężenie rylpiwiryny nie będzie wystarczające do zwalczania wirusa, który może uzyskać oporność. Aby utrzymać zakażenie HIV-1 pod kontrolą oraz zatrzymać możliwość rozwoju oporności, należy rozpocząć inną terapię HIV w momencie zaplanowanego kolejnego wstrzyknięcia leku REKAMBYS.

## 4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Poniżej znajduje się lista działań niepożądanych, które zostały zgłoszone podczas stosowania leku REKAMBYS z kabotegrawirem we wstrzyknięciach.

Bardzo częste działania niepożądane (mogą wystąpić u więcej niż 1 na 10 osób)
- ból głowy
- reakcje w miejscu wstrzyknięcia - są one na ogół łagodne do umiarkowanych i z czasem są rzadsze. Objawy mogą obejmować: ból i dyskomfort, stwardniały guzek
- uczucie gorąca/gorączki, które może wystąpić w ciągu jednego tygodnia od wstrzyknięcia.

Częste działania niepożądane (mogą wystąpić u mniej niż 1 na 10 osób)
- depresja

- lęk
- nietypowe sny
- trudności w zasypianiu (bezsenność)
- zawroty głowy
- nudności
- wymioty
- ból brzucha
- gazy (wzdęcia)
- biegunka
- wysypka
- bóle mięśni
- zmęczenie
- uczucie osłabienia (astenia)
- ogólnie złe samopoczucie
- przyrost masy ciała
- reakcje w miejscu wstrzyknięcia - są one na ogół łagodne do umiarkowanych i z czasem stają się rzadsze. Objawy mogą obejmować: zaczerwienienie, świąd, obrzęk, ucieplenie lub zasinienie (które może obejmować przebarwienie lub zbieranie się krwi pod skórą).

Niezbyt częste działania niepożądane (mogą wystąpić u mniej niż 1 na 100 osób)
- senność
- uczucie oszołomienia podczas wstrzyknięcia lub po wstrzyknięciu. Może to prowadzić do omdlenia.
- uszkodzenie wątroby (objawy mogą obejmować zażółcenie skóry i białkówek oczu, utratę apetytu, świąd, tkliwość brzucha, jasno zabarwione stolce lub nietypowo ciemny mocz)
- zmiany w wynikach badań wątroby we krwi (wzrost aktywności aminotransferaz)
- zwiększenie stężenia bilirubiny (substancji produkowanej przez wątrobę) we krwi
- reakcje w miejscu wstrzyknięcia - są one na ogół łagodne do umiarkowanych i z czasem stają się rzadsze. Objawy mogą obejmować: zdrętwienie, niewielkie krwawienie, ropień lub zapalenie tkanki łącznej (ucieplenie, obrzęk lub zaczerwienienie).

Inne działania niepożądane
- ciężki ból brzucha spowodowany zapaleniem trzustki.

Poniżej przedstawiono działania niepożądane, które mogą wystąpić podczas stosowania rylpiwiryny w tabletkach, mogą także wystąpić podczas stosowania leku REKAMBYS we wstrzyknięciach:

Bardzo częste działania niepożądane (mogą wystąpić u więcej niż 1 na 10 osób)
- zwiększenie stężenia cholesterolu i (lub) amylazy trzustkowej we krwi.

Częste działania niepożądane (mogą wystąpić u mniej niż 1 na 10 osób)
- zmniejszony apetyt
- zaburzenia snu
- depresyjny nastrój
- dyskomfort w brzuchu
- suchość w ustach
- mała liczba białych krwinek i (lub) płytek krwi, zmniejszenie stężenia hemoglobiny we krwi, zwiększenie stężenia trójglicerydów i (lub) lipazy we krwi.

Niezbyt częste działania niepożądane (mogą wystąpić u mniej niż 1 na 100 osób)
- objawy przedmiotowe lub podmiotowe stanu zapalnego lub zakażenia, na przykład gorączka, dreszcze, poty (*zespół reaktywacji immunologicznej, więcej informacji patrz punkt 2*).

**Zgłaszanie działań niepożądanych**
Jeśli wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania" wymienionego w załączniku V. Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

## 5. Jak przechowywać lek REKAMBYS

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku po: EXP. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Przechowywać w lodówce (2°C - 8°C). Nie zamrażać.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

## 6. Zawartość opakowania i inne informacje

**Co zawiera REKAMBYS**
- Substancją czynną jest rylpiwiryna. Każda fiolka 2 ml zawiera 600 mg rylpiwiryny.

- Substancje pomocnicze to: poloksamer 338, kwas cytrynowy jednowodny (E330), glukoza jednowodna, sodu diwodorofosforan jednowodny, sodu wodorotlenek (E524) w celu dostosowania pH i zapewnienia izotoniczności, woda do wstrzykiwań.

**Jak wygląda lek REKAMBYS i co zawiera opakowanie**
Zawiesina do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu. Lek REKAMBYS jest umieszczony w szklanej fiolce. Opakowanie zawiera także: 1 strzykawkę, 1 adapter fiolki i 1 igłę do wstrzykiwań.

**Podmiot odpowiedzialny**
Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgia

**Wytwórca**
Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgia

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

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

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

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

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

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

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

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

**Ελλάδα**
Janssen-Cilag Φαρμακευτική Μονοπρόσωπη A.E.B.E.
Τηλ: +30 210 80 90 000

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

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

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

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

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

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

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

**Malta**
AM MANGION LTD
Tel: +356 2397 6000

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

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

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

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

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

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

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

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

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

**Κύπρος**
Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ
Τηλ: +357 22 207 700

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

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

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

**Data ostatniej aktualizacji ulotki**

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków https://www.ema.europa.eu

**Poniższe informacje są przeznaczone wyłącznie dla fachowych pracowników ochrony zdrowia:**

**Instrukcja stosowania: wstrzyknięcia produktu leczniczego REKAMBYS 2 ml**

## Podsumowanie

Kompletna dawka wymaga dwóch wstrzyknięć:
2 ml kabotegrawiru i 2 ml rylpiwiryny.
Kabotegrawir i rylpiwiryna są w postaci zawiesin, które nie wymagają dalszego rozcieńczania lub rekonstytucji. Kroki przygotowawcze dla obu leków są takie same. Podczas przygotowywania zawiesiny do wstrzyknięcia należy postępować zgodnie z poniższymi instrukcjami, aby uniknąć wycieku.
Kabotegrawir i rylpiwirynę podaje się wyłącznie domięśniowo. Oba wstrzyknięcia muszą być podawane w oddzielne miejsca na pośladkach.

**Uwaga:** Zaleca się podawanie do mięśnia pośladkowego średniego po stronie przedniej (brzusznej). **Kolejność podawania nie jest istotna.**

## Przechowywanie

- Przechowywać w lodówce w temperaturze 2°C do 8°C.

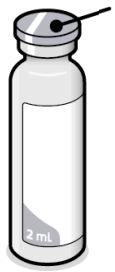
**Nie** zamrażać.

## Zawartość opakowania

- 1 fiolka z rylpiwiryną
- 1 adapter fiolki
- 1 strzykawka
- 1 igła do wstrzykiwań (23 G, 1½ cala)

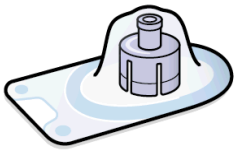
Należy wziąć pod uwagę budowę pacjenta i ocenić stan jego zdrowia, aby dobrać odpowiednią długość igły iniekcyjnej.

**Fiolka z rylpiwiryną**

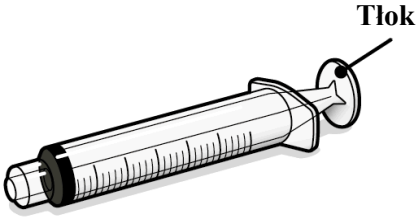



**Klips fiolki** (Gumowy korek pod klipsem)

**Adapter fiolki**



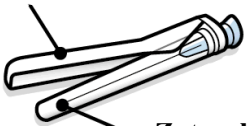
**Strzykawka**



**Tłok**

**Igła do wstrzykiwań**

**Osłonka igły**



**Zatyczka igły**

## Inne niezbędne materiały

- Niesterylne rękawice
- 2 waciki nasączone alkoholem
- 2 gaziki
- Odpowiedni pojemnik na ostre odpady

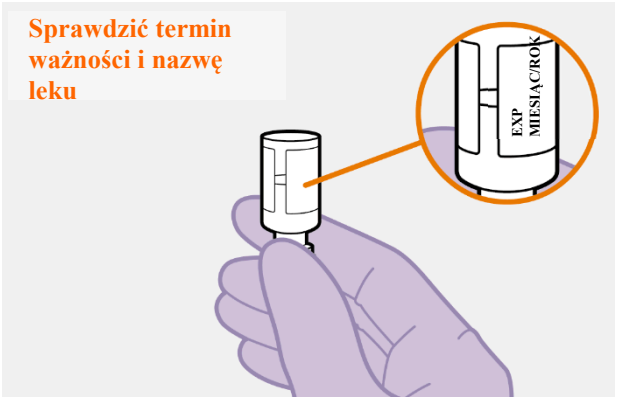
**+ 1 opakowanie zawierające kabotegrawir 2 ml**



Przed rozpoczęciem należy upewnić się, że posiada się opakowanie kabotegrawiru.

## Przygotowanie

### 1. Sprawdzenie fiolki




- Sprawdzić, czy nie upłynął termin ważności.
- Natychmiast sprawdzić fiolki. Jeśli widoczne są ciała obce, nie należy używać produktu.

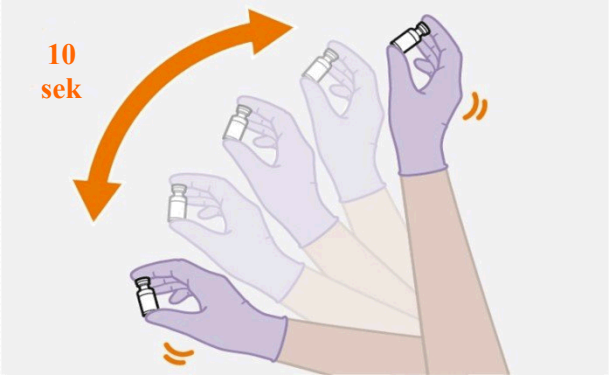
**Nie używać**, jeśli upłynął termin ważności.

### 2. Należy odczekać 15 minut



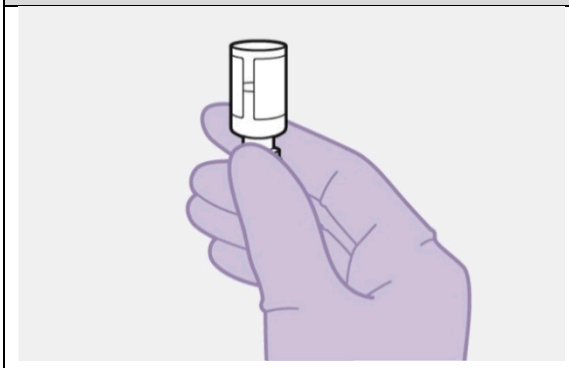

- Należy odczekać co najmniej 15 minut, zanim będzie można wykonać wstrzyknięcie, aby lek osiągnął temperaturę pokojową.

## 3. Energicznie wstrząsać




- Trzymać fiolkę mocno i energicznie wstrząsać przez pełne 10 sekund, jak pokazano na rysunku.

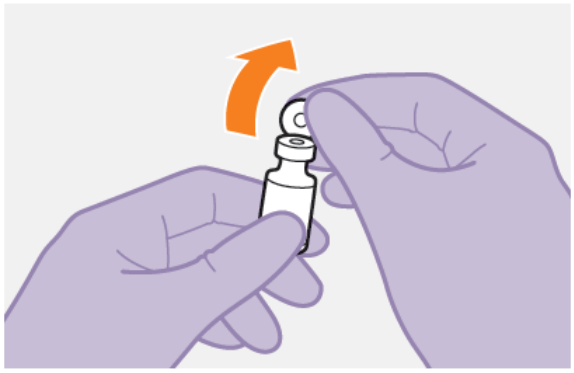
## 4. Sprawdzenie zawiesiny



- Odwrócić fiolkę i sprawdzić wygląd zawiesiny. Powinna ona wyglądać na jednolitą. Jeśli zawiesina nie jest jednolita, należy ponownie wstrząsnąć fiolką.
- Normalnym zjawiskiem jest występowanie niewielkich pęcherzyków powietrza.

**Uwaga:** Kolejność przygotowywania fiolek nie ma znaczenia.

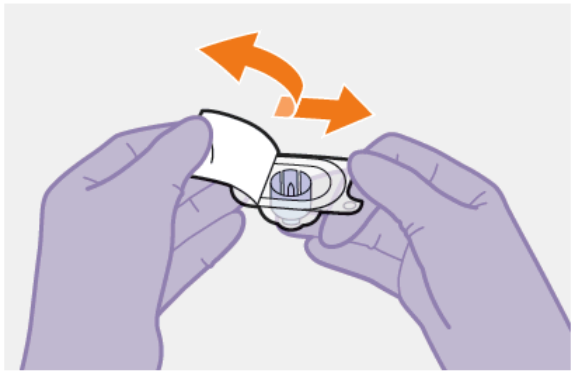
## 5. Zdjąć klips z fiolki



- Zdjąć klips z fiolki.
- Przetrzeć gumowy korek wacikiem nasączonym alkoholem.

Po przetarciu **nie pozwolić**, aby cokolwiek dotknęło gumowego korka.

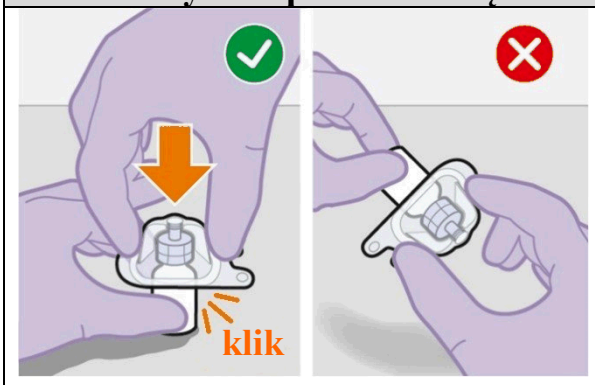
## 6. Otworzyć opakowanie adaptera fiolki



- Oderwać papierową osłonę z opakowania adaptera fiolki.

**Uwaga: Nie należy** wyjmować adaptera z opakowania w celu wykonania następnego kroku. Adapter **nie wypadnie** po odwróceniu opakowania do góry nogami.

## 7. Założyć adapter na fiolkę



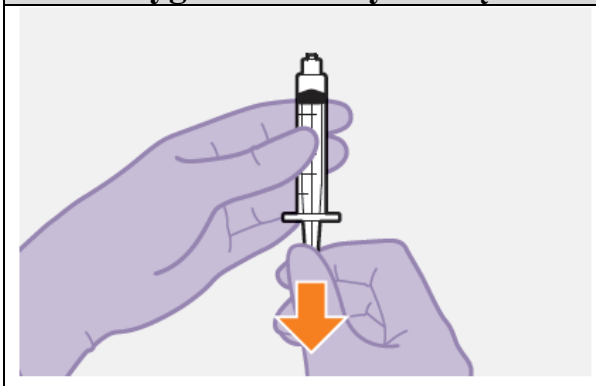

- Umieść fiolkę na płaskiej powierzchni.
- Wcisnąć adapter na fiolkę, jak pokazano na rysunku.
- Adapter fiolki powinien zatrzasnąć się bezpiecznie na swoim miejscu.

## 8. Zdjąć opakowanie



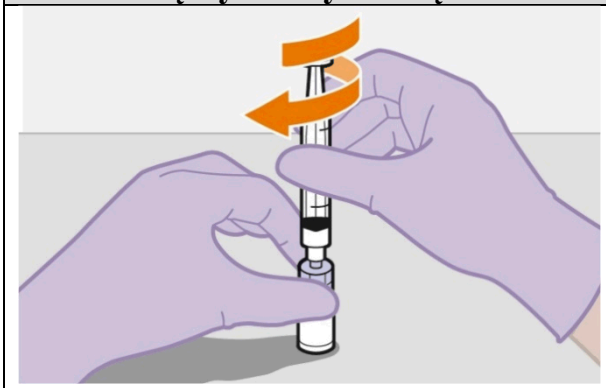
- Zdjąć opakowanie adaptera z fiolki jak pokazano na rysunku.

## 9. Przygotować strzykawkę



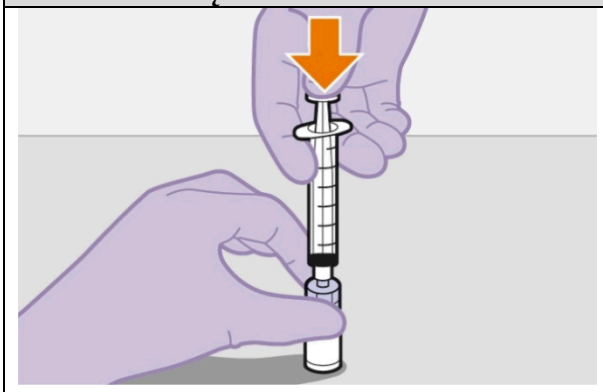
- Należy wyjąć strzykawkę z opakowania.
- Należy zassać do strzykawki 1 ml powietrza. Ułatwi to późniejsze pobranie płynu.

## 10. Podłączyć strzykawkę



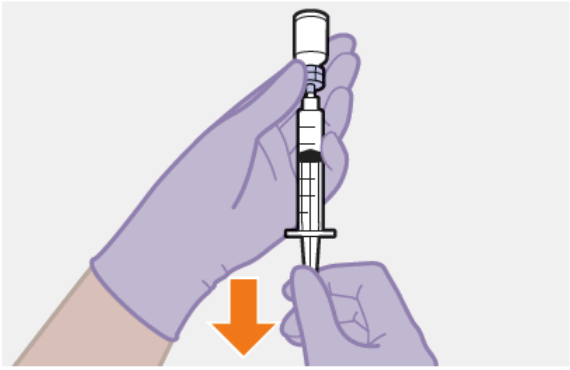
- Należy mocno trzymać adapter fiolki i fiolkę, jak pokazano na rysunku.
- Mocno dokręcić strzykawkę do adaptera fiolki.

## 11. Naciśnąć tłok



- Naciśnąć tłok do końca, aby wcisnąć powietrze do wnętrza fiolki.

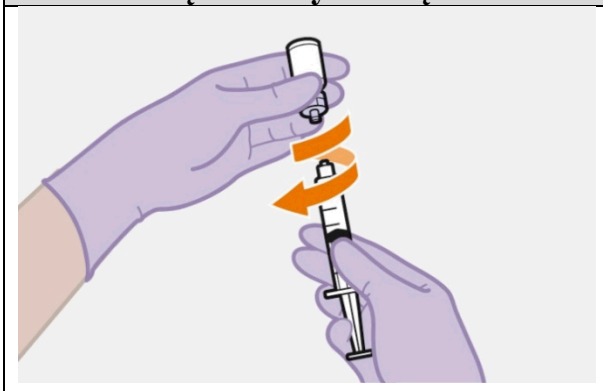
## 12. Powoli pobrać dawkę



- Odwróć strzykawkę i fiolkę, a następnie powoli pobrać do strzykawki jak największą ilość płynu. Ilość płynu może być większa niż dawka.

**Uwaga:** Należy trzymać strzykawkę w pozycji pionowej, aby uniknąć wycieku.

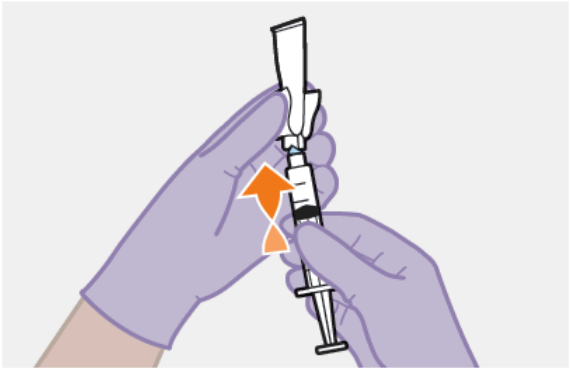
## 13. Odkręcić strzykawkę



- Przytrzymać tłok strzykawki mocno w miejscu, jak pokazano na rysunku, aby zapobiec wyciekom. Odczuwanie ciśnienia wstecznego jest normalne.
- Odkręcić strzykawkę od adaptera fiolki, trzymając go tak, jak pokazano na rysunku.

**Uwaga:** Należy sprawdzić czy zawiesina jest jednolita i mlecznobiała.

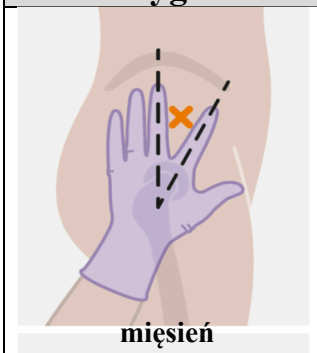
## 14. Założyć igłę



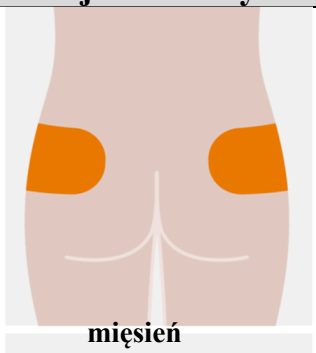
- Częściowo otworzyć opakowanie igły, aby odsłonić trzonek igły.
- Trzymając strzykawkę w pozycji pionowej, należy mocno dokręcić strzykawkę do igły.
- Zdjąć opakowanie igły z igły.

## Wstrzyknięcie

### 15. Przygotowanie miejsca wstrzyknięcia



mięsień pośladkowy średni



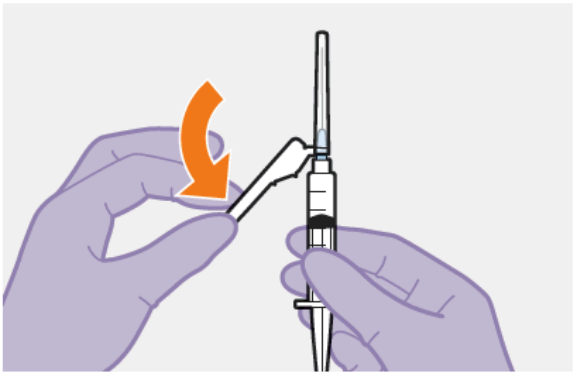
mięsień pośladkowy wielki

Wstrzyknięcia muszą być podawane w okolice pośladków. Należy wybrać jedno z poniższych miejsc do wstrzyknięcia:

- mięsień pośladkowy średni po stronie przedniej (zalecane)
- mięsień pośladkowy wielki (górny zewnętrzny kwadrant)

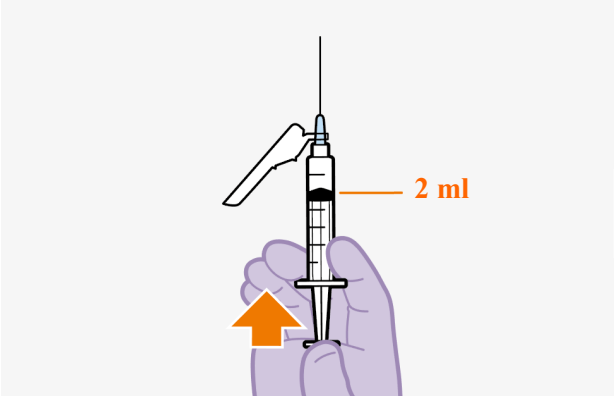
**Uwaga**: Tylko do wstrzyknięć do mięśni pośladkowych.
**Nie** wstrzykiwać dożylnie.

### 16. Zdejmowanie zatyczki igły



- Odgiąć osłonę igły od igły.
- Zdjąć zatyczkę igły do wstrzykiwań.

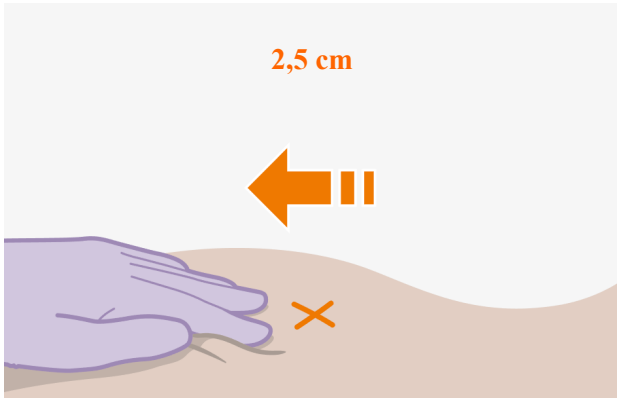
### 17. Usuwanie nadmiaru płynu




- Należy trzymać strzykawkę z igłą skierowaną do góry. Tłok należy wcisnąć do dawki 2 ml w celu usunięcia nadmiaru płynu i ewentualnych pęcherzyków powietrza.

**Uwaga**: Miejsce wstrzyknięcia należy oczyścić wacikiem nasączonym alkoholem. Przed kontynuacją pozostawić skórę do wyschnięcia.

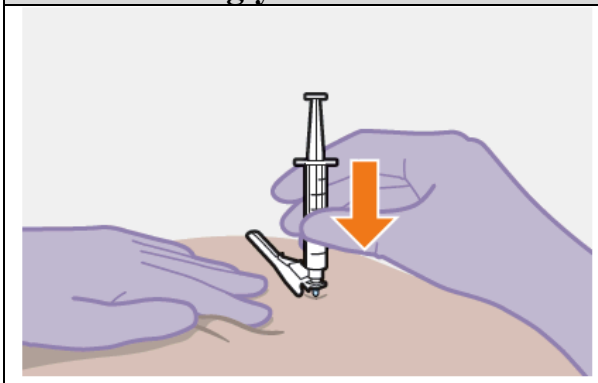
### 18. Naciągnąć skórę




Aby zminimalizować wyciek leku z miejsca wstrzyknięcia, należy stosować technikę “z-track”.

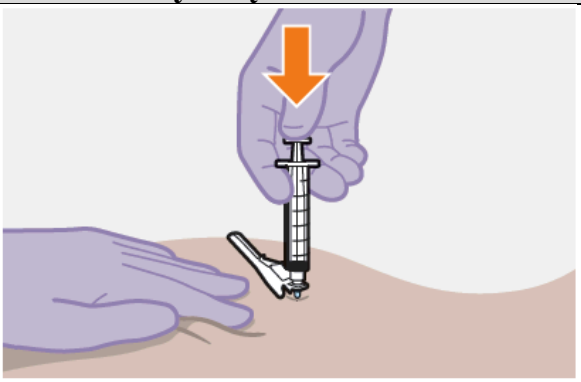
- Mocno przeciągnąć skórę pokrywającą miejsce wstrzyknięcia, przesuwając ją o około 2,5 cm.
- Utrzymać skórę w tej pozycji do momentu wstrzyknięcia.

## 19. Wbicie igły



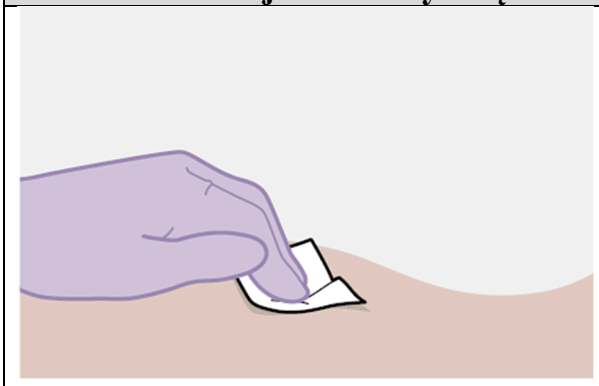
- Należy wbić igłę na pełną głębokość lub na tyle głęboko, aby dotrzeć do mięśnia.

## 20. Wstrzyknięcie dawki



- Wciąż trzymając naciągniętą skórę - powoli dociskać tłok aż do końca.
- Upewnić się, że strzykawka jest pusta.
- Wyciągnąć igłę i natychmiast zwolnić rozciągniętą skórę.

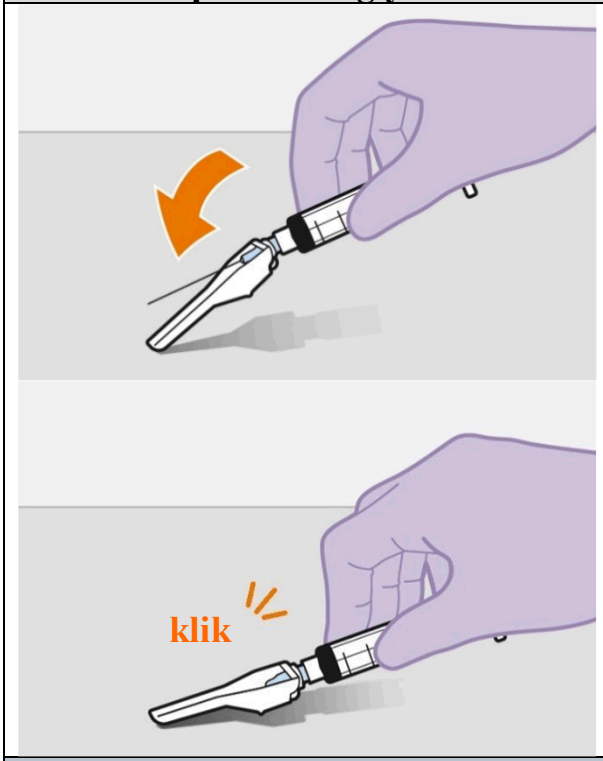
## 21. Ocena miejsca wstrzyknięcia



- Ucisnąć miejsce wstrzyknięcia za pomocą gazika.
- W przypadku wystąpienia krwawienia można użyć małego opatrunku.

**Nie masować** miejsca wstrzyknięcia.

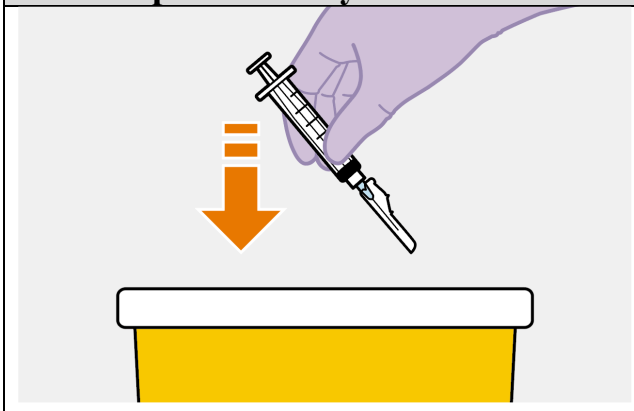
## 22. Zabezpieczenie igły




- Schować igłę w osłonie.
- Delikatnie nacisnąć na twardej powierzchni, aby zablokować osłonę igły na miejscu.
- Po zablokowaniu osłony igły nastąpi kliknięcie.

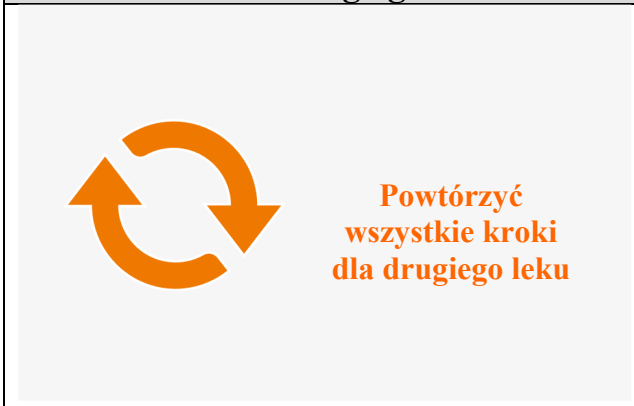
## Po wstrzyknięciu

## 23. Bezpiecznie zutylizować



- Zużyte igły, strzykawki, fiolki i adaptery do fiolek należy zutylizować zgodnie z lokalnymi przepisami bezpieczeństwa i higieny pracy.

## Powtórzenie dla drugiego leku




Jeśli pacjent nie otrzymał wcześniej kabotegrawiru, należy postępować zgodnie z instrukcjami dotyczącymi przygotowania i wstrzykiwania leku.

## Pytania i odpowiedzi

**1. Jak długo lek może być przechowywany poza lodówką?**
Najlepiej wstrzyknąć lek jak tylko osiągnie temperaturę pokojową. Fiolka może jednak pozostawać w opakowaniu w temperaturze pokojowej (maksymalnie 25°C) do 6 godzin; nie umieszczać ponownie w lodówce. Jeśli nie zostanie użyta w ciągu 6 godzin, fiolkę należy wyrzucić.

**2. Jak długo lek może być pozostawiony w strzykawce?**
Najlepiej wstrzyknąć lek (temperatura pokojowa) jak najszybciej po jego sporządzeniu. Jednak, lek może pozostać w strzykawce do 2 godzin przed wstrzyknięciem.
W przypadku przekroczenia 2 godzin, lek, strzykawka i igła muszą zostać usunięte zgodnie z lokalnymi przepisami.

**3. Dlaczego należy wprowadzić powietrze do fiolki?**
Wstrzyknięcie 1 ml powietrza do fiolki ułatwia pobranie dawki do strzykawki. Bez powietrza część płynu może wrócić do fiolki w sposób niezamierzony, co spowoduje, że w strzykawce pozostanie mniej płynu niż przewidziano.

**4. Czy kolejność podawania leków ma znaczenie?**
Nie, kolejność jest nieistotna.

**5. Czy bezpieczniej jest szybciej podgrzać fiolkę do temperatury pokojowej?**
Najlepiej jest pozwolić fiolce dojść do temperatury pokojowej w sposób naturalny. Można jednak wykorzystać ciepło rąk, aby przyspieszyć czas nagrzewania, ale należy się upewnić, żeby temperatura fiolki nie przekroczyła 25°C.

Nie należy stosować żadnych innych metod ogrzewania.

**6. Dlaczego zaleca się wykonanie wstrzyknięcia do mięśnia pośladkowego średniego?**
Zaleca się podawanie do mięśnia pośladkowego średniego *(gluteus medius),* ponieważ znajduje się on z dala od głównych nerwów i naczyń krwionośnych. Podanie do mięśnia pośladkowego wielkiego *(gluteus maximus)* jest dopuszczalne, jeśli jest preferowane przez pracownika ochrony zdrowia. Nie należy podawać wstrzyknięcia w żadnym innym miejscu.

**Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika**

**REKAMBYS 900 mg zawiesina do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu**
rylpiwiryna

▼Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Użytkownik leku też może w tym pomóc, zgłaszając wszelkie działania niepożądane, które wystąpiły po zastosowaniu leku. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.

**Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.**
- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

**Spis treści ulotki**:

1. Co to jest lek REKAMBYS i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku REKAMBYS
3. Jak podawać lek REKAMBYS
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek REKAMBYS
6. Zawartość opakowania i inne informacje


## 1. Co to jest lek REKAMBYS i w jakim celu się go stosuje

Lek REKAMBYS zawiera substancję czynną rylpiwirynę. Należy do grupy leków zwanych nienukleozydowymi inhibitorami odwrotnej transkryptazy (NNRTI), które są stosowane w leczeniu zakażeń ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV-1).

Lek REKAMBYS działa razem z innymi lekami przeciw HIV hamując możliwość wirusa do wytwarzania kolejnych kopii. Lek REKAMBYS we wstrzyknięciach nie leczy zakażenia HIV, lecz pomaga zmniejszać liczbę wirusów HIV w organizmie pacjenta i utrzymywać ją na małym poziomie. To powstrzymuje niszczenie układu odpornościowego i rozwój zakażeń i chorób związanych z AIDS.

Lek REKAMBYS jest podawany zawsze razem z innym lekiem we wstrzyknięciach o nazwie kabotegrawir. Są one stosowane jednocześnie u dorosłych i młodzieży (w wieku co najmniej 12 lat i o masie ciała co najmniej 35 kg), u których zakażenie HIV-1 jest już pod kontrolą.

## 2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku REKAMBYS

**Nie stosować leku REKAMBYS,** jeśli pacjent ma uczulenie na rylpiwirynę lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienione w punkcie 6).

**Nie stosować leku REKAMBYS jeśli stosowany jest którykolwiek z poniżej wymienionych leków**, gdyż mogą one wpływać na działanie leku REKAMBYS lub innych leków:
- karbamazepina, oksykarbazepina, fenobarbital, fenytoina (leki przeciwdrgawkowe stosowane w leczeniu padaczki);
- ryfabutyna, ryfampicyna i ryfapentyna (leki stosowane w leczeniu niektórych zakażeń bakteryjnych, np. gruźlicy);
- deksametazon (kortykosteroid stosowany w leczeniu różnych stanów chorobowych, takich jak: stany zapalne i uczulenia) – jako cykl leczenia doustnego lub we wstrzyknięciach;

- produkty zawierające w swoim składzie ziele dziurawca (*Hypericum perforatum,* lek ziołowy stosowany w leczeniu depresji).

Jeżeli pacjent przyjmuje którykolwiek z tych leków, należy poradzić się lekarza w sprawie możliwości zastosowania zamiennika.

**Ostrzeżenia i środki ostrożności**
Przed rozpoczęciem stosowania leku REKAMBYS należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

**Kiedy poinformować lekarza o stanie zdrowia**
Należy zapoznać się z poniższymi punktami. Jeśli którykolwiek z nich odnosi się do pacjenta, należy powiedzieć o tym lekarzowi.
- Jeśli u pacjenta kiedykolwiek w przeszłości występowały **choroby wątroby**, w tym wirusowe zapalenie wątroby typu B lub C lub **choroby nerek,** należy powiedzieć o tym lekarzowi. Lekarz oceni stan wątroby i nerek pacjenta, a następnie zdecyduje, czy pacjent może przyjmować lek REKAMBYS. Objawy uszkodzenia wątroby zostały wymienione w punkcie 4. tej ulotki „niezbyt częste działania niepożądane"
- Jeśli pacjent zauważy u siebie **objawy zakażenia** (np. gorączka, dreszcze, poty), powinien niezwłocznie powiedzieć o tym lekarzowi. U niektórych pacjentów z HIV stan zapalny, związany z przeszłymi zakażeniami, może pojawić się wkrótce po rozpoczęciu leczenia przeciwko HIV. Uważa się, że wystąpienie takich objawów związane jest ze wzmocnieniem odpowiedzi immunologicznej organizmu, co umożliwia organizmowi podjęcie walki z istniejącymi wcześniej zakażeniami bezobjawowymi.
- Należy także niezwłocznie poinformować lekarza, jeśli zauważy się którykolwiek z objawów takich jak: osłabienie mięśni, osłabienie rozpoczynające się się od dłoni i stóp i postępujące w kierunku tułowia, kołatanie serca, drżenie lub nadpobudliwość. Dzieje się tak, ponieważ po rozpoczęciu przyjmowania leków w ramach leczenia zakażenia wirusem HIV, mogą także wystąpić choroby autoimmunologiczne (choroby pojawiające się, kiedy układ immunologiczny błędnie atakuje zdrowe tkanki organizmu). Choroby autoimmunologiczne mogą wystąpić wiele miesięcy po rozpoczęciu leczenia.
- Należy powiedzieć lekarzowi, jeśli pacjent przyjmuje jakiekolwiek leki mogące powodować zagrażające życiu arytmie (*Torsade de Pointes*).

**Reakcje po wstrzyknięciu**
Objawy reakcji po wstrzyknięciu wystąpiły u niektórych osób w ciągu kilku minut od wstrzyknięcia rylpiwiryny. Większość objawów ustąpiła w kilka minut po wstrzyknięciu. Objawy reakcji po wstrzyknięciu mogą obejmować: trudności w oddychaniu, skurcze żołądka, wysypka, pocenie się, drętwienie jamy ustnej, uczucie niepokoju, uczucie ciepła, uczucie oszołomienia lub uczucie zbliżającego się omdlenia, zmiany ciśnienia krwi oraz ból (np. pleców i klatki piersiowej). Należy poinformować pracownika ochrony zdrowia o wystąpieniu tych objawów po wstrzyknięciu.

**Istotne są regularne wizyty**
Ważne jest, aby **przychodzić na zaplanowane wizyty**, celem otrzymania leku REKAMBYS, aby kontrolować zakażenie HIV i powstrzymać chorobę od pogorszenia się. Nie należy opuszczać żadnych wizyt; jest to bardzo ważne dla powodzenia leczenia. Jeśli pacjent nie może przyjść na zaplanowaną wizytę, powinien jak najszybciej poinformować o tym swojego lekarza. Należy porozmawiać z lekarzem, jeśli pacjent zastanawia się nad przerwaniem leczenia. Jeśli pacjent spóźni się z otrzymaniem wstrzyknięcia leku REKAMBYS, lub jeśli przestanie stosować lek REKAMBYS, będzie musiał przyjmować inne leki do leczenia zakażenia HIV i aby zmniejszyć ryzyko oporności wirusa, ponieważ stężenie leku w organizmie będzie zbyt małe, aby leczyć zakażenie HIV.

**Dzieci i młodzież**
Lek REKAMBYS nie jest przeznaczony dla dzieci w wieku mniej niż 12 lat lub młodzieży o masie ciała mniejszej niż 35 kg, ponieważ nie był badany u tych pacjentów.

**Lek REKAMBYS a inne leki**
Należy powiedzieć pracownikowi ochrony zdrowia o wszystkich lekach przyjmowanych obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje stosować. Niektóre leki mogą zmieniać stężenie leku REKAMBYS we krwi, gdy są przyjmowane razem z lekiem REKAMBYS lub lek REKAMBYS może wpływać na działanie innych leków.
**Leku REKAMBYS nie wolno podawać z niektórymi innymi lekami (patrz „Nie stosować leku REKAMBYS" w punkcie 2).**

Jeśli lek REKAMBYS stosuje się razem z którymkolwiek z niżej wymienionych leków, **może to wpływać na działanie zarówno tych leków, jak i leku REKAMBYS**:
- klarytromycyna, erytromycyna (antybiotyki)
- metadon (stosowany po odstawieniu lub w leczeniu uzależnienia od narkotyków).

Jeżeli pacjent przyjmuje którykolwiek z tych leków, należy poradzić się lekarza w sprawie możliwości zastosowania zamiennika.

**Ciąża i karmienie piersią**
Jeśli pacjentka jest w ciąży lub planuje zajść w ciążę, powinna niezwłocznie powiedzieć o tym lekarzowi. Lekarz rozważy korzyści i ryzyko dla pacjentki i dziecka z zastosowania leku REKAMBYS. Jeśli pacjentka planuje mieć dziecko, należy wcześniej porozmawiać z lekarzem, ponieważ rylpiwiryna może pozostać w organizmie do 4 lat po ostatnim wstrzyknięciu leku REKAMBYS.

Nie zaleca się karmienia piersią przez kobiety zakażone wirusem HIV, ponieważ wirusa HIV można przekazać dziecku z mlekiem matki.

Jeśli pacjentka karmi piersią lub rozważa karmienie piersią, powinna jak najszybciej skonsultować się z lekarzem.

**Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn**
Niektórzy pacjenci mogą odczuwać zmęczenie, zawroty głowy lub senność podczas stosowania leku REKAMBYS. Nie należy prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn, jeśli występuje którykolwiek z tych objawów.

**Lek REKAMBYS zawiera sód**
Ten lek zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) we wstrzyknięciu 3 ml, więc uważa się, że jest „wolny od sodu".

## 3. Jak stosować lek REKAMBYS

Pielęgniarka lub lekarz poda pacjentowi lek REKAMBYS we wstrzyknięciu w mięsień pośladkowy (*podanie domięśniowe* lub *im.*).

Pacjent będzie otrzymywał wstrzyknięcia**, albo raz na miesiąc albo raz na 2 miesiące**, wraz z innym lekiem do wstrzykiwań o nazwie kabotegrawir. Lekarz wyjaśni jak często będzie podawany lek.

**Podczas rozpoczynania terapii lekiem REKAMBYS** lekarz może zdecydować, by rozpocząć leczenie bezpośrednio od wstrzyknięć leku REKAMBYS.

Inną możliwością jest przyjmowanie codziennie jednej tabletki rylpiwiryny 25 mg z posiłkiem i jednej tabletki kabotegrawiru 30 mg przez miesiąc przed pierwszym wstrzyknięciem leku REKAMBYS. Nazywa się to fazą wprowadzającą - przyjmowanie tabletek przed wstrzyknięciami leku REKAMBYS i kabotegrawiru pozwoli lekarzowi na sprawdzenie, jak pacjent toleruje te leki.

Jeśli pacjent będzie otrzymywał lek REKAMBYS co 1 miesiąc, terapia będzie przebiegać następująco:

| | Kiedy | |
|---|---|---|
| **Lek** | **Pierwsze wstrzyknięcie** | **Od drugiego wstrzyknięcia, co miesiąc** |
| Rylpiwiryna | pojedyncze wstrzyknięcie 900 mg | 600 mg we wstrzyknięciu co miesiąc |
| Kabotegrawir | pojedyncze wstrzyknięcie 600 mg | 400 mg we wstrzyknięciu co miesiąc |

Jeśli pacjent będzie otrzymywał lek REKAMBYS co 2 miesiące, terapia będzie przebiegać następująco:

| | Kiedy | |
|---|---|---|
| **Lek** | **Pierwsze i drugie wstrzyknięcie, z odstępem 1 miesiąc** | **Od trzeciego wstrzyknięcia, co dwa miesiące** |
| Rylpiwiryna | pojedyncze wstrzyknięcie 900 mg | 900 mg we wstrzyknięciu co 2 miesiące |
| Kabotegrawir | pojedyncze wstrzyknięcie 600 mg | 600 mg we wstrzyknięciu co 2 miesiące |

**Pominięcie wstrzyknięcia leku REKAMBYS**
Ważne jest, aby dotrzymywać regularnych, zaplanowanych wizyt w celu otrzymania wstrzyknięcia. Jeśli pacjent pominie wizytę, powinien natychmiast skontaktować się z lekarzem, aby umówić się na kolejny termin.

**Należy porozmawiać z lekarzem**, jeśli pacjent uważa, że nie będzie w stanie otrzymać dawki leku REKAMBYS w standardowym czasie. Lekarz może zalecić przyjmowanie, zamiast tego, tabletek, do czasu, aż będzie można ponownie wykonać wstrzyknięcie leku REKAMBYS.

**Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku REKAMBYS**
Ten lek podaje lekarz lub pielęgniarka, więc jest mało prawdopodobne, że pacjent otrzyma go za dużo. Jeśli pacjent jest zaniepokojony, powinien powiedzieć o tym lekarzowi lub pielęgniarce.

**Nie należy przerywać stosowania leku REKAMBYS bez porady lekarza**
Należy stosować lek REKAMBYS tak długo, jak długo zaleci lekarz. Nie należy przerywać stosowania leku, jeśli lekarz tego nie zaleci.

Małe stężenie rylpiwiryny (substancja czynna leku REKAMBYS) może pozostać w organizmie przez okres do 4 lat po ostatnim wstrzyknięciu. Jednak, od momentu otrzymania ostatniego wstrzyknięcia leku REKAMBYS, utrzymujące się małe stężenie rylpiwiryny nie będzie wystarczające do zwalczania wirusa, który może uzyskać oporność. Aby utrzymać zakażenie HIV-1 pod kontrolą oraz zatrzymać możliwość rozwoju oporności, należy rozpocząć inną terapię HIV w momencie zaplanowanego kolejnego wstrzyknięcia leku REKAMBYS.

## 4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Poniżej znajduje się lista działań niepożądanych, które zostały zgłoszone podczas stosowania leku REKAMBYS z kabotegrawirem we wstrzyknięciach.

Bardzo częste działania niepożądane (mogą wystąpić u więcej niż 1 na 10 osób)
- ból głowy
- reakcje w miejscu wstrzyknięcia - są one na ogół łagodne do umiarkowanych i z czasem są rzadsze. Objawy mogą obejmować: ból i dyskomfort, stwardniały guzek
- uczucie gorąca/gorączki, które może wystąpić w ciągu jednego tygodnia od wstrzyknięcia.

Częste działania niepożądane (mogą wystąpić u mniej niż 1 na 10 osób)
- depresja

- lęk
- nietypowe sny
- trudności w zasypianiu (bezsenność)
- zawroty głowy
- nudności
- wymioty
- ból brzucha
- gazy (wzdęcia)
- biegunka
- wysypka
- bóle mięśni
- zmęczenie
- uczucie osłabienia (astenia)
- ogólnie złe samopoczucie
- przyrost masy ciała
- reakcje w miejscu wstrzyknięcia - są one na ogół łagodne do umiarkowanych i z czasem stają się rzadsze. Objawy mogę obejmować: zaczerwienienie, świąd, obrzęk, ucieplenie lub zasinienie (które może obejmować przebarwienie lub gzbieranie się krwi pod skórą).

Niezbyt częste działania niepożądane (mogą wystąpić u mniej niż 1 na 100 osób)
- senność
- uczucie oszołomienia podczas wstrzyknięcia lub po wstrzyknięciu. Może to prowadzić do omdlenia.
- uszkodzenie wątroby (objawy mogą obejmować zażółcenie skóry i białkówek oczu, utratę apetytu, świąd, tkliwość brzucha, jasno zabarwione stolce lub nietypowo ciemny mocz)
- zmiany w wynikach badań wątroby we krwi (wzrost aktywności aminotransferaz)
- zwiększenie stężenia bilirubiny (substancji produkowanej przez wątrobę) we krwi
- reakcje w miejscu wstrzyknięcia - są one na ogół łagodne do umiarkowanych i z czasem stają się rzadsze. objawy mogą obejmować: zdrętwienie, niewielkie krwawienie, ropień lub zapalenie tkanki łącznej (ucieplenie, obrzęk lub zaczerwienienie).

Inne działania niepożądane
- ciężki ból brzucha spowodowany zapaleniem trzustki.

Poniżej przedstawione działania niepożądane, które mogą wystąpić podczas stosowania rylpiwiryny w tabletkach, mogą także wystąpić podczas stosowania leku REKAMBYS we wstrzyknięciach:

Bardzo częste działania niepożądane (mogą wystąpić u więcej niż 1 na 10 osób)
- zwiększenie stężenia cholesterolu i (lub) amylazy trzustkowej we krwi.

Częste działania niepożądane (mogą wystąpić u mniej niż 1 na 10 osób)
- zmniejszony apetyt
- zaburzenia snu
- depresyjny nastrój
- dyskomfort w brzuchu
- suchość w ustach
- mała liczba białych krwinek i (lub) płytek krwi, zmniejszenie stężenia hemoglobiny we krwi, zwiększenie stężenia trójglicerydów i (lub) lipazy we krwi.

Niezbyt częste działania niepożądane (mogą wystąpić u mniej niż 1 na 100 osób)
- objawy przedmiotowe lub podmiotowe stanu zapalnego lub zakażenia, na przykład gorączka, dreszcze, poty (*zespół reaktywacji immunologicznej, więcej informacji patrz punkt 2*).

**Zgłaszanie działań niepożądanych**
Jeśli wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania" wymienionego w załączniku V. Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

## 5. Jak przechowywać lek REKAMBYS

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku po: EXP. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Przechowywać w lodówce (2°C - 8°C). Nie zamrażać.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

## 6. Zawartość opakowania i inne informacje

**Co zawiera lek REKAMBYS**
- Substancją czynną jest rylpiwiryna. Każda fiolka 3 ml zawiera 900 mg rylpiwiryny.

- Substancje pomocnicze to: poloksamer 338, kwas cytrynowy jednowodny (E330), glukoza jednowodna, sodu diwodorofosforan jednowodny, sodu wodorotlenek (E524) w celu dostosowania pH i zapewnienia izotoniczności, woda do wstrzykiwań.

**Jak wygląda REKAMBYS i co zawiera opakowanie**
Zawiesina do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu. Lek REKAMBYS jest umieszczony w szklanej fiolce. Opakowanie zawiera także: 1 strzykawkę, 1 adapter fiolki i 1 igłę do wstrzykiwań.

**Podmiot odpowiedzialny**
Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgia

**Wytwórca**
Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgia

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

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

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

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

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

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

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

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

**Ελλάδα**
Janssen-Cilag Φαρμακευτική Μονοπρόσωπη A.E.B.E.
Τηλ: +30 210 80 90 000

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

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

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

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

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

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

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

**Malta**
AM MANGION LTD
Tel: +356 2397 6000

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

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

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

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

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

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

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

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

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

**Κύπρος**
Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ
Τηλ: +357 22 207 700

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

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

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

**Data ostatniej aktualizacji ulotki**

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków https://www.ema.europa.eu

**Poniższe informacje są przeznaczone wyłącznie dla fachowych pracowników ochrony zdrowia:**

**Instrukcja stosowania: wstrzyknięcia produktu leczniczego REKAMBYS 3 ml**

## Podsumowanie

Kompletna dawka wymaga dwóch wstrzyknięć:
3 ml kabotegrawiru i 3 ml rylpiwiryny.
Kabotegrawir i rylpiwiryna są w postaci zawiesin, które nie wymagają dalszego rozcieńczania lub rekonstytucji. Kroki przygotowawcze dla obu leków są takie same. Podczas przygotowywania zawiesiny do wstrzyknięcia należy postępować zgodnie z poniższymi instrukcjami, aby uniknąć wycieku.
Kabotegrawir i rylpiwirynę podaje się wyłącznie domięśniowo. Oba wstrzyknięcia muszą być podawane w oddzielne miejsca na pośladkach.

**Uwaga:** Zaleca się podawanie do mięśnia pośladkowego średniego po stronie przedniej (brzusznej). **Kolejność podawania nie jest istotna.**

## Przechowywanie

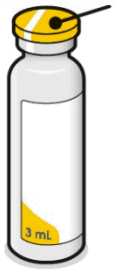
- Przechowywać w lodówce w temperaturze 2°C do 8°C.

**Nie** zamrażać.

## Zawartość opakowania

- 1 fiolka z rylpiwiryną
- 1 adapter fiolki
- 1 strzykawka
- 1 igła do wstrzykiwań (23 G, 1½ cala)
  Należy wziąć pod uwagę budowę pacjenta i ocenić stan jego zdrowia, aby dobrać odpowiednią długość igły iniekcyjnej.

**Fiolka z rylpiwiryną**

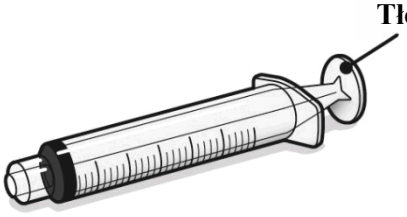



**Klips fiolki** (Gumowy korek pod klipsem)

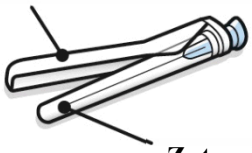
**Adapter fiolki**



**Strzykawka**




**Igła do wstrzykiwań**



## Inne niezbędne materiały

- Niesterylne rękawice
- 2 waciki nasączone alkoholem
- 2 gaziki
- Odpowiedni pojemnik na ostre odpady

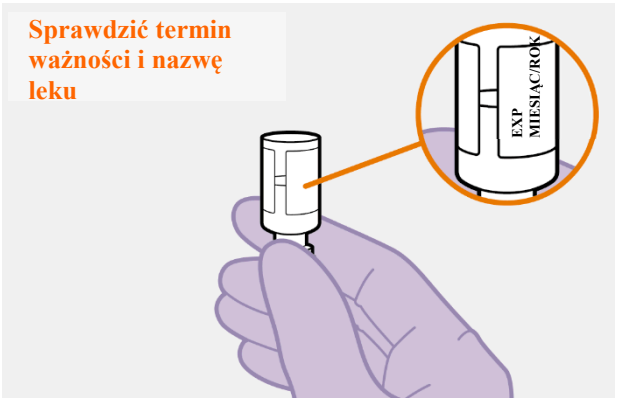
**+ 1 opakowanie zawierające kabotegrawir 3 ml**



Przed rozpoczęciem należy upewnić się, że posiada się opakowanie kabotegrawiru.

## Przygotowanie

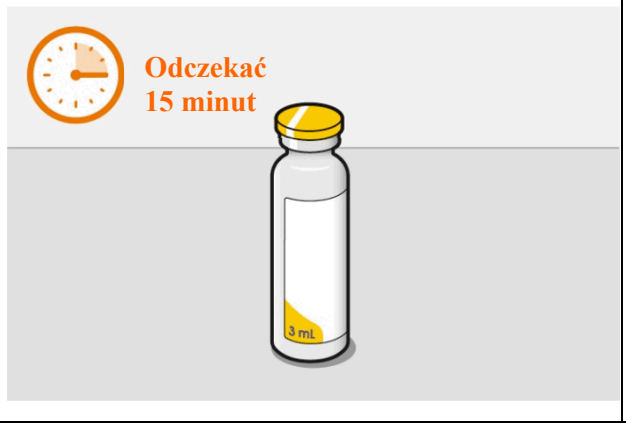
### 1. Sprawdzenie fiolki




- Sprawdzić, czy nie upłynął termin ważności.
- Natychmiast sprawdzić fiolki. Jeśli widoczne są ciała obce, nie należy używać produktu.

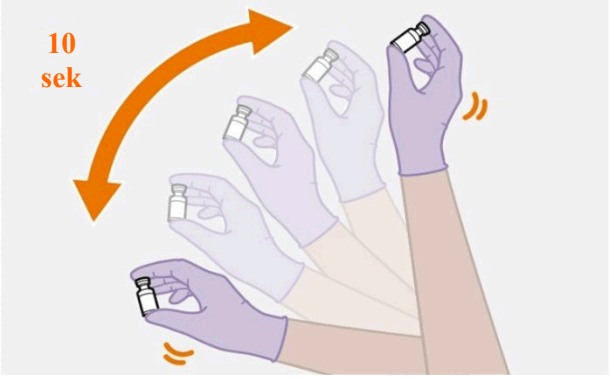
**Nie używać**, jeśli upłynął termin ważności.

### 2. Należy odczekać 15 minut



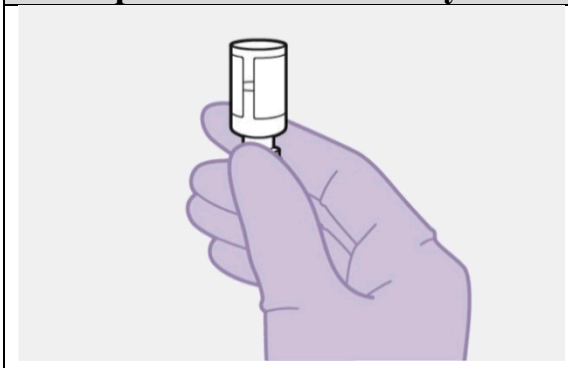

- Należy odczekać co najmniej 15 minut, zanim będzie można wykonać wstrzyknięcie, aby lek osiągnął temperaturę pokojową.

## 3. Energicznie wstrząsać




- Trzymać fiolkę mocno i energicznie wstrząsać przez pełne 10 sekund, jak pokazano na rysunku.

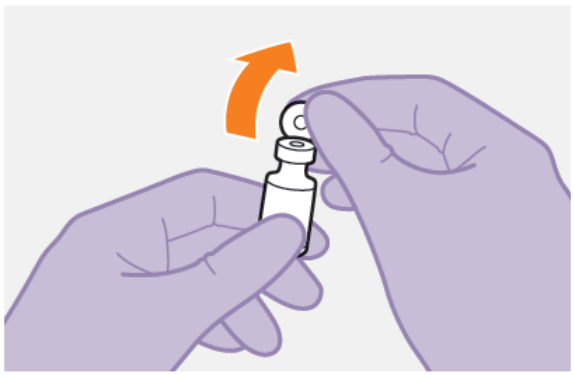
## 4. Sprawdzenie zawiesiny



- Odwrócić fiolkę i sprawdzić wygląd zawiesiny. Powinna ona wyglądać na jednolitą. Jeśli zawiesina nie jest jednolita, należy ponownie wstrząsnąć fiolką.
- Normalnym zjawiskiem jest występowanie niewielkich pęcherzyków powietrza.

**Uwaga:** Kolejność przygotowywania fiolek nie ma znaczenia.

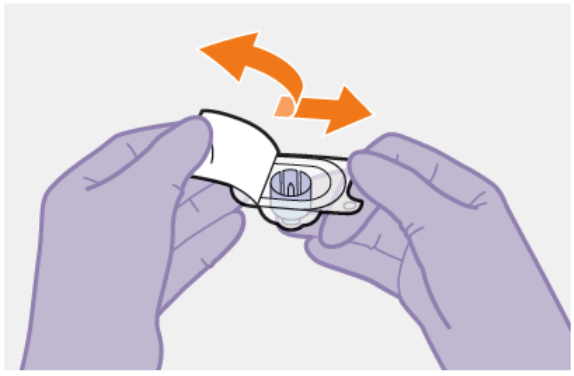
## 5. Zdjąć klips z fiolki



- Zdjąć klips z fiolki.
- Przetrzeć gumowy korek wacikiem nasączonym alkoholem.

Po przetarciu **nie pozwolić**, aby cokolwiek dotknęło gumowego korka.

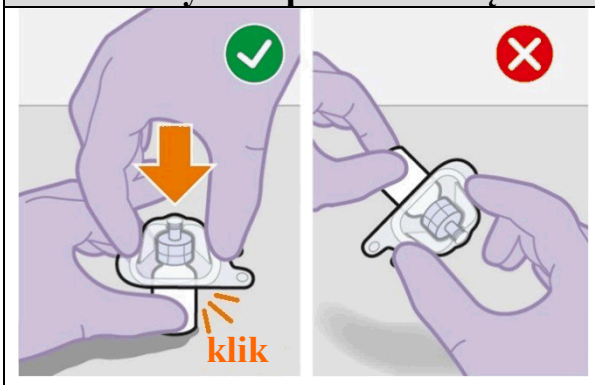
## 6. Otworzyć opakowanie adaptera fiolki



- Oderwać papierową osłonę z opakowania adaptera fiolki.

**Uwaga: Nie należy** wyjmować adaptera z opakowania w celu wykonania następnego kroku. Adapter **nie wypadnie** po odwróceniu opakowania do góry nogami.

## 7. Założyć adapter na fiolkę



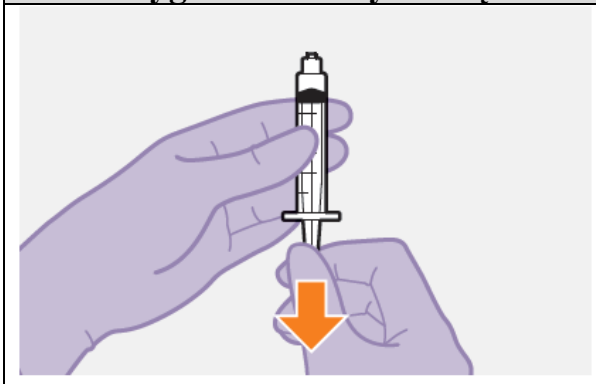

- Umieść fiolkę na płaskiej powierzchni.
- Wcisnąć adapter na fiolkę, jak pokazano na rysunku.
- Adapter fiolki powinien zatrzasnąć się bezpiecznie na swoim miejscu.

## 8. Zdjąć opakowanie



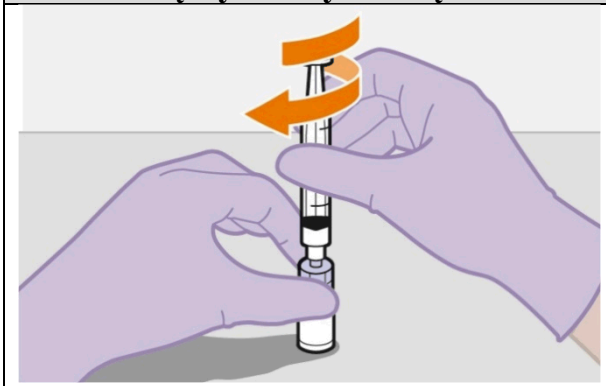
- Zdjąć opakowanie adaptera z fiolki jak pokazano na rysunku.

## 9. Przygotować strzykawkę



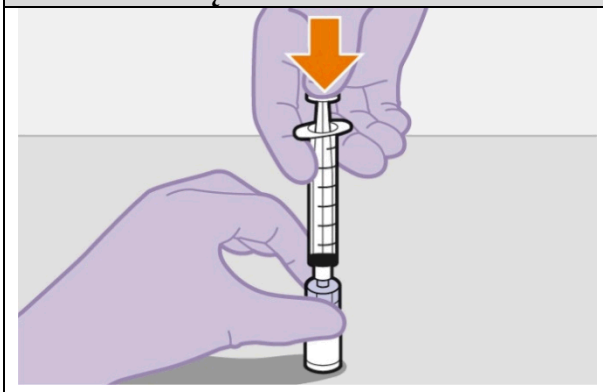
- Należy wyjąć strzykawkę z opakowania.
- Należy zassać do strzykawki 1 ml powietrza. Ułatwi to późniejsze pobranie płynu.

## 10. Podłączyć strzykawkę



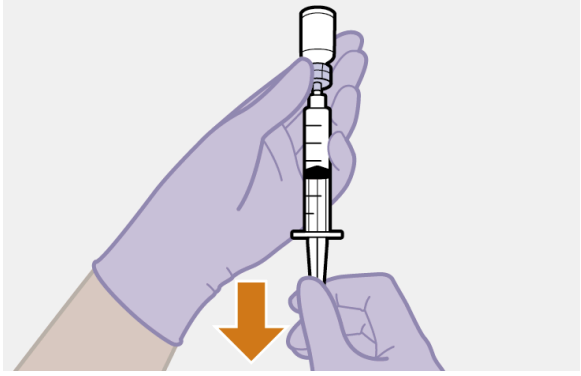
- Należy mocno trzymać adapter fiolki i fiolkę, jak pokazano na rysunku.
- Mocno dokręcić strzykawkę do adaptera fiolki.

## 11. Naciśnąć tłok



- Naciśnąć tłok do końca, aby wcisnąć powietrze do wnętrza fiolki.

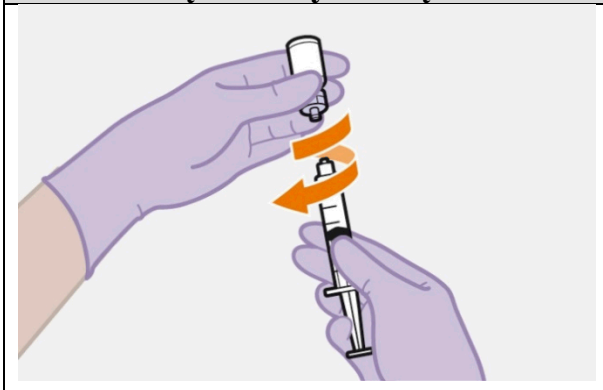
## 12. Powoli pobrać dawkę



- Odwróć strzykawkę i fiolkę, a następnie powoli pobrać do strzykawki jak największą ilość płynu. Ilość płynu może być większa niż dawka.

**Uwaga:** Należy trzymać strzykawkę w pozycji pionowej, aby uniknąć wycieku.

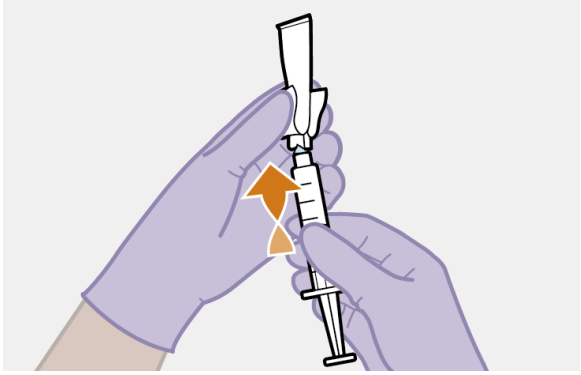
## 13. Odkręcić strzykawkę



- Przytrzymać tłok strzykawki mocno w miejscu, jak pokazano na rysunku, aby zapobiec wyciekom. Odczuwanie ciśnienia wstecznego jest normalne.
- Odkręcić strzykawkę od adaptera fiolki, trzymając go tak, jak pokazano na rysunku.

**Uwaga:** Należy sprawdzić czy zawiesina jest jednolita i mlecznobiała.

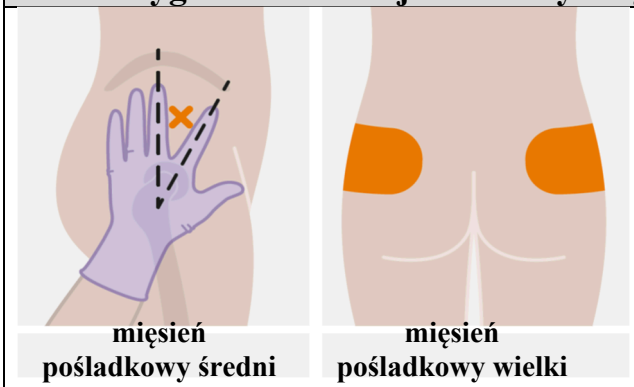
## 14. Założyć igłę



- Częściowo otworzyć opakowanie igły, aby odsłonić trzonek igły.
- Trzymając strzykawkę w pozycji pionowej, należy mocno dokręcić strzykawkę do igły.
- Zdjąć opakowanie igły z igły.

## Wstrzyknięcie

### 15. Przygotowanie miejsca wstrzyknięcia

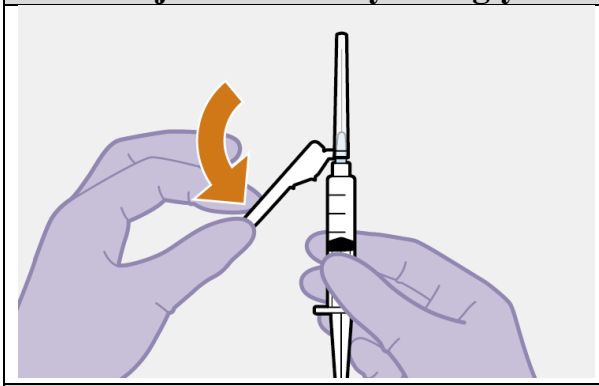



Wstrzyknięcia muszą być podawane w okolice pośladków. Należy wybrać jedno z poniższych miejsc do wstrzyknięcia:

- mięsień pośladkowy średni po stronie przedniej (zalecane)
- mięsień pośladkowy wielki (górny zewnętrzny kwadrant)

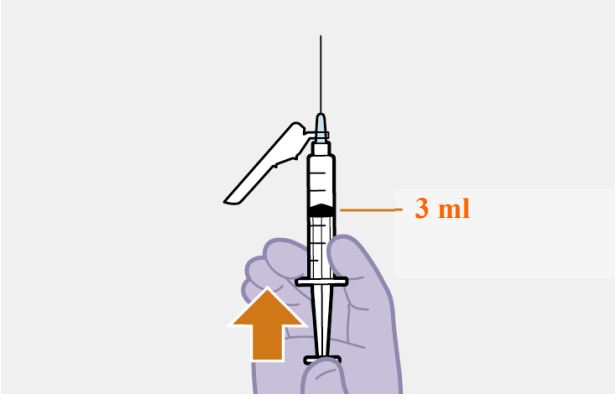
**Uwaga**: Tylko do wstrzyknięć do mięśni pośladkowych.
**Nie** wstrzykiwać dożylnie.

### 16. Zdejmowanie zatyczki igły



- Odgiąć osłonę igły od igły.
- Zdjąć zatyczkę igły do wstrzykiwań.

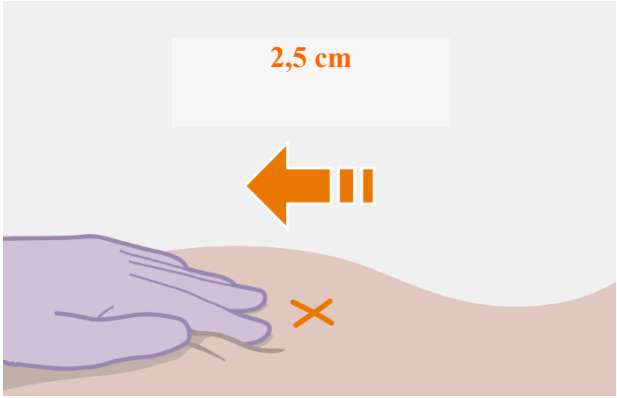
### 17. Usuwanie nadmiaru płynu




- Należy trzymać strzykawkę z igłą skierowaną do góry. Tłok należy wcisnąć do dawki 3 ml w celu usunięcia nadmiaru płynu i ewentualnych pęcherzyków powietrza.

**Uwaga**: Miejsce wstrzyknięcia należy oczyścić wacikiem nasączonym alkoholem. Przed kontynuacją pozostawić skórę do wyschnięcia.

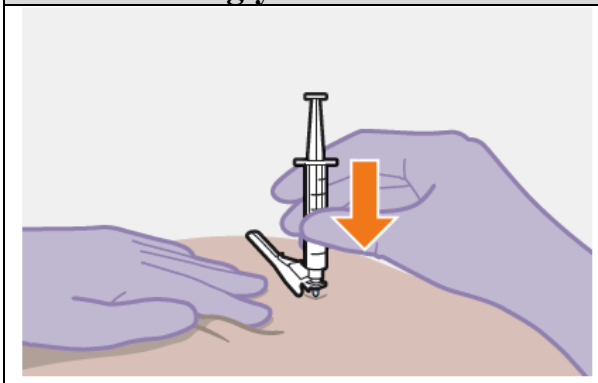
### 18. Naciągnąć skórę




Aby zminimalizować wyciek leku z miejsca wstrzyknięcia, należy stosować technikę “z-track”.

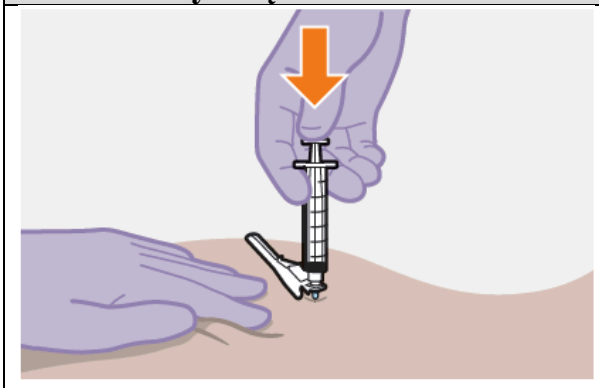
- Mocno przeciągnąć skórę pokrywającą miejsce wstrzyknięcia, przesuwając ją o około 2,5 cm.
- Utrzymać skórę w tej pozycji do momentu wstrzyknięcia.

## 19. Wbicie igły



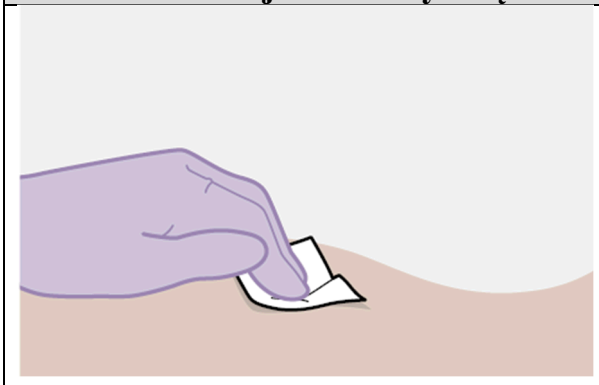
- Należy wbić igłę na pełną głębokość lub na tyle głęboko, aby dotrzeć do mięśnia.

## 20. Wstrzyknięcie dawki



- Wciąż trzymając naciągniętą skórę - powoli dociskać tłok aż do końca.
- Upewnić się, że strzykawka jest pusta.
- Wyciągnąć igłę i natychmiast zwolnić rozciągniętą skórę.

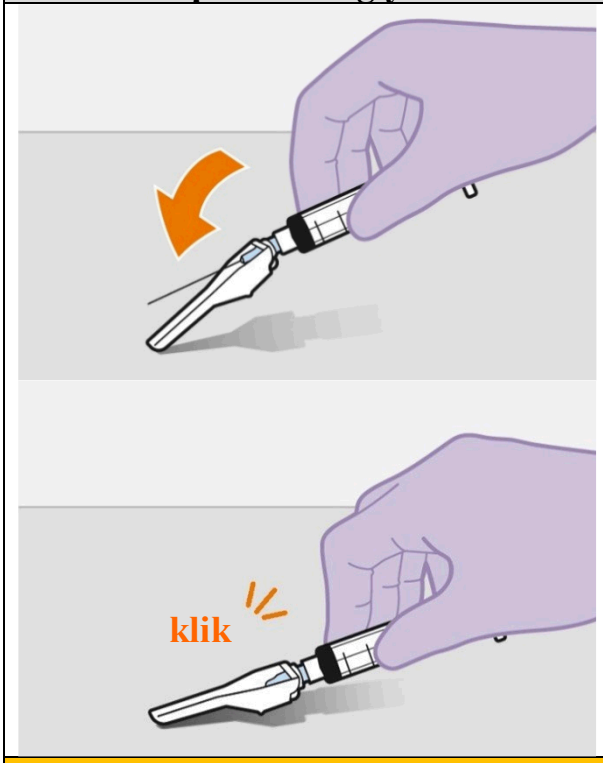
## 21. Ocena miejsca wstrzyknięcia



- Ucisnąć miejsce wstrzyknięcia za pomocą gazika.
- W przypadku wystąpienia krwawienia można użyć małego opatrunku.

**Nie masować** miejsca wstrzyknięcia.

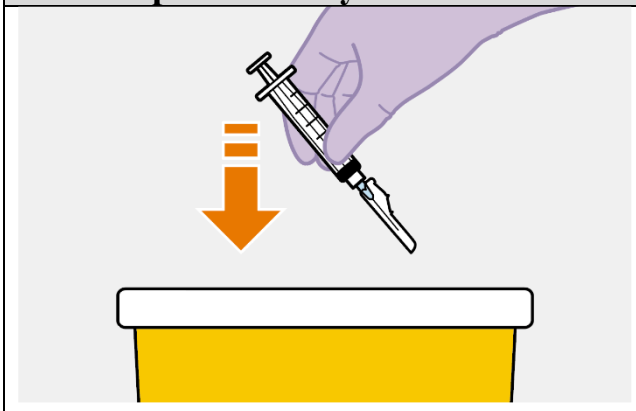
## 22. Zabezpieczenie igły




- Schować igłę w osłonie.
- Delikatnie nacisnąć na twardej powierzchni, aby zablokować osłonę igły na miejscu.
- Po zablokowaniu osłony igły nastąpi kliknięcie.

## Po wstrzyknięciu

## 23. Bezpiecznie zutylizować



- Zużyte igły, strzykawki, fiolki i adaptery do fiolek należy zutylizować zgodnie z lokalnymi przepisami bezpieczeństwa i higieny pracy.

## Powtórzenie dla drugiego leku




Jeśli pacjent nie otrzymał wcześniej kabotegrawiru, należy postępować zgodnie z instrukcjami dotyczącymi przygotowania i wstrzykiwania leku.

## Pytania i odpowiedzi

**1. Jak długo lek może być przechowywany poza lodówką?**

Najlepiej wstrzyknąć lek jak tylko osiągnie temperaturę pokojową. Fiolka może jednak pozostawać w opakowaniu w temperaturze pokojowej (maksymalnie 25°C) do 6 godzin; nie umieszczać ponownie w lodówce. Jeśli nie zostanie użyta w ciągu 6 godzin, fiolkę należy wyrzucić.

**2. Jak długo lek może być pozostawiony w strzykawce?**

Najlepiej wstrzyknąć lek (temperatura pokojowa) jak najszybciej po jego sporządzeniu. Jednak, lek może pozostać w strzykawce do 2 godzin przed wstrzyknięciem.
W przypadku przekroczenia 2 godzin, lek, strzykawka i igła muszą zostać usunięte zgodnie z lokalnymi przepisami.

**3. Dlaczego należy wprowadzić powietrze do fiolki?**

Wstrzyknięcie 1 ml powietrza do fiolki ułatwia pobranie dawki do strzykawki. Bez powietrza część płynu może wrócić do fiolki w sposób niezamierzony, co spowoduje, że w strzykawce pozostanie mniej płynu niż przewidziano.

**4. Czy kolejność podawania leków ma znaczenie?**

Nie, kolejność jest nieistotna.

**5. Czy bezpieczniej jest szybciej podgrzać fiolkę do temperatury pokojowej?**

Najlepiej jest pozwolić fiolce dojść do temperatury pokojowej w sposób naturalny. Można jednak wykorzystać ciepło rąk, aby przyspieszyć czas nagrzewania, ale należy się upewnić, żeby temperatura fiolki nie przekroczyła 25°C.

Nie należy stosować żadnych innych metod ogrzewania.

**6. Dlaczego zaleca się wykonanie wstrzyknięcia do mięśnia pośladkowego średniego?**

Zaleca się podawanie do mięśnia pośladkowego średniego *(gluteus medius),* ponieważ znajduje się on z dala od głównych nerwów i naczyń krwionośnych. Podanie do mięśnia pośladkowego wielkiego *(gluteus maximus)* jest dopuszczalne, jeśli jest preferowane przez pracownika ochrony zdrowia. Nie należy podawać wstrzyknięcia w żadnym innym miejscu.