

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

REKAMBYS 600 mg Depot-Injektionssuspension
REKAMBYS 900 mg Depot-Injektionssuspension

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

2 ml Durchstechflasche

Jede Durchstechflasche enthält 600 mg Rilpivirin

3 ml Durchstechflasche

Jede Durchstechflasche enthält 900 mg Rilpivirin

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Depot-Injektionssuspension
Weiße bis gebrochen weiße Suspension.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

REKAMBYS wird, in Kombination mit einer Cabotegravir-Injektion, für die Behandlung von Infektionen mit dem humanen Immundefizienz-Virus Typ 1 (HIV-1) bei Erwachsenen angewendet, die unter ihrem stabilen aktuellen antiretroviralen Therapieschema virussupprimiert sind (HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml). Die Patienten dürfen keine derzeitigen oder früheren Hinweise auf Virusresistenzen gegen nichtnukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NNRTI) oder Integrase-Inhibitoren (INI) aufweisen und es darf bei diesen Inhibitoren zu keinem virologischen Versagen gekommen sein (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.1).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Therapie sollte von einem Arzt verschrieben werden, der in der Behandlung von HIV-Infektionen erfahren ist. Jede Injektion muss von medizinischem Fachpersonal angewendet werden.

Vor dem Beginn der Behandlung mit REKAMBYS sollte das medizinische Fachpersonal sorgfältig Patienten auswählen, die mit dem erforderlichen Injektionsschema einverstanden sind, und die Patienten über die Bedeutung der Einhaltung der geplanten Termine zur Anwendung des Arzneimittels aufklären, um die Virussuppression aufrechtzuerhalten und das Risiko eines viralen Rebounds und einer möglichen Resistenzentwicklung im Zusammenhang mit verpassten Dosen zu verringern.

Nach Absetzen von REKAMBYS in Kombination mit einer Cabotegravir-Injektion ist es unerlässlich, ein alternatives, vollständig suppressives antiretrovirales Regime innerhalb eines Monats nach der letzten Injektion von REKAMBYS bei einem monatlichen Dosierungsschema und innerhalb von zwei Monaten nach der letzten Injektion von REKAMBYS bei einem zweimonatlichen Dosierungsschema einzuführen (siehe Abschnitt 4.4).

Für die empfohlene Dosierung der Cabotegravir-Injektion soll die entsprechende Fachinformation hinzugezogen werden.

Dosierung

Orale Einleitungsphase (Lead-in)

Vor dem Beginn mit REKAMBYS sollen etwa 1 Monat lang (mindestens 28 Tage) Rilpivirin-Tabletten zusammen mit Cabotegravir-Tabletten eingenommen werden, um die Verträglichkeit von Rilpivirin und Cabotegravir zu beurteilen (siehe Abschnitt 4.4). Eine Tablette Rilpivirin 25 mg sollte gleichzeitig mit einer Tablette Cabotegravir 30 mg einmal täglich mit einer Mahlzeit eingenommen werden.

Monatliche Injektionen

Initiierungsphase (900 mg entsprechend 3 ml)

Am letzten Tag der oralen Einleitungsphase beträgt die empfohlene Initialdosis für die Injektion von Rilpivirin bei Erwachsenen eine einzige intramuskuläre Injektion von 900 mg.

Erhaltungsphase (600 mg entsprechend 2 ml)

Nach der Initiierungsphase beträgt die empfohlene Injektionsdosis von Rilpivirin in der Erhaltungsphase bei Erwachsenen eine einmalige monatliche intramuskuläre Injektion von 600 mg. Patienten können die Injektion jeweils bis zu 7 Tage vor oder nach dem Zieldatum der geplanten monatlichen Injektion erhalten.

Tabelle 1: Empfohlene orale Einleitungsphase und monatliches Dosierungsschema bei erwachsenen Patienten

Arzneimittel	Orale Einleitungsphase (Lead-in)	i.m. Initiierungsphase	i.m. Erhaltungsphase
	In Monat 1 (mindestens 28 Tage)	In Monat 2	Ab Monat 3
Rilpivirin	25 mg einmal täglich	900 mg	600 mg monatlich
Cabotegravir	30 mg einmal täglich	600 mg	400 mg monatlich

i.m. = intramuskuläre Injektion.

Zweimonatliche Injektionen

Initiierungsphase – 1 Monat Abstand (900 mg entsprechend 3 ml)

Am letzten Tag der oralen Einleitungsphase beträgt die empfohlene Initialdosis der Injektion von Rilpivirin bei Erwachsenen eine einzige intramuskuläre Injektion von 900 mg (Monat 2).

Einen Monat später (Monat 3) sollte eine zweite intramuskuläre Injektion von 900 mg angewendet werden. Patienten können die zweite Injektion von 900 mg jeweils bis zu 7 Tage vor oder nach dem Zieldatum der geplanten Injektion erhalten.

Erhaltungsphase – Intervall von 2 Monaten (900 mg entsprechend 3 ml)

Nach der Initiierungsphase beträgt die empfohlene Injektionsdosis von Rilpivirin in der Erhaltungsphase bei Erwachsenen eine einmalige intramuskuläre Injektion von 900 mg, die ab Monat 5 alle 2 Monate angewendet wird. Patienten können die Injektionen jeweils bis zu 7 Tage vor oder nach dem Zieldatum der geplanten zweimonatlichen Injektion erhalten.

Tabelle 2: Empfohlene orale Einleitungsphase und zweimonatliches Dosierungsschema bei erwachsenen Patienten

Arzneimittel	Orale Einleitungsphase (Lead-in)	i.m. Initiierungsphase	i.m. Erhaltungsphase
	Während Monat 1 (mindestens 28 Tage)	In Monat 2 und Monat 3	Ab Monat 5
Rilpivirin	25 mg einmal täglich	900 mg monatlich	900 mg alle 2 Monate
Cabotegravir	30 mg einmal täglich	600 mg monatlich	600 mg alle 2 Monate

Dosierungsempfehlungen beim Wechsel von monatlichen Injektionen zu zweimonatlichen Injektionen
Patienten, die von einem monatlichen Injektionsschema zu einem zweimonatlichen Injektionsschema in der Erhaltungsphase wechseln, sollten einen Monat nach der letzten 600 mg REKAMBYS-Injektion eine einmalige intramuskuläre Injektion von 900 mg REKAMBYS und danach alle 2 Monate 900 mg erhalten.

Dosierungsempfehlungen beim Wechsel von zweimonatlichen Injektionen zu monatlichen Injektionen
Patienten, die von einem zweimonatlichen Injektionsschema auf ein monatliches Injektionsschema in der Erhaltungsphase wechseln, sollten zwei Monate nach der letzten 900 mg REKAMBYS-Injektion eine einzige intramuskuläre Injektion von 600 mg REKAMBYS und danach monatlich 600 mg erhalten.

Versäumte Dosen

Patienten, die einen Injektionstermin versäumen, sollten klinisch neu beurteilt werden, um sicherzustellen, dass die Wiederaufnahme der Therapie angebracht ist. Siehe Tabelle 3 und 4 für Dosierungsempfehlungen nach einer versäumten Injektion.

Monatliche Injektionen versäumt (orale Einnahme als Ersatz für bis zu 2 aufeinander folgende monatliche Injektionen)

Wenn ein Patient beabsichtigt, eine geplante Injektion um mehr als 7 Tage zu verschieben, kann eine tägliche orale Therapie (eine Rilpivirin-Tablette [25 mg] und eine Cabotegravir-Tablette [30 mg]) bis zu 2 aufeinander folgende monatliche Injektionstermine ersetzen. Die erste Dosis der oralen Therapie sollte 1 Monat (± 7 Tage) nach den letzten Injektionsdosen von REKAMBYS und Cabotegravir eingenommen werden. Die Wiederaufnahme der Injektion sollte am Tag der Einnahme der letzten Tablette erfolgen, wie in Tabelle 3 empfohlen.

Falls mehr als zwei Monate überbrückt werden müssen, d. h., wenn mehr als zwei der monatlichen Injektionen versäumt werden, sollte einen Monat nach der letzten Injektion von REKAMBYS (± 7 Tage) ein alternatives orales Therapieschema eingeleitet werden.

Tabelle 3: Dosierungsempfehlungen für REKAMBYS nach versäumten Injektionen oder oraler Therapie für Patienten mit monatlichem Injektionsschema

Vergangene Zeit seit der letzten Injektion	Empfehlung
≤ 2 Monate:	Fahren Sie so bald wie möglich mit der Anwendung des monatlichen Injektionsschemas von 600 mg fort.
> 2 Monate:	Leiten Sie bei diesem Patienten die Therapie erneut mit der 900 mg-Dosis ein und fahren Sie dann mit dem monatlichen Injektionsschema von 600 mg fort.

Zweimonatliche Injektionen versäumt (orale Einnahme als Ersatz für eine der zweimonatlichen Injektionen)

Wenn ein Patient beabsichtigt, einen geplanten Injektionstermin um mehr als 7 Tage zu verschieben, kann eine tägliche orale Therapie (eine Rilpivirin-Tablette [25 mg] und eine Cabotegravir-Tablette [30 mg]) einen der zweimonatlichen Injektionstermine ersetzen. Die erste Dosis der oralen Therapie sollte ungefähr zwei Monate (± 7 Tage) nach den letzten Injektionsdosen von REKAMBYS und Cabotegravir eingenommen werden. Die Wiederaufnahme der Injektion sollte am Tag der Einnahme der letzten Tablette erfolgen, wie in Tabelle 4 empfohlen.

Falls mehr als zwei Monate überbrückt werden müssen, d. h., wenn mehr als eine der zweimonatlichen Injektionen versäumt werden, sollte zwei Monate nach der letzten Injektion von REKAMBYS (± 7 Tage) ein alternatives orales Therapieschema eingeleitet werden.

Tabelle 4: Dosierungsempfehlungen für REKAMBYS nach versäumten Injektionen oder oraler Therapie für Patienten mit zweimonatlichem Injektionsschema

Versäumter Injektionstermin	Vergangene Zeit seit der letzten Injektion	Empfehlung (alle Injektionen mit 3 ml)
Injektion 2 (Monat 3)	≤ 2 Monate	Setzen Sie so bald wie möglich die Injektionsdosis von 900 mg fort und fahren Sie dann mit dem zweimonatlichen Injektionsschema fort.
	> 2 Monate	Leiten Sie bei diesem Patienten die Therapie erneut mit der 900 mg-Dosis ein, gefolgt von einer zweiten 900 mg-Dosis einen Monat später. Befolgen Sie dann das zweimonatliche Injektionsschema.
Injektion 3 oder später (ab Monat 5)	≤ 3 Monate	Setzen Sie so bald wie möglich die Injektionsdosis von 900 mg fort und fahren Sie dann mit dem zweimonatlichen Injektionsschema fort.
	> 3 Monate	Leiten Sie bei diesem Patienten die Therapie erneut mit der 900 mg-Dosis ein, gefolgt von einer zweiten 900 mg-Dosis einen Monat später. Befolgen Sie dann das zweimonatliche Injektionsschema.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Es liegen nur begrenzte Informationen über die Anwendung von REKAMBYS bei Patienten im Alter von > 65 Jahren vor. Bei älteren Patienten ist keine Dosisanpassung von REKAMBYS erforderlich (siehe Abschnitte 5.1 und 5.2).

Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter oder mäßiger Nierenfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich. Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung oder terminaler Niereninsuffizienz sollte die Kombination von REKAMBYS mit einem starken CYP3A-Inhibitor nur angewendet werden, wenn der Nutzen die Risiken überwiegt. Patienten mit einer geschätzten Kreatinin-Clearance von < 50 ml/min/1,73 m² wurden nicht in die Phase-III-Studien aufgenommen. Zu Dialysepatienten liegen keine Daten vor, Abweichungen bezüglich Pharmakokinetik sind bei dieser Patientengruppe jedoch nicht zu erwarten (siehe Abschnitt 5.2).

Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter oder mäßiger Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Score A oder B) ist keine Dosisanpassung erforderlich, doch ist bei Patienten mit mäßiger Leberfunktionsstörung Vorsicht geboten. Zu Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Score C) liegen keine Daten vor. Deshalb wird REKAMBYS für diese Patienten nicht empfohlen (siehe Abschnitt 5.2).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von REKAMBYS bei Kindern und Jugendlichen im Alter < 18 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Zur intramuskulären Anwendung.

Es muss mit Vorsicht vorgegangen werden, um eine unbeabsichtigte Injektion von REKAMBYS in ein Blutgefäß zu vermeiden.

REKAMBYS darf nur von medizinischem Fachpersonal angewendet werden. Hinweise zur Anwendung siehe „Hinweise zur Handhabung“ in der Gebrauchsinformation.

REKAMBYS muss immer zusammen mit einer Cabotegravir-Injektion angewendet werden. Die REKAMBYS- und Cabotegravir-Injektionen müssen dabei während desselben Termins an getrennten

Injektionsstellen in der Glutealregion angewendet werden. Die Reihenfolge der Injektionen ist dabei unerheblich.

Bei der Anwendung von REKAMBYS sollte das medizinische Fachpersonal den Body-Mass-Index (BMI) des Patienten berücksichtigen, um sicherzustellen, dass die Nadellänge ausreicht, um den Gluteus-Muskel zu erreichen. Die Packung enthält 1 Injektionsnadel (siehe Abschnitt 6.5.).

Die Durchstechflasche sollte fest gehalten und 10 Sekunden lang kräftig geschüttelt werden. Die Durchstechflasche sollte umgedreht und die Resuspension geprüft werden. Die Suspension muss homogen aussehen. Wenn sie nicht homogen aussieht, muss die Durchstechflasche erneut geschüttelt werden. Es ist normal, wenn kleine Luftblasen zu sehen sind.

Die Injektionen müssen in die ventrogluteale (empfohlen) oder dorsogluteale Region erfolgen.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Da es aufgrund der CYP3A-Enzyminduktion zu einer erheblichen Abnahme der Rilpivirin-Konzentration im Plasma mit einem daraus resultierenden Verlust der therapeutischen Wirkung von REKAMBYS kommen kann, darf REKAMBYS nicht gleichzeitig mit den folgenden Arzneimitteln angewendet werden (siehe Abschnitt 4.5):

- den Antikonvulsiva Carbamazepin, Oxcarbazepin, Phenobarbital, Phenytoin
- den antimykobakteriellen Therapeutika Rifabutin, Rifampicin, Rifapentin
- dem systemischen Glukokortikoid Dexamethason (außer einer Behandlung mit einer Einzeldosis)
- Johanniskraut (*Hypericum perforatum*).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Risiko einer Resistenz nach Behandlungsabbruch

Um das Risiko der Entwicklung einer Virusresistenz zu minimieren, ist es unerlässlich, ein alternatives, vollständig suppressives antiretrovirales Regime innerhalb eines Monats nach der letzten Injektion von REKAMBYS bei einem monatlichen Dosierungsschema und innerhalb von zwei Monaten nach der letzten Injektion von REKAMBYS bei einem zweimonatlichen Dosierungsschema einzuführen.

Wenn ein virologisches Versagen vermutet wird, sollte so schnell wie möglich ein alternatives Behandlungsregime eingeleitet werden.

Langwirksame Eigenschaften der Rilpivirin-Injektion

Restkonzentrationen von Rilpivirin können über längere Zeiträume (bis zu 4 Jahre bei einigen Patienten) im systemischen Kreislauf der Patienten verbleiben und sollten bei Absetzen von REKAMBYS berücksichtigt werden (siehe Abschnitte 4.5, 4.6, 4.7, 4.9).

Baseline-Faktoren im Zusammenhang mit virologischem Versagen

Vor Beginn des Injektionsschemas sollte berücksichtigt werden, dass multivariable Analysen darauf hindeuten, dass eine Kombination von mindestens 2 der folgenden Basis-Faktoren mit einem erhöhten Risiko für virologisches Versagen verbunden sein können: archivierte Mutationen einer Rilpivirin-Resistenz, HIV-1-Subtyp A6/A1 oder BMI ≥ 30 kg/m². Bei Patienten mit einer unvollständigen oder unklaren Behandlungshistorie ohne Resistenzanalysen vor Therapiestart ist entweder bei einem BMI von ≥ 30 kg/m² oder HIV-1-Subtyp A6/A1 Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 5.1).

Reaktionen nach der Injektion

Eine teilweise intravenöse Anwendung kann zu Nebenwirkungen aufgrund vorübergehend erhöhter Plasmakonzentrationen führen. In klinischen Studien wurden innerhalb von Minuten nach der Injektion von Rilpivirin schwerwiegende Reaktionen nach der Injektion berichtet, darunter Dyspnoe, Agitiertheit, abdominale Krämpfe, Hitzewallungen, Schweißausbrüche, Taubheitsgefühl im Mund und Veränderungen des Blutdrucks. Diese Ereignisse waren sehr selten und begannen innerhalb weniger Minuten nach der Injektion wieder abzuklingen.

Bei der Vorbereitung und Anwendung von REKAMBYS sind die Hinweise zur Handhabung sorgfältig zu befolgen, um eine versehentliche intravenöse Anwendung zu vermeiden. Beobachten Sie die Patienten für einen kurzen Zeitraum (ca. 10 Minuten) nach der Injektion. Wenn bei einem Patienten eine Reaktion nach der Injektion auftritt, überwachen und behandeln Sie ihn wie klinisch indiziert.

Kardiovaskuläre Symptome

REKAMBYS sollte bei gleichzeitiger Anwendung mit einem Arzneimittel mit bekanntem Risiko für Torsade-de-Pointes-Tachykardie mit Vorsicht angewendet werden. Bei supratherapeutischen Dosen (75 und 300 mg einmal täglich) war orales Rilpivirin mit einer Verlängerung des QTc-Intervalls im Elektrokardiogramm (EKG) assoziiert (siehe Abschnitte 4.5, 4.8 und 5.2). Bei der empfohlenen Dosierung von 25 mg einmal täglich war orales Rilpivirin nicht mit klinisch relevanten Auswirkungen auf das QTc-Intervall assoziiert. Die Plasmakonzentrationen von Rilpivirin nach REKAMBYS-Injektionen sind vergleichbar mit denen, die bei einer Behandlung mit oralem Rilpivirin erreicht werden.

Patienten mit gleichzeitiger Hepatitis-B-/Hepatitis-C-Virusinfektion

Patienten mit gleichzeitiger Hepatitis-B-Infektion wurden von Studien mit REKAMBYS ausgeschlossen. Es wird nicht empfohlen, REKAMBYS bei Patienten mit gleichzeitiger Hepatitis-B-Infektion einzuleiten. Bei Patienten mit gleichzeitiger Hepatitis-B-Infektion, die orales Rilpivirin erhielten, war die Inzidenz der Leberenzym-Erhöhung höher als bei Patienten, die orales Rilpivirin erhielten und nicht gleichzeitig mit Hepatitis B infiziert waren. Für eine Behandlung der HIV-Infektion bei Patienten mit gleichzeitiger Hepatitis-B-Infektion sollten Ärzte die aktuellen Therapieleitlinien für die HIV-Therapie beachten.

Für Patienten mit gleichzeitiger Hepatitis-C-Infektion liegen nur begrenzte Daten vor. Bei Patienten mit gleichzeitiger Hepatitis-C-Infektion, die orales Rilpivirin erhielten, war die Inzidenz erhöhter Leberenzyme höher als bei Patienten, die orales Rilpivirin erhielten und nicht gleichzeitig mit Hepatitis C infiziert waren. Die pharmakokinetische Verfügbarkeit von oralem und injiziertem Rilpivirin bei koinfizierten Patienten war mit der von Patienten ohne Hepatitis-C-Koinfektion vergleichbar. Bei Patienten mit gleichzeitiger Hepatitis-C-Infektion wird empfohlen, die Leberfunktion zu überwachen.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln

REKAMBYS soll nicht zusammen mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln angewendet werden, mit Ausnahme von Cabotegravir-Injektionen zur Behandlung von HIV-1-Infektionen (siehe Abschnitt 4.5).

Schwangerschaft

Bisher liegen nur begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von REKAMBYS bei Schwangeren vor. Die Anwendung von REKAMBYS wird während der Schwangerschaft nicht empfohlen, außer wenn der erwartete Nutzen das potenzielle Risiko rechtfertigt. Eine geringere Verfügbarkeit von oralem Rilpivirin wurde beobachtet, wenn Rilpivirin 25 mg einmal täglich während der Schwangerschaft eingenommen wurde. In den Phase-III-Studien mit oralem Rilpivirin war eine geringere Verfügbarkeit von Rilpivirin, ähnlich wie die während der Schwangerschaft beobachtete, mit einem erhöhten Risiko

für ein virologisches Versagen verbunden, daher sollte die Viruslast engmaschig überwacht werden. Alternativ sollte eine Umstellung zu einer anderen antiretroviralen Therapie erwogen werden (siehe Abschnitte 4.6, 5.1 und 5.2).

Immun-Rekonstitutions-Syndrom

Bei HIV-infizierten Patienten mit einer schweren Immunschwäche zu Beginn der antiretroviralen Kombinationstherapie (CART) kann eine entzündliche Reaktion auf asymptomatische oder residuale opportunistische Erreger auftreten und schwere klinische Zustände oder eine Verstärkung der Symptome hervorrufen. Typischerweise wurden solche Reaktionen innerhalb der ersten Wochen oder Monate nach Beginn der CART beobachtet. Entsprechende Beispiele sind Zytomegalievirus-Retinitis, disseminierte und/oder lokale mykobakterielle Infektionen und *Pneumocystis-jirovecii*-Pneumonie. Etwaige entzündliche Symptome sollten untersucht und gegebenenfalls behandelt werden. Es liegen auch Berichte über Autoimmunerkrankungen (wie z. B. Morbus Basedow und Autoimmunhepatitis) vor, die im Rahmen einer Immunreaktivierung auftraten; allerdings ist der Zeitpunkt des Auftretens sehr variabel und diese Ereignisse können viele Monate nach Beginn der Behandlung auftreten.

HIV-Übertragung

Obwohl sich gezeigt hat, dass eine erfolgreiche Virussuppression durch eine antiretrovirale Therapie das Risiko einer sexuellen Übertragung erheblich reduziert, kann ein Restrisiko nicht ausgeschlossen werden. Vorsichtsmaßnahmen zur Vermeidung der Übertragung sollten gemäß den nationalen Leitlinien getroffen werden.

Opportunistische Infektionen

Patienten müssen darauf hingewiesen werden, dass REKAMBYS oder jede andere antiretrovirale Therapie nicht zu einer Heilung der HIV-Infektion führt und dass sie auch weiterhin opportunistische Infektionen oder andere Komplikationen einer HIV-Infektion entwickeln können. Daher sollten die Patienten unter enger klinischer Überwachung durch Ärzte bleiben, die Erfahrung in der Behandlung dieser HIV-assoziierten Erkrankungen besitzen.

Sonstige Bestandteile

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Injektion, d. h., es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

REKAMBYS wird in Kombination mit einer Cabotegravir-Injektion als vollständiges Behandlungsregime für die Behandlung der HIV-1-Infektion angewendet und darf nicht gleichzeitig mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zur Behandlung von HIV-1 angewendet werden. Deshalb sind keine Informationen zu Arzneimittelwechselwirkungen mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln enthalten. Was Arzneimittelwechselwirkungen angeht, gibt es nach dem Absetzen von REKAMBYS keine Einschränkungen für die Anwendung anderer antiretroviraler Arzneimittel.

Für die orale Einleitungsphase (Lead-in) mit Rilpivirin und für den Fall, dass versäumte Dosen durch eine orale Behandlung mit Rilpivirin ersetzt werden, finden Sie Informationen über Arzneimittelwechselwirkungen in der Fachinformation der oralen Rilpivirin-Tablette.

Arzneimittel, die die Verfügbarkeit von Rilpivirin beeinflussen

Rilpivirin wird vorwiegend über Cytochrom P450-(CYP)3A metabolisiert. Arzneimittel, die CYP3A induzieren oder hemmen, können daher die Clearance von Rilpivirin beeinflussen (siehe Abschnitt 5.2). Bei gleichzeitiger Anwendung von Rilpivirin mit Arzneimitteln, die CYP3A induzieren, wurden verminderte Plasmakonzentrationen von Rilpivirin beobachtet, wodurch die therapeutische Wirkung von Rilpivirin vermindert sein kann.

Bei gleichzeitiger Anwendung von Rilpivirin mit Arzneimitteln, die CYP3A hemmen, wurden erhöhte Plasmakonzentrationen von Rilpivirin beobachtet.

Bei der Anwendung von oralem Rilpivirin sind Protonenpumpenhemmer kontraindiziert (siehe Fachinformation der oralen Rilpivirin-Tablette, Abschnitt 4.3).

Arzneimittel, die durch die Anwendung von Rilpivirin beeinflusst werden

Rilpivirin hat wahrscheinlich keinen klinisch relevanten Effekt auf die Verfügbarkeit von Arzneimitteln, die durch CYP-Enzyme metabolisiert werden.

Rilpivirin hemmt P-Glykoprotein *in vitro* (IC₅₀ beträgt 9,2 µM). In einer klinischen Studie hatte orales Rilpivirin (25 mg einmal täglich) keinen signifikanten Einfluss auf die Pharmakokinetik von Digoxin.

Rilpivirin hemmt *in vitro* den MATE-2K-Transporter mit einem IC₅₀ von < 2,7 nM. Die klinische Bedeutung dieses Befundes ist derzeit unbekannt.

Wechselwirkungstabelle

Ausgewählte etablierte und theoretische Wechselwirkungen zwischen Rilpivirin und gleichzeitig angewendeten Arzneimitteln sind in Tabelle 5 aufgeführt. Diese basieren auf den Studien, die mit oralem Rilpivirin durchgeführt wurden, oder es handelt sich um potenzielle Arzneimittelwechselwirkungen, die auftreten könnten (Anstieg ist als „↑“ gekennzeichnet, Abnahme als „↓“, keine Veränderung als „↔“, nicht zutreffend als „n. z.“, Konfidenzintervall als „KI“).

Tabelle 5: Wechselwirkungen und Dosierungsempfehlungen bei Anwendung mit anderen Arzneimitteln

Arzneimittel entsprechend Behandlungsgebieten	Wechselwirkung Veränderung der geometrischen Mittelwerte (%) ^Ω	Empfehlungen bezüglich einer gleichzeitigen Anwendung
ANTIVIRALE ARZNEIMITTEL		
Cabotegravir	Cabotegravir AUC ↔ Cabotegravir C _{min} ↔ Cabotegravir C _{max} ↔ Rilpivirin AUC ↔ Rilpivirin C _{min} ↓ 8 % Rilpivirin C _{max} ↔	Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich.
Ribavirin	Nicht untersucht. Es wird keine klinisch relevante Arzneimittelwechselwirkung erwartet.	Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich.
ANTI-KONVULSIVA		
Carbamazepin Oxcarbazepin Phenobarbital Phenytoin	Nicht untersucht. Es werden stark verminderte Plasmakonzentrationen von Rilpivirin erwartet. (Induktion von CYP3A-Enzymen)	Rilpivirin darf nicht in Kombination mit diesen Antikonvulsiva angewendet werden, da eine gleichzeitige Anwendung zu einem Verlust der therapeutischen Wirkung von Rilpivirin führen kann (siehe Abschnitt 4.3).

AZOL-ANTIMYKOTIKA		
Ketoconazol* [#] 400 mg einmal täglich	Ketoconazol AUC ↓ 24 % Ketoconazol C _{min} ↓ 66 % Ketoconazol C _{max} ↔ (Induktion von CYP3A durch die hohe Rilpivirindosis in der Studie) Rilpivirin AUC ↑ 49 % Rilpivirin C _{min} ↑ 76 % Rilpivirin C _{max} ↑ 30 % (Hemmung von CYP3A-Enzymen)	Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich.
Fluconazol Itraconazol Posaconazol Voriconazol	Nicht untersucht. Die gleichzeitige Anwendung von REKAMBYS und Azol-Antimykotika kann zu erhöhten Plasmakonzentrationen von Rilpivirin führen. (Hemmung von CYP3A-Enzymen)	Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich.
ANTIMYKOBAKTERIELLE THERAPEUTIKA		
Rifabutin* 300 mg einmal täglich [†] 300 mg einmal täglich (+ 25 mg Rilpivirin einmal täglich) 300 mg einmal täglich (+ 50 mg Rilpivirin einmal täglich)	Rifabutin AUC ↔ Rifabutin C _{min} ↔ Rifabutin C _{max} ↔ 25- <i>O</i> -Desacetyl-rifabutin AUC ↔ 25- <i>O</i> -Desacetyl-rifabutin C _{min} ↔ 25- <i>O</i> -Desacetyl-rifabutin C _{max} ↔ Rilpivirin AUC ↓ 42 % Rilpivirin C _{min} ↓ 48 % Rilpivirin C _{max} ↓ 31 % Rilpivirin AUC ↑ 16 %* Rilpivirin C _{min} ↔* Rilpivirin C _{max} ↑ 43 %* * im Vergleich zu 25 mg Rilpivirin einmal täglich allein (Induktion von CYP3A-Enzymen)	REKAMBYS darf nicht in Kombination mit Rifabutin angewendet werden, da keine spezifischen Dosierungsempfehlungen festgelegt wurden. Eine gleichzeitige Anwendung wird wahrscheinlich zu einem Verlust der therapeutischen Wirkung von Rilpivirin führen (siehe Abschnitt 4.3).
Rifampicin* [#] 600 mg einmal täglich	Rifampicin AUC ↔ Rifampicin C _{min} n. z. Rifampicin C _{max} ↔ 25-Desacetyl-Rifampicin AUC ↓ 9 % 25-Desacetyl-Rifampicin C _{min} n. z. 25-Desacetyl-Rifampicin C _{max} ↔ Rilpivirin AUC ↓ 80 % Rilpivirin C _{min} ↓ 89 % Rilpivirin C _{max} ↓ 69 % (Induktion von CYP3A-Enzymen)	Rilpivirin darf nicht in Kombination mit Rifampicin angewendet werden, da eine gleichzeitige Anwendung wahrscheinlich zu einem Verlust der therapeutischen Wirkung von Rilpivirin führt (siehe Abschnitt 4.3).
Rifapentin	Nicht untersucht. Es werden stark verminderte Plasmakonzentrationen von Rilpivirin erwartet. (Induktion von CYP3A-Enzymen)	Rilpivirin darf nicht in Kombination mit Rifapentin angewendet werden, da eine gleichzeitige Anwendung wahrscheinlich zu einem Verlust der therapeutischen Wirkung von Rilpivirin führt (siehe Abschnitt 4.3).
MAKROLID-ANTIBIOTIKA		
Clarithromycin Erythromycin	Nicht untersucht. Es wird eine erhöhte Verfügbarkeit von Rilpivirin erwartet. (Hemmung von CYP3A-Enzymen)	Wenn möglich, sollten Alternativen, wie Azithromycin, in Betracht gezogen werden.

GLUKOKORTIKOIDE ODER KORTIKOSTEROIDE		
Dexamethason (systemisch, außer bei Anwendung einer Einzeldosis)	Nicht untersucht. Es werden dosisabhängig verminderte Plasmakonzentrationen von Rilpivirin erwartet. (Induktion von CYP3A-Enzymen)	Rilpivirin soll nicht in Kombination mit systemischem Dexamethason (ausgenommen ist eine Einzeldosis) angewendet werden, da eine gleichzeitige Anwendung zu einem Verlust der therapeutischen Wirkung von Rilpivirin führen kann (siehe Abschnitt 4.3). Alternativen sollten in Betracht gezogen werden, insbesondere bei Langzeitanwendung.
NARKOTISCHE ANALGETIKA		
Methadon* 60–100 mg einmal täglich, individuell angepasste Dosis	R(-) Methadon AUC ↓ 16 % R(-) Methadon C _{min} ↓ 22 % R(-) Methadon C _{max} ↓ 14 % Rilpivirin AUC ↔* Rilpivirin C _{min} ↔* Rilpivirin C _{max} ↔* * auf historischen Kontrollen basierend	Zu Beginn der gleichzeitigen Anwendung von Methadon und Rilpivirin sind keine Dosisanpassungen erforderlich. Es wird jedoch eine klinische Überwachung empfohlen, da die Methadon-Erhaltungstherapie bei einigen Patienten eventuell angepasst werden muss.
ANTIARRHYTHMIKA		
Digoxin*	Digoxin AUC ↔ Digoxin C _{min} n. z. Digoxin C _{max} ↔	Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich.
ANTIDIABETIKA		
Metformin*	Metformin AUC ↔ Metformin C _{min} n. z. Metformin C _{max} ↔	Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich.
PFLANZLICHE PRODUKTE		
Johanniskraut (<i>Hypericum perforatum</i>)	Nicht untersucht. Es werden stark verminderte Plasmakonzentrationen von Rilpivirin erwartet. (Induktion von CYP3A-Enzymen)	Rilpivirin darf nicht in Kombination mit Produkten, die Johanniskraut enthalten, angewendet werden, da eine gleichzeitige Anwendung zu einem Verlust der therapeutischen Wirkung von Rilpivirin führen kann (siehe Abschnitt 4.3).
ANALGETIKA		
Paracetamol*# 500 mg-Einzeldosis	Paracetamol AUC ↔ Paracetamol C _{min} n. z. Paracetamol C _{max} ↔ Rilpivirin AUC ↔ Rilpivirin C _{min} ↑ 26 % Rilpivirin C _{max} ↔	Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich.
ORALE KONTRAZEPTIVA		
Ethinylestradiol* 0,035 mg einmal täglich Norethisteron* 1 mg einmal täglich	Ethinylestradiol AUC ↔ Ethinylestradiol C _{min} ↔ Ethinylestradiol C _{max} ↑ 17 % Norethisteron AUC ↔ Norethisteron C _{min} ↔ Norethisteron C _{max} ↔ Rilpivirin AUC ↔* Rilpivirin C _{min} ↔* Rilpivirin C _{max} ↔* * auf historischen Kontrollen basierend	Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich.

HMG-CoA-REDUKTASE-HEMMER		
Atorvastatin* [#] 40 mg einmal täglich	Atorvastatin AUC ↔ Atorvastatin C _{min} ↓ 15 % Atorvastatin C _{max} ↑ 35 % Rilpivirin AUC ↔ Rilpivirin C _{min} ↔ Rilpivirin C _{max} ↓ 9 %	Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich.
PHOSPHODIESTERASE-TYP-5-(PDE-5)-HEMMER		
Sildenafil* [#] 50 mg-Einzeldosis	Sildenafil AUC ↔ Sildenafil C _{min} n. z. Sildenafil C _{max} ↔ Rilpivirin AUC ↔ Rilpivirin C _{min} ↔ Rilpivirin C _{max} ↔	Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich.
Vardenafil Tadalafil	Nicht untersucht.	Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich.

^Ω % Zunahme/Abnahme basiert auf Studien zu Arzneimittelwechselwirkungen mit oralem Rilpivirin.

* Die Wechselwirkung zwischen Rilpivirin und dem Arzneimittel wurde in einer klinischen Studie untersucht. Alle anderen aufgeführten Wechselwirkungen beruhen auf Vorhersagen.

Diese Wechselwirkungsstudie wurde mit einer höheren Dosis als der empfohlenen Dosis für Rilpivirin durchgeführt, wobei die maximale Wirkung auf das gleichzeitig angewendete Arzneimittel untersucht wurde. Die Dosierungsempfehlung bezieht sich auf die empfohlene Dosis Rilpivirin von 25 mg einmal täglich.

Arzneimittel, die das QT-Intervall verlängern

Die Anwendung von oralem Rilpivirin in der empfohlenen Dosis von 25 mg einmal täglich ist nicht mit einem klinisch relevanten Effekt auf die QTc-Zeit assoziiert. Die Plasmakonzentrationen von Rilpivirin nach REKAMBYS-Injektionen in der empfohlenen Dosis von 600 mg monatlich oder 900 mg alle 2 Monate sind vergleichbar mit denen, die mit oralem Rilpivirin in einer Dosis von 25 mg/täglich erreicht werden. In einer Studie mit gesunden Studienteilnehmern verlängerten suprathérapeutische Dosen von oralem Rilpivirin (75 mg einmal täglich und 300 mg einmal täglich) das QTc-Intervall im EKG (siehe Abschnitt 5.1). Die gleichzeitige Anwendung von REKAMBYS mit Arzneimitteln, die bekanntermaßen das Risiko für Torsade-de-Pointes-Tachykardie erhöhen, sollte mit Vorsicht erfolgen (siehe Abschnitt 4.4).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Die Auswirkung von REKAMBYS auf die Schwangerschaft beim Menschen ist nicht bekannt.

Weitergehende Erfahrungen mit oralem Rilpivirin an schwangeren Frauen (zwischen 300–1.000 Schwangerschaftsausgänge) deuten nicht auf ein Fehlbildungsrisiko oder eine fetale/neonatale Toxizität von Rilpivirin hin.

Eine Studie mit 19 schwangeren Frauen, die im zweiten und dritten Trimenon sowie nach der Geburt mit oralem Rilpivirin in Kombination mit einem Basisregime behandelt wurden, zeigte geringere Verfügbarkeiten von oralem Rilpivirin während der Schwangerschaft, weshalb die Viruslast genau überwacht werden sollte, wenn REKAMBYS während der Schwangerschaft angewendet wird.

Tierexperimentelle Studien haben keine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

Die Anwendung von REKAMBYS wird während der Schwangerschaft nicht empfohlen, außer wenn der erwartete Nutzen das potenzielle Risiko rechtfertigt.

Ein alternatives orales Therapieschema sollte im Einklang mit den aktuellen Behandlungsleitlinien erwogen werden. Nach Absetzen von REKAMBYS kann Rilpivirin bei einigen Patienten für bis zu 4 Jahre im systemischen Kreislauf verbleiben (siehe Abschnitt 4.4).

Stillzeit

Ausgehend von Daten aus tierexperimentellen Studien wird erwartet, dass Rilpivirin in die Muttermilch übergeht, auch wenn dies beim Menschen noch nicht bestätigt wurde. Rilpivirin kann bei einigen Patienten bis zu 4 Jahre nach Absetzen von REKAMBYS in der Muttermilch vorhanden sein.

Es wird empfohlen, dass HIV-infizierte Frauen ihre Kinder unter keinen Umständen stillen, um eine Übertragung von HIV zu vermeiden.

Fertilität

Es liegen keine Daten über die Auswirkung von Rilpivirin auf die Fertilität beim Menschen vor. In tierexperimentellen Studien wurden keine klinisch relevanten Wirkungen auf die Fertilität festgestellt (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Die Patienten sollten darauf hingewiesen werden, dass bei der Behandlung mit REKAMBYS Erschöpfung (Fatigue), Schwindelgefühl und Somnolenz auftreten können (siehe Abschnitt 4.8).

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen aus allen Studien mit einmal monatlicher Anwendung waren Reaktionen an der Injektionsstelle (bis zu 84 %), Kopfschmerzen (bis zu 12 %) und Fieber (10 %).

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen bei zweimonatlicher Anwendung waren Reaktionen an der Injektionsstelle (76 %), Kopfschmerzen (7 %) und Fieber (7 %).

Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen

Die mit Rilpivirin und/oder Cabotegravir identifizierten Nebenwirkungen sind nach Systemorganklassen (SOC) und Häufigkeiten aufgelistet (siehe Tabelle 6). Die Häufigkeiten sind definiert als sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$) und gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$).

Tabelle 6: Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen¹

MedDRA-Systemorganklasse (SOC)	Häufigkeitskategorie	Nebenwirkungen (Therapieschema mit Rilpivirin + Cabotegravir)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Häufig	verminderte Anzahl der weißen Blutkörperchen ² , vermindertes Hämoglobin ² , verminderte Thrombozytenzahl ²
Erkrankungen des Immunsystems	Gelegentlich	Immun-Rekonstitutions-Syndrom ²
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Sehr häufig	erhöhtes Gesamtcholesterin (nüchtern) ² , erhöhtes LDL-Cholesterin (nüchtern) ²
	Häufig	verminderter Appetit ² , erhöhte Triglyceride (nüchtern) ²
Psychiatrische Erkrankungen	Häufig	Depression, Angst, abnorme Träume, Schlaflosigkeit, Schlafstörung ² , depressive Verstimmung ²
Erkrankungen des Nervensystems	Sehr häufig	Kopfschmerzen
	Häufig	Schwindelgefühl
	Gelegentlich	Somnolenz, vasovagale Reaktionen (als Reaktion auf Injektionen)
	Sehr häufig	erhöhte Pankreasamylase ²

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Häufig	Übelkeit, Erbrechen, Abdominalschmerz ³ , Flatulenz, Diarrhö, abdominale Beschwerden ² , Mundtrockenheit ² , erhöhte Lipase ²
Leber- und Gallenerkrankungen	Gelegentlich	Lebertoxizität
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Häufig	Ausschlag ⁴
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Häufig	Myalgie
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Sehr häufig	Reaktionen an der Injektionsstelle (Schmerzen und Beschwerden, Knötchen, Induration), Fieber ⁵
	Häufig	Reaktionen an der Injektionsstelle (Schwellung, Erythem, Pruritus, blaue Flecken, Wärme, Hämatom), Erschöpfung (Fatigue), Asthenie, Unwohlsein
	Gelegentlich	Reaktionen an der Injektionsstelle (Zellulitis, Abszess, Gefühllosigkeit, Blutungen, Verfärbung)
Untersuchungen	Häufig	Gewicht erhöht
	Gelegentlich	Transaminase erhöht, Bilirubin im Blut erhöht

¹ Die Häufigkeit der identifizierten Nebenwirkungen basiert auf allen berichteten Vorkommnissen der Ereignisse und ist nicht auf diejenigen beschränkt, die vom Prüfer als zumindest möglicherweise mit der Behandlung assoziiert betrachtet werden.

² Weitere unerwünschte Arzneimittelwirkungen, die mit oralem Rilpivirin in anderen Studien beobachtet wurden.

³ Abdominalschmerz umfasst die folgenden bevorzugten Bezeichnungen nach MedDRA: Abdominalschmerz und Schmerzen im Oberbauch.

⁴ Ausschlag umfasst die folgenden bevorzugten Bezeichnungen nach MedDRA: Ausschlag, erythematöser Hautausschlag, Ausschlag generalisiert, makulöser Ausschlag, Ausschlag makulo-papulös, Ausschlag morbilliform, Ausschlag papulös, Ausschlag mit Juckreiz.

⁵ Fieber umfasst die folgenden bevorzugten Bezeichnungen nach MedDRA: Fieber, Wärmegefühl, Körpertemperatur erhöht.

Beschreibung von ausgewählten Nebenwirkungen

Lokale Reaktionen an der Injektionsstelle (ISR, Injection Site Reaction)

Bis zu 1 % der Studienteilnehmer brachen die Behandlung mit Rilpivirin- und Cabotegravir-Injektionen aufgrund von Reaktionen an der Injektionsstelle ab.

Die Reaktionen an der Injektionsstelle waren im Allgemeinen leicht (Grad 1, 70 %–75 % der Studienteilnehmer) oder mittelschwer (Grad 2, 27 %–36 % der Studienteilnehmer). Bei 3 %–4 % der Studienteilnehmer traten schwere (Grad 3) ISR auf. Die mediane Dauer der ISR-Ereignisse betrug 3 Tage. Der Prozentsatz der Studienteilnehmer, die ISR berichteten, nahm im Laufe der Zeit ab.

Gewichtszunahme

In Woche 48 nahmen Studienteilnehmer in den Phase-III-Studien FLAIR und ATLAS, die Rilpivirin plus Cabotegravir erhielten, im Median 1,5 kg an Gewicht zu; Studienteilnehmer, die ihr aktuelles antiretrovirales Therapieschema (CAR) fortsetzten, nahmen im Median 1,0 kg zu (gepoolte Analyse).

In den individuellen Studien FLAIR und ATLAS betrug die mediane Gewichtszunahme in den Studienarmen unter Rilpivirin plus Cabotegravir 1,3 kg bzw. 1,8 kg, verglichen mit 1,5 kg und 0,3 kg in den Studienarmen unter CAR.

In Woche 48 betrug in der Studie ATLAS-2M die mediane Gewichtszunahme sowohl in den Studienarmen mit monatlicher als auch mit zweimonatlicher Anwendung von Rilpivirin+Cabotegravir 1,0 kg.

Änderungen der Laborwerte

Erhöhte Transaminasenwerte (ALT/AST) traten bei Patienten auf, die während der klinischen Studien Rilpivirin plus Cabotegravir erhielten. Diese Erhöhungen wurden in erster Linie einer akuten Virushepatitis zugeschrieben. Bei einigen wenigen Patienten, die orales Rilpivirin plus orales Cabotegravir erhielten, war die Erhöhung der Transaminasenwerte auf eine vermutete arzneimittelbedingte Lebertoxizität zurückzuführen; diese Veränderungen waren nach Absetzen der Behandlung reversibel.

Geringe, nicht progrediente Erhöhungen des Gesamtbilirubins (ohne klinischen Ikterus) wurden bei der Behandlung mit Rilpivirin plus Cabotegravir beobachtet. Diese Veränderungen werden nicht als klinisch relevant angesehen, da sie wahrscheinlich die Konkurrenz zwischen Cabotegravir und unkonjugiertem Bilirubin in Bezug auf einen gemeinsamen Stoffwechselweg (UGT1A1) widerspiegeln.

Bei klinischen Studien mit Rilpivirin plus Cabotegravir wurden erhöhte Lipasen beobachtet. Eine Lipaseerhöhung der Grade 3 und 4 trat bei Rilpivirin plus Cabotegravir mit einer höheren Inzidenz im Vergleich zur CAR auf. Diese Erhöhungen waren im Allgemeinen asymptomatisch und führten nicht zum Absetzen von Rilpivirin plus Cabotegravir. In der Studie ATLAS-2M wurde ein Fall von tödlicher Pankreatitis mit Grad 4 Lipaseerhöhung und Störfaktoren (einschließlich Pankreatitis in der Anamnese) berichtet, bei dem die Kausalität zum Injektionsschema nicht ausgeschlossen werden konnte.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Derzeit liegen nur begrenzte Erfahrungen mit einer Überdosierung von REKAMBYS vor. Bei einer Überdosierung sollte der Patient unterstützend und wie klinisch indiziert behandelt werden, gegebenenfalls mit Überwachung der Vitalparameter und des EKGs (QT-Intervall). Da Rilpivirin in hohem Maße an Plasmaproteine gebunden ist, ist es unwahrscheinlich, dass der Wirkstoff durch Dialyse erheblich eliminiert wird.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antivirale Mittel zur systemischen Anwendung, nichtnukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren, ATC-Code: J05AG05

Wirkmechanismus

Rilpivirin ist ein Diarylpyrimidin-nichtnukleosidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor (NNRTI) von HIV-1. Die Aktivität von Rilpivirin wird durch eine nicht-kompetitive Hemmung der reversen Transkriptase (RT) von HIV-1 vermittelt. Rilpivirin hemmt nicht die menschlichen zellulären DNA-Polymerasen α , β und γ .

Antivirale Aktivität *in vitro*

Rilpivirin erwies sich als wirksam gegen Laborstämme vom HIV-1-Wildtyp bei akut infizierten T-Zell-Linien mit einem medianen EC₅₀-Wert für HIV-1/IIIB von 0,73 nM (0,27 ng/ml). Obwohl Rilpivirin *in vitro* eine begrenzte Aktivität gegen HIV-2 mit EC₅₀-Werten im Bereich von 2.510 bis 10.830 nM (920 bis 3.970 ng/ml) zeigte, wird die Behandlung einer HIV-2-Infektion mit Rilpivirin aufgrund fehlender klinischer Daten nicht empfohlen.

Des Weiteren hat Rilpivirin antivirale Aktivität gegen ein breites Spektrum von primären Isolaten der HIV-1-Gruppe M (Subtypen A, B, C, D, F, G, H) mit EC₅₀-Werten im Bereich von 0,07 bis 1,01 nM (0,03 bis 0,37 ng/ml) und primären Isolaten der Gruppe O mit EC₅₀-Werten im Bereich von 2,88 bis 8,45 nM (1,06 bis 3,10 ng/ml) gezeigt.

Resistenz

Unter Berücksichtigung aller verfügbaren *in-vitro*-Daten und der bei nicht vorbehandelten Patienten unter oralem Rilpivirin erhobenen *in-vivo*-Daten könnten folgende Resistenz-assoziierten Mutationen, wenn sie bei Baseline vorliegen, die Aktivität von Rilpivirin beeinflussen: K101E, K101P, E138A, E138G, E138K, E138R, E138Q, V179L, Y181C, Y181I, Y181V, Y188L, H221Y, F227C, M230I, M230L und die Kombination von L100I und K103N.

In Zellkultur

Ausgehend von Viren vom HIV-1-Wildtyp unterschiedlicher Herkunft und unterschiedlichen Subtyps sowie von NNRTI-resistenten HIV-1 wurden in Zellkultur Rilpivirin-resistente Stämme selektiert. Die am häufigsten beobachteten Resistenz-assoziierten Mutationen, die sich entwickelten, waren L100I, K101E, V108I, E138K, V179F, Y181C, H221Y, F227C und M230I.

Virussupprimierte Patienten

Die Zahl der Studienteilnehmer, die die Kriterien für ein bestätigtes virologisches Versagen (CVF) erfüllten, war in den gepoolten Phase-III-Studien ATLAS und FLAIR gering. Hier wiesen nach 48 Wochen 7 Patienten, die Rilpivirin plus Cabotegravir erhalten hatten (7/591; 1,2 %) und 7 Patienten, die auf ihrem aktuellen antiretroviralen Therapieschema verblieben waren (7/591; 1,2 %) ein CVF auf. In der Gruppe unter Rilpivirin plus Cabotegravir wiesen in der gepoolten Analyse 5/591 Patienten (0,8 %) eine Resistenzentwicklung auf: 5/591 (0,8 %) und 4/591 (0,7 %) mit Resistenz-assoziierten Mutationen gegen Rilpivirin (K101E [n=1], E138A/E/K/T [n=1], E138A [n=1] oder E138K [n=2]) und/oder Cabotegravir (G140R [n=1], Q148R [n=2] oder N155H [n=1]). Die 4 Patienten mit CVF bei Cabotegravir plus Rilpivirin in der Studie FLAIR hatten HIV-1-Subtyp A1 (n=3) oder AG (n=1). Ein Patient mit CVF in der Studie FLAIR hat nie eine Injektion erhalten. Die 3 Patienten mit CVF bei Cabotegravir plus Rilpivirin in der Studie ATLAS wiesen den HIV-1-Subtyp A, A1 oder AG auf. Bei 2 dieser 3 Patienten mit CVF wurden die bei Versagen beobachteten mit Rilpivirin-Resistenz assoziierten Mutationen auch bei Baseline in HIV-1-DNA in mononukleären Zellen des peripheren Blutes (PBMC) nachgewiesen.

In der Studie ATLAS-2M erfüllten 10 Patienten die Kriterien für ein CVF bis Woche 48: 8/522 (1,5 %) im Q8W-Arm und 2/523 (0,4 %) im Q4W-Arm. In der Q8W-Gruppe entwickelten 5/522 (1,0 %) eine Resistenz: 4/522 (0,8 %) und 5/522 (1,0 %) jeweils mit Resistenz-assoziierten Mutationen gegen Rilpivirin (E138A [n=1], E138K [n=1], K101E [n=2] oder Y188L [n=1]) bzw. Cabotegravir (Q148R [n=3] oder N155H [n=4]). In der Q4W-Gruppe entwickelten 2/523 (0,4 %) eine Resistenz: 1/523 (0,2 %) und 2/523 (0,4 %) jeweils mit Resistenz-assoziierten Mutationen gegen Rilpivirin (K101E [n=1], M230L [n=1]) und/oder Cabotegravir (E138K [n=1], Q148R [n=1] oder N155H [n=1]). Bei Baseline wiesen im Q8W-Arm 5 Patienten Resistenz-assoziierte Mutationen gegen Rilpivirin und 1 dieser Patienten eine Resistenz-assoziierte Mutation gegen Cabotegravir auf. Keiner der Patienten im Q4W-Arm wies bei Baseline eine mit Resistenz-assoziierte Mutation gegen Rilpivirin oder Cabotegravir auf. Die 10 Patienten mit CVF bei Cabotegravir plus Rilpivirin in der ATLAS-2M-Studie wiesen den HIV-1 Subtyp A (n=1), A1 (n=2), B (n=4), C (n=2) oder Komplex (n=1) auf.

Kreuzresistenz

Viren mit zielgerichteten NNRTI-Mutationen

In einem Spektrum von 67 rekombinanten HIV-1-Laborstämmen mit einer Mutation an den mit NNRTI-Resistenz assoziierten RT-Positionen, darunter die am häufigsten gefundenen K103N und Y181C, zeigte Rilpivirin antivirale Aktivität gegen 64 (96 %) dieser Stämme. Die einzigen mit einem Verlust der Empfindlichkeit gegen Rilpivirin verbundenen Resistenz-assoziierten Mutationen waren: K101P, Y181I und Y181V. Die K103N-Mutation allein führte nicht zu einer reduzierten Empfindlichkeit gegenüber Rilpivirin, jedoch führte die Kombination von K103N und L100I zu einer 7-fach reduzierten Empfindlichkeit gegenüber Rilpivirin.

Rekombinante klinische Isolate

Rilpivirin behielt seine Empfindlichkeit ($FC \leq BCO$) gegenüber 62 % der 4.786 rekombinanten klinischen HIV-1-Isolate mit einer Resistenz gegen Efavirenz und/oder Nevirapin bei.

Bei virussupprimierten Patienten

In der Analyse nach Woche 48 der Phase-III-Studien ATLAS und FLAIR hatte sich bei 5/7 Patienten mit virologischem Versagen eine phänotypische Resistenz gegen Rilpivirin entwickelt. Bei diesen 5 Patienten wurde eine phänotypische Kreuzresistenz gegen Efavirenz (n=4), Etravirin (n=3) und Nevirapin (n=4) beobachtet.

Auswirkungen auf das Elektrokardiogramm

In einer randomisierten, Placebo- und aktiv (Moxifloxacin 400 mg einmal täglich) kontrollierten Crossover-Studie an 60 gesunden Erwachsenen mit 13 Messungen über 24 Stunden im Steady-State ergaben sich keine Auswirkungen von oralem Rilpivirin in der empfohlenen Dosis von 25 mg einmal täglich auf das QTcF-Intervall. Die Plasmakonzentrationen von Rilpivirin nach REKAMBYS-Injektionen sind vergleichbar mit denen, die mit oralem Rilpivirin in einer Dosis von 25 mg einmal täglich erreicht werden. REKAMBYS ist bei der empfohlenen Dosis von 600 mg einmal monatlich oder 900 mg alle 2 Monate nicht mit klinisch relevanten Auswirkungen auf das QTc-Intervall assoziiert.

Bei der Untersuchung supratherapeutischer oraler Rilpivirin-Dosen von 75 mg einmal täglich und 300 mg einmal täglich bei gesunden Erwachsenen betragen die mittleren maximalen, bezüglich der Zeiten abgeglichenen (obere Konfidenzgrenze von 95 %) Differenzen gegenüber Placebo beim QTcF-Intervall nach Bereinigung der Baseline-Werte 10,7 (15,3) bzw. 23,3 (28,4) ms. Eine Steady-State-Gabe von einmal täglich 75 mg und einmal täglich 300 mg oralem Rilpivirin führte zu einer mittleren C_{max} , die jeweils ungefähr um das 4,4- bzw. 11,6-Fache höher war als die mittlere Steady-State- C_{max} , die bei der empfohlenen Dosis von einmal monatlich 600 mg REKAMBYS beobachtet wurde. Eine Steady-State-Gabe von einmal täglich 75 mg und einmal täglich 300 mg oralem Rilpivirin führte zu einer mittleren C_{max} , die jeweils ungefähr um das 4,1- bzw. 10,7-Fache höher war, als die mittlere Steady-State- C_{max} , die bei der empfohlenen Dosis von 900 mg REKAMBYS alle zwei Monate beobachtet wurde.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Monatliche Injektionen

Die Wirksamkeit von REKAMBYS in Kombination mit einer Cabotegravir-Injektion wurde in zwei randomisierten, multizentrischen, aktiv-kontrollierten, parallelarmigen, offenen Nichtunterlegenheitsstudien der Phase III, FLAIR (201584) und ATLAS (201585), untersucht. Die Analyse des primären Endpunkts wurde durchgeführt, nachdem alle Patienten den Besuch in Woche 48 abgeschlossen oder die Studie vorzeitig abgebrochen hatten.

Virologisch supprimierte Patienten (nach einer Vortherapie mit Dolutegravir-basierter Behandlung für 20 Wochen)

In der Studie FLAIR erhielten 629 HIV-1-infizierte Patienten, die zuvor noch keine antiretrovirale Therapie (ART) erhalten hatten, 20 Wochen lang ein Behandlungsschema, das Dolutegravir, einen Integrase-Inhibitor (INI), enthielt (entweder Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin oder Dolutegravir + 2 andere nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren, wenn die Patienten HLA-B*5701-positiv waren). Patienten, die virussupprimiert waren (HIV-1-RNA < 50 Kopien pro ml, n=566), wurden dann randomisiert (1:1) und erhielten entweder Rilpivirin plus Cabotegravir oder weiterhin das aktuelle antiretrovirale Therapieschema (CAR). Die Patienten, die zum Behandlungsschema mit Rilpivirin plus Cabotegravir randomisiert worden waren, begannen die Behandlung mit einer oralen Einleitungs-dosis mit einer Cabotegravir-Tablette (30 mg) plus einer Rilpivirin-Tablette (25 mg) einmal täglich über mindestens 4 Wochen, gefolgt von einer Behandlung mit einer monatlichen Cabotegravir-Injektion (Monat 1: 600 mg, ab Monat 2: 400 mg) plus einer monatlichen Rilpivirin-Injektion (Monat 1: 900 mg, ab Monat 2: 600 mg) über bis zu 96 Wochen.

Virologisch supprimierte Patienten (bei antiretroviraler Vortherapie (ART) seit mindestens 6 Monaten stabil)

In der Studie ATLAS wurden 616 HIV-1-infizierte Patienten, die bereits mit einer antiretroviralen ART vorbehandelt worden waren, und (mindestens 6 Monate lang) virussupprimiert waren (HIV-1-RNA < 50 Kopien pro ml) randomisiert (1:1) und erhielten daraufhin entweder Rilpivirin plus Cabotegravir oder weiterhin das aktuelle antiretrovirale Therapieschema (CAR). Die Patienten, die zum Behandlungsschema mit Rilpivirin plus Cabotegravir randomisiert worden waren, begannen die Behandlung mit einer oralen Einleitungs-dosis mit einer Cabotegravir-Tablette (30 mg) plus einer Rilpivirin-Tablette (25 mg) einmal täglich über mindestens 4 Wochen, gefolgt von einer Behandlung mit einer monatlichen Cabotegravir-Injektion (Monat 1: 600 mg, ab Monat 2: 400 mg) plus einer monatlichen Rilpivirin-Injektion (Monat 1: 900 mg, ab Monat 2: 600 mg) über 44 weitere Wochen. In der Studie ATLAS erhielten 50 %, 17 % und 33 % der Patienten bei Baseline vor der Randomisierung entweder eine NNRTI-, PI- oder INI-Behandlung als dritte Wirkstoffklasse; dies war in allen Behandlungsarmen vergleichbar.

Gepoolte Phase-III-Studien

In der gepoolten Analyse betrug das mediane Baseline-Alter der Patienten im Behandlungsarm, der Rilpivirin plus Cabotegravir erhielt, 38 Jahre, 27 % der Patienten waren weiblich, 27 % waren nicht-weiß, 1 % war ≥ 65 Jahre alt und 7 % hatten eine CD4+-Zellzahl von weniger als 350 Zellen pro mm^3 ; diese Merkmale waren in allen Behandlungsarmen vergleichbar.

Der primäre Endpunkt beider Studien war der Anteil der Patienten mit einer Plasmaviruslast von HIV-1-RNA ≥ 50 Kopien/ml in Woche 48 (Snapshot-Algorithmus für die ITT-E-Population).

In einer gepoolten Analyse der beiden Phase-III-Studien war das Behandlungsschema mit Rilpivirin plus Cabotegravir in Bezug auf den Anteil der Patienten, die in Woche 48 eine Plasmaviruslast von HIV-1-RNA ≥ 50 Kopien/ml (1,9 % bzw. 1,7 %) aufwiesen, der CAR nicht unterlegen. Die adjustierte Behandlungsdifferenz zwischen Rilpivirin plus Cabotegravir und CAR (0,2; 95 %-KI: -1,4; 1,7) erfüllte das Kriterium für Nichtunterlegenheit (obere Grenze des 95 %-KI unter 4 %) [siehe Tabelle 7].

Der primäre Endpunkt und andere Ergebnisse der Woche 48, einschließlich der Ergebnisse nach wichtigen Basisfaktoren für FLAIR, ATLAS und gepoolte Daten sind in Tabelle 7 und Tabelle 8 dargestellt.

Tabelle 7: Virologische Ergebnisse der randomisierten Behandlung in den Studien FLAIR und ATLAS in Woche 48 (Snapshot-Analyse)

	FLAIR		ATLAS		Gepoolte Daten	
	RPV+ CAB N=283	CAR N=283	RPV+ CAB N=308	CAR N=308	RPV+ CAB N=591	CAR N=591
HIV-1-RNA ≥ 50 Kopien/ml [†]	6 (2,1)	7 (2,5)	5 (1,6)	3 (1,0)	11 (1,9)	10 (1,7)
Behandlungsdifferenz, % (95 %-KI)*	-0,4 (-2,8; 2,1)		0,7 (-1,2; 2,5)		0,2 (-1,4; 1,7)	

HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml	265 (93,6)	264 (93,3)	285 (92,5)	294 (95,5)	550 (93,1)	558 (94,4)
Behandlungsdifferenz, % (95 %-KI)*	0,4 (-3,7; 4,5)		-3,0 (-6,7; 0,7)		-1,4 (-4,1; 1,4)	
Keine virologischen Daten im Untersuchungsfenster in Woche 48	12 (4,2)	12 (4,2)	18 (5,8)	11 (3,6)	30 (5,1)	23 (3,9)
Gründe						
Abbruch der Studie bzw. Absetzen der Studienmedikation aufgrund von unerwünschtem Ereignis oder Tod	8 (2,8)	2 (0,7)	11 (3,6)	5 (1,6)	19 (3,2)	7 (1,2)
Abbruch der Studie bzw. Absetzen der Studienmedikation aus anderen Gründen	4 (1,4)	10 (3,5)	7 (2,3)	6 (1,9)	11 (1,9)	16 (2,7)
Fehlende Daten im Untersuchungsfenster, aber weiterhin in der Studie	0	0	0	0	0	0

* Adjustierte um Baseline-Stratifizierungsfaktoren.

† Umfasst Patienten, die die Studie wegen mangelnder Wirksamkeit abgebrochen haben und die abgebrochen haben, aber nicht virussupprimiert waren.

N=Anzahl der Patienten in jeder Behandlungsgruppe, KI=Konfidenzintervall, CAR=aktuelle antiretrovirale Therapie, RPV=Rilpivirin, CAB=Cabotegravir.

Tabelle 8: Anteil der Patienten mit einer Plasmaviruslast von HIV-1-RNA \geq 50 Kopien/ml in Woche 48 für wichtige Ausgangsfaktoren (Snapshot-Ergebnisse)

Baseline-Faktoren		Gepoolte Daten der Studien FLAIR und ATLAS	
		RPV+CAB N=591 n/N (%)	CAR N=591 n/N (%)
Baseline CD4+ (Zellen/mm³)	< 350	0/42	2/54 (3,7)
	\geq 350 bis < 500	5/120 (4,2)	0/117
	\geq 500	6/429 (1,4)	8/420 (1,9)
Geschlecht	Männlich	6/429 (1,4)	9/423 (2,1)
	Weiblich	5/162 (3,1)	1/168 (0,6)
Ethnische Zugehörigkeit	Weiß	9/430 (2,1)	7/408 (1,7)
	Schwarzafrikanisch/Afroamerikanisch	2/109 (1,8)	3/133 (2,3)
	Asiatisch/Sonstige	0/52	0/48
BMI	< 30 kg/m ²	6/491 (1,2)	8/488 (1,6)
	\geq 30 kg/m ²	5/100 (5,0)	2/103 (1,9)
Alter (in Jahren)	< 50	9/492 (1,8)	8/466 (1,7)
	\geq 50	2/99 (2,0)	2/125 (1,6)
Antivirale Therapie bei Baseline zum Zeitpunkt der Randomisierung	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=Body-Mass-Index, PI=Protease-Inhibitor, INI=Integrase-Inhibitor, NNRTI=nichtnukleosidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor, RPV=Rilpivirin, CAB=Cabotegravir, CAR=aktuelle antiretrovirale Therapie

In den Studien FLAIR und ATLAS waren die Behandlungsdifferenzen bei allen Merkmalen bei Baseline (CD4+-Zellzahl, Geschlecht, Alter, ethnische Zugehörigkeit, BMI, dritte Wirkstoffklasse bei Baseline) vergleichbar.

In der Studie FLAIR blieben die Ergebnisse nach 96 Wochen konsistent mit den Ergebnissen nach 48 Wochen. Der Anteil der Patienten mit einer Plasmaviruslast von HIV-1-RNA \geq 50 Kopien/ml in

der Behandlungsgruppe, die Rilpivirin plus Cabotegravir (n=283) und CAR (n=283) erhielt, betrug 3,2 % bzw. 3,2 % (adjustierte Behandlungsdifferenz zwischen REKAMBYS plus Cabotegravir und CAR [0,0; 95 %-KI: -2,9; 2,9]). Der Anteil der Patienten mit einer Plasmaviruslast HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml in der Behandlungsgruppe, die REKAMBYS plus Cabotegravir und CAR erhielt, betrug 87 % bzw. 89 % (adjustierte Behandlungsdifferenz zwischen REKAMBYS plus Cabotegravir und CAR [-2,8; 95 %-KI: -8,2; 2,5]).

Zweimonatliche Injektionen

Virologisch supprimierte Patienten (bei antiretroviraler Vortherapie (ART) seit mindestens 6 Monaten stabil)

Die Wirksamkeit und Sicherheit der Rilpivirin-Injektion, die alle 2 Monate angewendet wird, wurde in der randomisierten, multizentrischen, parallelarmigen, offenen Phase-IIIb-Studie, ATLAS-2M (207966), zum Nachweis der Nichtunterlegenheit untersucht. Die Analyse des primären Endpunkts wurde durchgeführt, nachdem alle Patienten den Besuch in Woche 48 abgeschlossen oder die Studie vorzeitig abgebrochen hatten.

In der Studie ATLAS-2M wurden 1.045 HIV-1-infizierte, mit ART vorbehandelte, virussupprimierte Patienten randomisiert (1:1) und erhielten ein Behandlungsschema mit einer Rilpivirin-Injektion in Kombination mit einer Cabotegravir-Injektion, das entweder alle 2 Monate oder monatlich angewendet wurde. Patienten, die anfänglich nicht mit Cabotegravir/Rilpivirin behandelt wurden, erhielten eine orale Einleitungsbehandlung, bestehend aus einer Rilpivirin-Tablette (25 mg) plus einer Cabotegravir-Tablette (30 mg) täglich, über mindestens 4 Wochen. Patienten, die zu monatlichen Rilpivirin-Injektionen (Monat 1: 900 mg, ab Monat 2: 600 mg) und Cabotegravir-Injektionen (Monat 1: 600 mg, ab Monat 2: 400 mg) randomisiert worden waren, erhielten die Behandlung für weitere 44 Wochen. Patienten, die zu zweimonatlichen Rilpivirin-Injektionen (900 mg in den Monaten 1, 2, 4 und danach alle 2 Monate) und Cabotegravir-Injektionen (600 mg in den Monaten 1, 2, 4 und danach alle 2 Monate) randomisiert worden waren, erhielten die Behandlung für weitere 44 Wochen. Vor der Randomisierung erhielten 63 %, 13 % und 24 % der Patienten Rilpivirin plus Cabotegravir für 0 Wochen, 1 bis 24 Wochen bzw. > 24 Wochen.

Bei Baseline betrug das mediane Alter der Patienten 42 Jahre, 27 % waren weiblich, 27 % waren nicht-weiß, 4 % waren \geq 65 Jahre alt und 6 % hatten eine CD4+-Zellzahl von weniger als 350 Zellen/mm³; diese Merkmale waren in allen Behandlungsarmen vergleichbar.

Der primäre Endpunkt in der Studie ATLAS-2M war der Anteil der Patienten mit einer Plasmaviruslast von HIV-1-RNA \geq 50 Kopien/ml in Woche 48 (Snapshot-Algorithmus für die ITT-E-Population).

In der Studie ATLAS-2M war zweimonatliches Rilpivirin plus Cabotegravir monatlichem Cabotegravir und Rilpivirin in Bezug auf den Anteil der Patienten mit einer Plasmaviruslast von HIV-1-RNA \geq 50 Kopien/ml (1,7 % bzw. 1,0 %) in Woche 48 nicht unterlegen. Die adjustierte Behandlungsdifferenz zwischen zweimonatlichem und monatlichem Cabotegravir plus Rilpivirin (0,8; 95 %-KI: -0,6; 2,2) erfüllte das Kriterium der Nichtunterlegenheit (obere Grenze des 95 %-KI unter 4 %).

Tabelle 9: Virologische Ergebnisse der randomisierten Behandlung in der Studie ATLAS-2M in Woche 48 (Snapshot-Analyse)

	Zweimonatliche Injektion (Q8W)	Monatliche Injektion (Q4W)
	N=522 (%)	N=523 (%)
HIV-1-RNA \geq 50 Kopien/ml[†]	9 (1,7)	5 (1,0)
Behandlungsdifferenz, % (95 %-KI)*	0,8 (-0,6, 2,2)	
HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml	492 (94,3)	489 (93,5)
Behandlungsdifferenz, % (95 %-KI)*	0,8 (-2,1, 3,7)	

Keine virologischen Daten im Untersuchungsfenster in Woche 48	21 (4,0)	29 (5,5)
Gründe:		
Abbruch der Studie aufgrund von unerwünschtem Ereignis oder Tod	9 (1,7)	13 (2,5)
Abbruch der Studie aus anderen Gründen	12 (2,3)	16 (3,1)
Fehlende Daten im Untersuchungsfenster, aber weiterhin in der Studie	0	0

* Adjustiert nach Baseline-Stratifizierungsfaktoren.

† Umfasst Patienten, die die Studie wegen mangelnder Wirksamkeit abgebrochen haben und die abgebrochen haben, während sie nicht virussupprimiert waren.

N=Anzahl der Patienten in jeder Behandlungsgruppe, KI=Konfidenzintervall, CAR=aktuelle antiretrovirale Therapie.

Tabelle 10: Anteil der Patienten mit einer Plasmaviruslast von HIV-1-RNA \geq 50 Kopien/ml in der Studie ATLAS-2M in Woche 48 für wichtige Ausgangsfaktoren (Snapshot-Ergebnisse)

Ausgangsfaktor		Anzahl der HIV-1-RNA \geq 50 Kopien/ml/Insgesamt bewertet (%)	
		Zweimonatliche Injektion (Q8W)	Monatliche Injektion (Q4W)
CD4+-Zellzahl bei Baseline (Zellen/mm³)	< 350	1/ 35 (2,9)	1/ 27 (3,7)
	350 bis < 500	1/ 96 (1,0)	0/ 89
	\geq 500	7/391 (1,8)	4/407 (1,0)
Geschlecht	Männlich	4/385 (1,0)	5/380 (1,3)
	Weiblich	5/137 (3,5)	0/143
Ethnische Zugehörigkeit	Weiß	5/370 (1,4)	5/393 (1,3)
	Nicht-Weiß	4/152 (2,6)	0/130
	Schwarz/Afroamerikanisch	4/101 (4,0)	0/ 90
	Nicht-Schwarz/Afroamerikanisch	5/421 (1,2)	5/421 (1,2)
BMI	< 30 kg/m ²	3/409 (0,7)	3/425 (0,7)
	\geq 30 kg/m ²	6/113 (5,3)	2/98 (2,0)
Alter (in Jahren)	< 35	4/137 (2,9)	1/145 (0,7)
	35 bis < 50	3/242 (1,2)	2/239 (0,8)
	\geq 50	2/143 (1,4)	2/139 (1,4)
Vorherige Exposition gegenüber CAB/RPV	Keine	5/327 (1,5)	5/327 (1,5)
	1–24 Wochen	3/69 (4,3)	0/68
	> 24 Wochen	1/126 (0,8)	0/128

BMI=Body-Mass-Index, CAB=Cabotegravir, RPV=Rilpivirin

In der Studie ATLAS-2M waren die Behandlungsdifferenzen hinsichtlich des primären Endpunkts nach Baseline-Kriterien (CD4+-Lymphozytenzahl, Geschlecht, ethnische Zugehörigkeit, BMI, Alter und vorherige Exposition gegenüber Cabotegravir/Rilpivirin) klinisch nicht bedeutend.

Posthoc-Analysen

Multivariable Analysen von gepoolten Phase-III-Studien (ATLAS, FLAIR, ATLAS-2M), einschließlich Daten von 1.039 HIV-infizierten Erwachsenen ohne vorherige Exposition gegenüber Rilpivirin plus Cabotegravir, untersuchten den Einfluss der folgenden Kovariaten: Baseline-Merkmale des Virus und der Studienteilnehmer, Dosierungsschema (Q4W oder Q8W) und Plasmakonzentrationen des Wirkstoffs nach Baseline bei Patienten mit CVF unter Verwendung einer Regressionsmodellierung mit einem kovariaten Auswahlverfahren. Bis Woche 48 kam es in diesen Studien bei 13/1.039 (1,25 %) der Teilnehmer zu einem CVF, während sie Rilpivirin plus Cabotegravir erhielten.

Vier Kovariate waren signifikant ($p < 0,05$ für jede adjustierte Odds Ratio) mit einem erhöhten Risiko für ein CVF assoziiert: mit einer Resistenz gegen Rilpivirin assoziierte Mutationen (RAM) bei Baseline, die durch einen proviralen DNA-Genotyp-Test identifiziert wurden, HIV-1-Subtyp A6/A1 (assoziiert mit dem Integrase-L74I-Polymorphismus), Rilpivirin-Talkonzentration 4 Wochen nach der ersten Injektionsdosis, BMI von mindestens 30 kg/m^2 (assoziiert mit Cabotegravir-Pharmakokinetik). Andere Kovariate einschließlich Q4W- oder Q8W-Dosierung, weibliches Geschlecht oder andere virale Subtypen (nicht A6/A1) wiesen keine signifikante Assoziation mit CVF auf. Kein Faktor bei Baseline war, wenn er isoliert vorlag, prädiktiv für ein virologisches Versagen. Allerdings war eine Kombination von mindestens 2 der folgenden Faktoren bei Baseline mit einem erhöhten Risiko für ein CVF verbunden: mit Rilpivirin-Resistenz assoziierte Mutationen, HIV-1-Subtyp A6/A1 oder $\text{BMI} \geq 30 \text{ kg/m}^2$ (Tabelle 11).

Tabelle 11: Ergebnisse für wichtige Ausgangsfaktoren von Rilpivirin assoziierten Mutationen, HIV-1 Subtyp A6/A1¹ und $\text{BMI} \geq 30 \text{ kg/m}^2$ in Woche 48

Ausgangsfaktor (Anzahl)	Virologische Erfolge ²	Bestätigtes virologisches Versagen (%) ³
0	694/732 (94,8)	3/732 (0,41)
1	261/272 (96,0)	1/272 (0,37) ⁴
≥ 2	25/35 (71,4)	9/35 (25,7) ⁵
Insgesamt (95 % Konfidenzintervall)	980/1.039 (94,3) (92,74 %, 95,65 %)	13/1.039 (1,25) (0,67 %, 2,13 %)

¹ HIV-1-Subtyp A1- oder A6-Klassifikation basierend auf der Los Alamos HIV-Sequenzdatenbank (Juni 2020)

² Basierend auf dem FDA-Snapshot-Algorithmus von $\text{RNA} < 50$ Kopien/ml

³ Definiert als zwei aufeinanderfolgende Messungen von HIV-RNA > 200 Kopien/ml

⁴ Positiver prädiktiver Wert (PPV) < 1 %; Negativer prädiktiver Wert (NPV) 98 %; Sensitivität 8 %; Spezifität 74 %

⁵ PPV 26 %; NPV 99,6 %; Sensitivität 69 %; Spezifität 97,5 %

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für REKAMBYS zur Injektion eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen bei der Behandlung von HIV-1-Infektionen gewährt.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die pharmakokinetischen Eigenschaften von REKAMBYS wurden an gesunden und HIV-1-infizierten erwachsenen Studienteilnehmern untersucht.

Tabelle 12: Populationspharmakokinetische Parameter nach einmal täglich oral eingenommenem Rilpivirin und nach der Einleitung von monatlichen oder zweimonatlichen fortgesetzten intramuskulären Injektionen von REKAMBYS

Dosierungsphase	Dosierungsschema	Geometrisches Mittel (5.; 95. Perzentil)		
		AUC _(0-tau) ^b (ng•h/ml)	C _{max} (ng/ml)	C _{tau} ^b (ng/ml)
Orale Einleitungsphase (Lead-in) ^c	25 mg einmal täglich	2.083 (1.125; 3.748)	116 (48,6; 244)	79,4 (31,8; 177)
Anfangsinjektion ^{a,d}	900 mg i.m. Anfangsdosis	44.854 (21.712; 87.528)	144 (93,9; 220)	42,0 (21,8; 78,9)
Monatliche Injektion ^{a,e}	600 mg i.m. monatlich	67.703 (39.029; 117.472)	120 (68,2; 208)	84,9 (49,4; 146)
Zweimonatliche Injektion ^{a,e}	900 mg i.m. alle zwei Monate	127.031 (74.845; 211.644)	133 (77,8; 223)	65,6 (36,9; 113)

-
- ^a Basierend auf individuellen Post-hoc-Schätzungen aus dem pharmakokinetischen Modell der Rilpivirin-i.m.-Population (gepoolte Daten der Studien FLAIR, ATLAS und ATLAS-2M).
 - ^b tau ist das Dosierungsintervall: 24 Stunden für orale; 1 oder 2 Monate für monatliche oder zweimonatliche i.m. Injektionen.
 - ^c Für orales Rilpivirin repräsentiert C_{tau} die beobachteten gepoolten Daten der Studien FLAIR, ATLAS und ATLAS-2M, $AUC_{(0-\text{tau})}$ und C_{max} repräsentieren pharmakokinetische Daten aus Phase-III-Studien mit oralem Rilpivirin.
 - ^d Die C_{max} der Anfangsinjektion spiegelt in erster Linie die orale Dosierung wider, da die erste Injektion am selben Tag wie die letzte orale Dosis angewendet wurde.
 - ^e Daten der Woche 48.

Resorption

Die Depot-Injektion von Rilpivirin zeigt eine Resorptionsraten-begrenzte Kinetik (d. h. Flip-Flop-Pharmakokinetik), die aus der langsamen Resorption aus dem Gluteus-Muskel in den systemischen Kreislauf resultiert und zu anhaltenden Plasmakonzentrationen von Rilpivirin führt.

Nach einer einzigen intramuskulären Dosis sind die Plasmakonzentrationen von Rilpivirin am ersten Tag nachweisbar und steigen allmählich an, die maximale Plasmakonzentration wird nach einem Median von 3–4 Tagen erreicht. Rilpivirin wurde nach Anwendung einer Einzeldosis REKAMBYS bis zu 52 Wochen oder länger im Plasma nachgewiesen. Nach 1 Jahr monatlicher oder zweimonatlicher Injektionen werden etwa 80 % der pharmakokinetischen Verfügbarkeit im Steady-State von Rilpivirin erreicht.

Die Verfügbarkeit von Rilpivirin im Plasma steigt im Verhältnis oder etwas weniger als im Verhältnis zur Dosis nach einmaligen und wiederholten intramuskulären Injektionen mit Dosen zwischen 300 mg und 1.200 mg.

Verteilung

Rilpivirin wird *in vitro* zu etwa 99,7 % an Plasmaproteine gebunden, vornehmlich an Albumin. Basierend auf einer populationspharmakokinetischen Analyse wurde das typische scheinbare Volumen des zentralen Kompartiments (V_c/F) für Rilpivirin nach intramuskulärer Anwendung auf 132 l geschätzt, was eine mäßige Verteilung im peripheren Gewebe widerspiegelt.

Rilpivirin ist im Liquor (CSF) nachweisbar. Bei HIV-1-infizierten Studienteilnehmern, die ein Behandlungsschema bestehend aus Rilpivirin- und Cabotegravir-Injektionen erhielten, betrug das mediane Rilpivirin-Konzentrationsverhältnis von Liquor zu Plasma ($n=16$) 1,07 bis 1,32 % (Bereich: nicht quantifizierbar bis 1,69 %). In Übereinstimmung mit den therapeutischen Rilpivirin-Konzentrationen im Liquor betrug die HIV-1-RNA im Liquor ($n=16$) < 50 Kopien/ml bei 100 % und < 2 Kopien/ml bei 15/16 (94 %) der Patienten. Zum selben Zeitpunkt betrug die HIV-1-RNA im Plasma ($n=18$) < 50 Kopien/ml bei 100 % und < 2 Kopien/ml bei 12/18 (66,7 %) der Patienten.

Biotransformation

In-vitro-Experimente weisen darauf hin, dass Rilpivirin hauptsächlich oxidativ über das Cytochrom-P450-(CYP)3A-System metabolisiert wird.

Elimination

Die mittlere scheinbare Halbwertszeit von Rilpivirin nach der Anwendung von REKAMBYS ist durch die Resorptionsrate begrenzt und wurde auf 13–28 Wochen geschätzt.

Die scheinbare Plasma-Clearance (CL/F) von Rilpivirin wurde auf 5,08 l/Std. geschätzt.

Nach Anwendung einer oralen Einzeldosis von ^{14}C -Rilpivirin konnten durchschnittlich 85 % der Radioaktivität in den Fäzes und 6,1 % im Urin gefunden werden. In den Fäzes lag der Anteil des unveränderten Rilpivirin bei durchschnittlich 25 % der angewendeten Dosis. Im Urin wurden lediglich Spuren von unverändertem Rilpivirin (< 1 % der Dosis) festgestellt.

Besondere Patientengruppen

Geschlecht

Es wurden in Hinblick auf die Verfügbarkeit von Rilpivirin keine klinisch relevanten Unterschiede nach intramuskulärer (i.m.) Anwendung zwischen Männern und Frauen beobachtet.

Ethnische Zugehörigkeit

Es wurden keine klinisch relevanten Auswirkungen der ethnischen Zugehörigkeit auf die Verfügbarkeit von Rilpivirin nach intramuskulärer Anwendung beobachtet.

BMI

Es wurden keine klinisch relevanten Auswirkungen des BMI auf die Verfügbarkeit von Rilpivirin nach intramuskulärer Anwendung beobachtet.

Ältere Patienten

Es wurden keine klinisch relevanten Auswirkungen des Alters auf die Verfügbarkeit von Rilpivirin nach intramuskulärer Anwendung beobachtet. Zu Patienten, die älter als 65 Jahre sind, liegen nur begrenzte pharmakokinetische Daten für Rilpivirin vor.

Nierenfunktionsstörung

Die Pharmakokinetik von Rilpivirin wurde bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung nicht untersucht. Die Ausscheidung von Rilpivirin über die Nieren ist vernachlässigbar. Für Patienten mit leichter oder mäßiger Nierenfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich. Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung oder terminaler Niereninsuffizienz sollte REKAMBYS mit Vorsicht angewendet werden, da die Plasmakonzentrationen aufgrund der veränderten Resorption, Verteilung und/oder Metabolisierung des Wirkstoffes, die sich aus der Nierendysfunktion ergeben, erhöht sein können. Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung oder terminaler Niereninsuffizienz sollte die Kombination von REKAMBYS mit einem starken CYP3A-Inhibitor nur angewendet werden, wenn der Nutzen die Risiken überwiegt. Da Rilpivirin in hohem Maße plasmaproteingebunden vorliegt, ist es unwahrscheinlich, dass der Wirkstoff durch Hämodialyse oder Peritonealdialyse erheblich eliminiert wird (siehe Abschnitt 4.2).

Leberfunktionsstörung

Rilpivirin wird hauptsächlich über die Leber metabolisiert und eliminiert. In einer Studie, in der 8 Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung (Child-Pugh Klasse A) mit 8 passenden Kontrollen und 8 Patienten mit mäßiger Leberfunktionsstörung (Child-Pugh Klasse B) mit 8 passenden Kontrollen verglichen wurden, war die Verfügbarkeit von oralem Rilpivirin bei mehrfacher Gabe bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung 47 % und bei Patienten mit mäßiger Leberfunktionsstörung 5 % höher. Jedoch kann nicht ausgeschlossen werden, dass bei mäßiger Leberfunktionsstörung die Verfügbarkeit von pharmakologisch aktivem, ungebundenen Rilpivirin signifikant erhöht ist. Bei Patienten mit mäßig eingeschränkter Leberfunktion wird keine Dosisanpassung empfohlen, es wird jedoch zur Vorsicht geraten. REKAMBYS wurde bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh Klasse C) nicht untersucht. Deshalb wird REKAMBYS für Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.2).

Patienten mit Hepatitis-B-/Hepatitis-C-Koinfektion

Eine populationspezifische pharmakokinetische Analyse ergab, dass eine Koinfektion mit dem Hepatitis-B- und/oder Hepatitis-C-Virus keine klinisch relevante Auswirkung auf die Verfügbarkeit von Rilpivirin nach oraler Anwendung hat.

Kinder und Jugendliche

Die Pharmakokinetik von Rilpivirin bei Kindern und Jugendlichen im Alter von < 18 Jahren wurde mit REKAMBYS nicht untersucht.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Alle Studien wurden mit Rilpivirin zur oralen Anwendung durchgeführt mit Ausnahme der Studien zur lokalen Verträglichkeit von REKAMBYS-Injektionen.

Toxizität bei wiederholter Gabe

Bei Nagern wurde Lebertoxizität beobachtet, die mit einer Induktion von Leberenzymen verbunden war. Bei Hunden wurden Cholestase-ähnliche Effekte beobachtet.

Reproduktionstoxikologische Studien

Tierexperimentelle Studien haben keine Hinweise auf relevante embryonale oder fetale Toxizität oder eine Wirkung auf die Fortpflanzungsfunktion ergeben. Es zeigte sich keine Teratogenität von oralem Rilpivirin bei Ratten und Kaninchen. Die Verfügbarkeit mit den embryo-fetalen No-Observed-Adverse-Effect-Levels (NOAEL) bei Ratten und Kaninchen war ≥ 12 - bzw. ≥ 57 -fach höher als die Verfügbarkeit bei Menschen bei der maximalen empfohlenen Dosis von 25 mg einmal täglich bei HIV-1-infizierten Patienten bzw. der intramuskulären Injektion mit einer Dosis von 600 mg oder 900 mg Rilpivirin als Depot-Injektionssuspension.

Karzinogenität und Mutagenität

Das karzinogene Potenzial von Rilpivirin wurde mittels oraler Anwendung über Sonden an Mäuse und Ratten über bis zu 104 Wochen untersucht. Bei den niedrigsten in den Karzinogenitätsstudien getesteten Dosen betrug die systemische Verfügbarkeit von Rilpivirin (auf Grundlage der AUC) bezogen auf die beim Menschen beobachtete Verfügbarkeit mit der maximalen empfohlenen Dosis (25 mg einmal täglich) bei HIV-1-infizierten Patienten bzw. der intramuskulären Injektion mit einer Dosis von 600 mg oder 900 mg Rilpivirin als Depot-Injektionssuspension das ≥ 17 -fache (Mäuse) und ≥ 2 -fache (Ratten). Bei Ratten kam es nicht zu behandlungsbedingten Neoplasien. Bei Mäusen induzierte Rilpivirin hepatozelluläre Neoplasien sowohl bei Männchen als auch bei Weibchen. Die beobachteten hepatozellulären Befunde bei Mäusen könnten nagerspezifisch sein.

Rilpivirin wurde sowohl im *In-vitro*-Ames-Reverse-Mutations-Test als auch im *In-vitro*-Maus-Lymphom-Klastogenitätstest negativ getestet, und zwar sowohl mit als auch ohne Zugabe eines Stoffwechselaktivierungssystems. Rilpivirin induzierte *in vivo* im Mikronukleustest bei Mäusen keine Chromosomenschädigung.

Lokale Verträglichkeit von REKAMBYS

Nach langfristiger wiederholter intramuskulärer Anwendung von REKAMBYS bei Hunden und Minischweinen wurde ein leichtes, kurzzeitiges (d. h. 1-4 Tage bei Minischweinen) Erythem beobachtet, und bei der Nekropsie wurden weiße Ablagerungen an den Injektionsstellen festgestellt, begleitet von einer Schwellung und Verfärbung der drainierenden Lymphknoten. Die mikroskopische Untersuchung zeigte eine Makrophageninfiltration und eosinophile Ablagerungen an den Injektionsstellen. Eine Makrophagen-Infiltrationsreaktion wurde auch in den drainierenden/regionalen Lymphknoten festgestellt. Diese Befunde wurden eher als Reaktion auf das abgelagerte Material denn als Manifestation einer lokalen Irritation betrachtet.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Poloxamer 338
Citronensäure-Monohydrat
Glucose-Monohydrat
Natriumdihydrogenphosphat 1 H₂O

Natriumhydroxid (zur Einstellung des pH-Werts und Sicherstellung der Isotonie)
Wasser für Injektionszwecke.

6.2 Inkompatibilitäten

Das Arzneimittel darf nicht mit anderen Arzneimitteln oder Verdünnungsmitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

Die chemische und physikalische Stabilität wurde für 6 Stunden bei 25 °C nachgewiesen.

Nachdem die Suspension in die Spritze aufgezogen wurde, sollte die Injektion so schnell wie möglich angewendet werden, kann aber bis zu 2 Stunden in der Spritze verbleiben. Wenn 2 Stunden überschritten werden, müssen das Arzneimittel, die Spritze und die Nadel entsorgt werden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C–8 °C).
Nicht einfrieren.

Die Durchstechflasche sollte vor der Anwendung auf Raumtemperatur (nicht über 25 °C) gebracht werden. Die Durchstechflasche kann jedoch bis zu 6 Stunden bei Raumtemperatur im Umkarton bleiben. Wird sie nach 6 Stunden nicht verwendet, muss sie entsorgt werden (siehe Abschnitt 6.3).

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Glas-Durchstechflasche, Typ I.

600 mg-Packung

Jede Packung enthält eine klare 4-ml-Durchstechflasche aus Glas mit einem Stopfen aus Butyl-Elastomer und einem Aluminium-Deckel mit Kunststoff-Flip-Off-Verschluss, 1 Spritze (0,2 ml-Graduierung), 1 Adapter für die Durchstechflasche und 1 Injektionsnadel (23 Gauge, 1½ Zoll).

900 mg-Packung

Jede Packung enthält eine klare 4-ml-Durchstechflasche aus Glas mit einem Stopfen aus Butyl-Elastomer und einem Aluminium-Deckel mit Kunststoff-Flip-Off-Verschluss, 1 Spritze (0,2 ml-Graduierung), 1 Adapter für die Durchstechflasche und 1 Injektionsnadel (23 Gauge, 1½ Zoll).

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

Die vollständige Anweisung für die Anwendung und die Handhabung von REKAMBYS finden Sie in der Gebrauchsinformation (siehe Hinweise zur Handhabung).

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

ANHANG II

- A. HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

A. HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)

Name und Anschrift des (der) Hersteller(s), der (die) für die Chargenfreigabe verantwortlich ist (sind)

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgien

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]**

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) – und allen künftigen Aktualisierungen – festgelegt.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) legt den ersten PSUR für dieses Arzneimittel innerhalb von 6 Monaten nach der Zulassung vor.

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).
- **Verpflichtung zur Durchführung von Maßnahmen nach der Zulassung**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen schließt innerhalb des festgelegten Zeitrahmens folgende Maßnahmen ab:

Beschreibung	Fällig am
<p>Der MAH wird eine prospektive Kohortenstudie (COMBINE-2-Studie) zur Sammlung von Patientendaten durchführen, um die klinische Wirksamkeit, Adhärenz, Therapiedauer und Therapieabbrüche nach der Einführung des lang-wirksamen Cabotegravir- und Rilpivirin-Regimes zu ermitteln. Die Studie wird auch die Resistenz und die Antwort auf nachfolgende antiretrovirale Therapien bei Patienten überwachen, die von dem lang-wirksamen Cabotegravir- und Rilpivirin-Regime auf eine andere Therapie gewechselt sind. Der MAH wird die vorläufigen Studienergebnisse jährlich und die endgültigen Ergebnisse der Studie bis September 2026 übermitteln.</p>	<p>September 2026</p>
<p>Der MAH wird eine auf fünf Jahre angelegte DUS-Studie (DUS = Drug Utilisation Study) unter realen Bedingungen durchführen. Diese beobachtende Kohortenstudie wird darauf abzielen, die Patientenpopulation besser zu verstehen, deren Therapieregime in der klinischen Routinepraxis eine lang-wirksame Cabotegravir-Injektion und/oder eine lang-wirksame Rilpivirin-Injektion erhalten. Die Studie wird Verwendungsmuster, Adhärenz und klinische Wirksamkeit nach der Markteinführung dieser Regime ermitteln und auf Resistenz bei virologischem Versagen bei denjenigen hin überwachen, für die Daten von Resistenztests verfügbar sind. Der MAH wird die vorläufigen Studienergebnisse jährlich und die endgültigen Ergebnisse der DUS bis September 2026 übermitteln.</p>	<p>September 2026</p>

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON – 600 mg

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

REKAMBYS 600 mg Depot-Injektionssuspension
Rilpivirin

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Durchstechflasche enthält 600 mg Rilpivirin

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: Poloxamer 338, Citronensäure-Monohydrat, Glucose-Monohydrat, Natriumdihydrogenphosphat 1 H₂O, Natriumhydroxid (zur Einstellung des pH-Werts und Sicherstellung der Isotonie), Wasser für Injektionszwecke

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Depot-Injektionssuspension

Inhalt:

1 Durchstechflasche
1 Adapter für die Durchstechflasche
1 Spritze
1 Injektionsnadel

2 ml

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.

Zur intramuskulären Anwendung.

Hier öffnen

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Bei 2 °C–8 °C lagern. Nicht einfrieren.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/20/1482/001

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

ANGABEN AUF DER KARTONAGE IM UMKARTON – 600 mg

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

REKAMBYS 600 mg Depot-Injektionssuspension
Rilpivirin

2. WIRKSTOFF(E)

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

2 ml

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zur intramuskulären Anwendung.

Lesen Sie die Hinweise zur Handhabung bevor Sie REKAMBYS zur Anwendung vorbereiten

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/20/1482/001

13. CHARGENBEZEICHNUNG

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES
FORMAT**

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

DURCHSTECHFLASCHE – 600 mg

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

REKAMBYS 600 mg
Rilpivirin
i.m.

2. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

3. VERFALLDATUM

verw. bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

2 ml

6. WEITERE ANGABEN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON – 900 mg

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

REKAMBYS 900 mg Depot-Injektionssuspension
Rilpivirin

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Durchstechflasche enthält 900 mg Rilpivirin

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: Poloxamer 338, Citronensäure-Monohydrat, Glucose-Monohydrat, Natriumdihydrogenphosphat 1 H₂O, Natriumhydroxid (zur Einstellung des pH-Werts und Sicherstellung der Isotonie), Wasser für Injektionszwecke

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Depot-Injektionssuspension

Inhalt:

1 Durchstechflasche

1 Adapter für die Durchstechflasche

1 Spritze

1 Injektionsnadel

3 ml

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.

Zur intramuskulären Anwendung.

Hier öffnen

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Bei 2 °C–8 °C lagern. Nicht einfrieren.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/20/1482/002

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH****16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT****17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

ANGABEN AUF DER KARTONAGE IM UMKARTON – 900 mg

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

REKAMBYS 900 mg Depot-Injektionssuspension
Rilpivirin

2. WIRKSTOFF(E)

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

3 ml

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zur intramuskulären Anwendung.

Lesen Sie die Hinweise zur Handhabung bevor Sie REKAMBYS zur Anwendung vorbereiten

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/20/1482/002

13. CHARGENBEZEICHNUNG

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES
FORMAT**

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

DURCHSTECHFLASCHE – 900 mg

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

REKAMBYS 900 mg
Rilpivirin
i.m.

2. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

3. VERFALLDATUM

verw. bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

3 ml

6. WEITERE ANGABEN

B.PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Anwender
REKAMBYS 600 mg Depot-Injektionssuspension
Rilpivirin

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist REKAMBYS und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von REKAMBYS beachten?
3. Wie ist REKAMBYS anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist REKAMBYS aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist REKAMBYS und wofür wird es angewendet?

REKAMBYS enthält den Wirkstoff Rilpivirin. Es gehört zu einer Gruppe von Arzneimitteln, die als nichtnukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NNRTI) bezeichnet werden, die zur Behandlung von Infektionen mit dem menschlichen Immunschwächevirus Typ 1 (HIV-1) angewendet werden.

REKAMBYS wirkt, indem es zusammen mit anderen HIV-Arzneimitteln die Fähigkeit des Virus blockiert, mehr Kopien von sich selbst herzustellen. Die REKAMBYS-Injektionen heilen zwar nicht die HIV-Infektion, tragen aber dazu bei, die HIV-Menge in Ihrem Körper zu verringern und auf einem niedrigen Niveau zu halten. Dadurch werden eine Schädigung des Immunsystems und die Entwicklung von Infektionen und Krankheiten im Zusammenhang mit AIDS verhindert.

REKAMBYS wird immer mit einem anderen HIV-Arzneimittel, das als Cabotegravir-Injektion bezeichnet wird, angewendet. Sie werden gemeinsam bei Erwachsenen ab 18 Jahren angewendet, deren HIV-1-Infektion bereits unter Kontrolle ist.

2. Was sollten Sie vor der Anwendung von REKAMBYS beachten?

REKAMBYS darf nicht angewendet werden, wenn Sie allergisch gegen Rilpivirin oder einen der in Abschnitt 6 genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.

REKAMBYS darf nicht angewendet werden, wenn Sie eines der folgenden Arzneimittel anwenden, weil dies die Wirkung von REKAMBYS oder des anderen Arzneimittels beeinflussen kann:

- Carbamazepin, Oxcarbazepin, Phenobarbital, Phenytoin (Arzneimittel zur Behandlung von Epilepsie und Vermeidung von Krampfanfällen)
- Rifabutin, Rifampicin und Rifapentin (Arzneimittel zur Behandlung bestimmter bakterieller Infektionen, wie etwa Tuberkulose)
- Dexamethason (ein Kortikosteroid, das bei einer Vielzahl von Erkrankungen wie Entzündungen und allergischen Reaktionen angewendet wird) bei Einnahme über den Mund oder als Injektion.
- Produkte, die Johanniskraut (*Hypericum perforatum*, ein pflanzliches Mittel, das bei Depressionen angewendet wird) enthalten.

Wenn Sie eines der obigen Arzneimittel einnehmen, fragen Sie Ihren Arzt nach Alternativen.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie REKAMBYS anwenden.

REKAMBYS ist kein Heilmittel gegen eine HIV-Infektion. Es ist Teil einer Behandlung, die die Anzahl der Viren im Blut verringert. Auch während der Anwendung dieses Arzneimittels können Sie HIV auf andere übertragen, obwohl das Risiko durch eine effektive antiretrovirale Therapie verringert ist. Sprechen Sie mit Ihrem Arzt über die Vorsichtsmaßnahmen, die Sie anwenden können, um die Infizierung anderer Menschen zu verhindern.

Informieren Sie Ihren Arzt über Ihren Zustand

Prüfen Sie die folgenden Punkte und teilen Sie Ihrem Arzt mit, ob einer oder mehrere davon auf Sie zutreffen.

- Sie müssen alle geplanten Injektionstermine einhalten. Verpassen Sie keinen dieser Termine – das ist sehr wichtig für den Erfolg Ihrer Behandlung. Wenn Sie einen geplanten Termin nicht wahrnehmen können, informieren Sie Ihren Arzt so bald wie möglich.
- Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie jemals **Probleme mit Ihrer Leber**, einschließlich Hepatitis B oder Hepatitis C oder **Probleme mit Ihren Nieren** hatten. Unter Umständen muss Ihr Arzt erst prüfen, wie gut Ihre Leber oder Nieren arbeiten, bevor er darüber entscheiden kann, ob Sie REKAMBYS anwenden können. Zu Anzeichen von Leberschäden siehe „Gelegentliche Nebenwirkungen“ in Abschnitt 4 dieser Gebrauchsinformation.
- Informieren Sie sofort Ihren Arzt, wenn Sie irgendwelche **Symptome einer Infektion** bemerken (zum Beispiel Fieber, Schüttelfrost, Schweißausbrüche). Bei manchen Patienten mit HIV-Infektion können kurz nach Beginn der HIV-Behandlung Anzeichen und Symptome einer Entzündung auftreten, die von früheren Infektionen herrühren. Man nimmt an, dass diese Symptome auf einer verbesserten Immunreaktion des Körpers beruhen, die ihn in die Lage versetzt, Infektionen zu bekämpfen, die bereits vorher bestanden, aber zu keinen offensichtlichen Symptomen geführt haben.
- Informieren Sie Ihren Arzt auch sofort, wenn Sie irgendwelche Anzeichen wie Muskelschwäche, eine Schwäche, die in den Händen und Füßen beginnt und sich in Richtung Rumpf fortsetzt, Herzklopfen, Zittern oder Hyperaktivität bemerken. Der Grund dafür ist, dass Autoimmunerkrankungen (Erkrankungen, bei denen das Immunsystem fälschlicherweise gesundes Körpergewebe angreift) auch nach Beginn der Anwendung von Arzneimitteln zur Behandlung Ihrer HIV-Infektion auftreten können. Autoimmunerkrankungen können viele Monate nach Beginn der Behandlung auftreten.
- Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie Arzneimittel einnehmen, von denen Ihnen gesagt wurde, dass sie einen lebensgefährlichen unregelmäßigen Herzschlag (Torsade de Pointes) auslösen können.

Reaktionen nach der Injektion

Symptome einer Reaktion nach der Injektion sind bei einigen Personen bereits innerhalb von wenigen Minuten nach der Rilpivirin-Injektion aufgetreten. Die meisten Symptome klangen innerhalb von ein paar Minuten nach der Injektion wieder ab. Zu den Symptomen von Reaktionen nach der Injektion können gehören: Atembeschwerden, Magenkrämpfe, Schwitzen, Taubheitsgefühl im Mund, Gefühl der Ängstlichkeit, Wärmegefühl, Schwindelgefühle oder das Gefühl, ohnmächtig zu werden (Ohnmacht) sowie Blutdruckveränderungen. Informieren Sie das medizinische Fachpersonal, wenn diese Symptome bei Ihnen nach der Injektion auftreten.

Das Einhalten der Termine ist wichtig

Es ist wichtig, dass Sie Ihre **geplanten Termine einhalten**, um REKAMBYS zu erhalten, um Ihre HIV-Infektion zu kontrollieren und zu verhindern, dass sich Ihre Krankheit verschlimmert. Verpassen Sie keine Termine – dies ist sehr wichtig für den Erfolg Ihrer Behandlung. Wenn Sie an einem der geplanten Termine verhindert sind, informieren Sie Ihren Arzt so bald wie möglich. Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wenn Sie darüber nachdenken, die Behandlung abzubrechen. Wenn Sie Ihre REKAMBYS-Injektion verspätet erhalten oder wenn Sie überhaupt kein REKAMBYS mehr erhalten,

müssen Sie andere Arzneimittel einnehmen, um die HIV-Infektion zu behandeln und das Risiko zu verringern, dass das Virus resistent wird, da der Spiegel des Arzneimittels in Ihrem Körper zu niedrig ist, um die HIV-Infektion zu behandeln.

Kinder

REKAMBYS darf nicht bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren angewendet werden, weil es bei diesen Patienten noch nicht untersucht wurde.

Anwendung von REKAMBYS zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie das medizinische Fachpersonal, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel einzunehmen. Einige Arzneimittel können den REKAMBYS-Spiegel im Blut beeinflussen, wenn Sie sie während der Behandlung mit REKAMBYS einnehmen, oder REKAMBYS kann die Wirkung des anderen Arzneimittels beeinflussen.

REKAMBYS darf nicht angewendet werden, wenn Sie eines der folgenden Arzneimittel anwenden, weil dies die Wirkung von REKAMBYS oder des anderen Arzneimittels beeinflussen kann:

- Carbamazepin, Oxcarbazepin, Phenobarbital, Phenytoin (Arzneimittel zur Behandlung von Epilepsie und Vermeidung von Krampfanfällen)
- Rifabutin, Rifampicin und Rifapentin (Arzneimittel zur Behandlung bestimmter bakterieller Infektionen, wie etwa Tuberkulose)
- Dexamethason (ein Kortikosteroid, das bei einer Vielzahl von Erkrankungen wie Entzündungen und allergischen Reaktionen angewendet wird) bei Einnahme über den Mund oder als Injektion.
- Produkte, die Johanniskraut (*Hypericum perforatum*, ein pflanzliches Mittel, das bei Depressionen angewendet wird) enthalten.

Wenn Sie eines der obigen Arzneimittel einnehmen, fragen Sie Ihren Arzt nach Alternativen.

Die Wirkungen von REKAMBYS oder anderen Arzneimitteln könnten sich ändern, wenn Sie REKAMBYS zusammen mit einem der folgenden Arzneimittel anwenden:

- Clarithromycin, Erythromycin (Antibiotika)
- Methadon (zur Behandlung eines Rauschgiftentzugs und Abhängigkeit)

Schwangerschaft und Stillzeit

Informieren Sie Ihren Arzt unverzüglich, wenn Sie schwanger sind oder beabsichtigen, schwanger zu werden. Ihr Arzt wird den Nutzen und das Risiko für Sie und Ihr Baby abwägen, wenn Sie REKAMBYS während der Schwangerschaft anwenden. Sprechen Sie im Vorfeld mit Ihrem Arzt, wenn Sie planen, ein Kind zu bekommen, denn Rilpivirin kann bis zu 4 Jahre nach der letzten Injektion von REKAMBYS im Körper verbleiben.

Frauen, die HIV haben, dürfen nicht stillen, da HIV in die Muttermilch übergehen kann und die Möglichkeit besteht, das Kind über die Muttermilch mit HIV zu infizieren.

Fragen Sie vor der Anwendung von allen Arzneimitteln Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Manche Patienten können sich während der Behandlung mit REKAMBYS müde, schwindelig oder schläfrig fühlen. Nehmen Sie nicht am Straßenverkehr teil und bedienen Sie keine Maschinen, wenn Sie eine dieser Nebenwirkungen haben.

Wichtige Information über sonstige Bestandteile von REKAMBYS

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro 2-ml-Injektion, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

3. Wie ist REKAMBYS anzuwenden?

Eine medizinische Fachkraft oder ein Arzt gibt Ihnen REKAMBYS als Injektion in Ihren Gesäßmuskel (*intramuskuläre [i.m.] Injektion*).

Sie erhalten Ihre Injektion **entweder einmal pro Monat, oder einmal alle 2 Monate**, zusammen mit einem anderen Arzneimittel zur Injektion, das als Cabotegravir bezeichnet wird. Ihr Arzt wird Ihnen erklären, wie oft das Arzneimittel angewendet wird.

Bevor Sie Ihre Behandlung mit REKAMBYS beginnen, wird Ihr Arzt Ihnen für einen Monat eine tägliche Behandlung mit Rilpivirin- und Cabotegravir-Tabletten verschreiben. Dies nennt man **Lead-in-Phase oder Einleitungsphase**. Die Einnahme der Tabletten vor dem Erhalt der REKAMBYS- und Cabotegravir-Injektionen ermöglicht es Ihrem Arzt herauszufinden, wie gut diese Arzneimittel für Sie geeignet sind.

Wenn Sie jeden Monat REKAMBYS erhalten sollen, läuft Ihre Behandlung wie folgt ab:

Arzneimittel	Wann:		
	Monat 1 (mindestens 28 Tage)	Monat 2 (nach einem Monat Tabletten)	Ab Monat 3
Rilpivirin	25-mg-Tablette einmal täglich	900 mg-Einzelinjektion	600-mg-Injektion monatlich
Cabotegravir	30-mg-Tablette einmal täglich	600 mg-Einzelinjektion	400-mg-Injektion monatlich

Wenn Sie jeden zweiten Monat REKAMBYS erhalten sollen, läuft Ihre Behandlung wie folgt ab:

Arzneimittel	Wann:		
	Monat 1 (mindestens 28 Tage)	Monat 2 nach einem Monat Tabletten) und Monat 3	Ab Monat 5
Rilpivirin	25-mg-Tablette, einmal täglich	900 mg-Einzelinjektion	900-mg-Injektion alle 2 Monate
Cabotegravir	30-mg-Tablette, einmal täglich	600 mg-Einzelinjektion	600-mg-Injektion alle 2 Monate

Wenn Sie eine REKAMBYS-Injektion verpassen

Es ist wichtig, dass Sie alle geplanten Termine einhalten, um Ihre Injektionen zu erhalten. Wenn Sie einen Termin versäumt haben, wenden Sie sich unverzüglich an Ihren Arzt, um einen neuen Termin zu vereinbaren.

Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wenn Sie der Meinung sind, dass Sie Ihre REKAMBYS-Injektion nicht zur üblichen Zeit erhalten können. Möglicherweise empfiehlt Ihr Arzt Ihnen, statt der REKAMBYS-Injektion Tabletten einzunehmen, bis Sie wieder in der Lage sind, die REKAMBYS-Injektionen zu erhalten.

Wenn bei Ihnen eine größere Menge von REKAMBYS angewendet wurde, als Sie erhalten sollten

Da Ihnen dieses Arzneimittel von einem Arzt oder medizinischem Fachpersonal gegeben wird, ist es unwahrscheinlich, dass Sie zu viel erhalten. Bei Bedenken wenden Sie sich an Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal.

Beenden Sie die Anwendung von REKAMBYS nicht ohne Empfehlung Ihres Arztes.

Wenden Sie REKAMBYS so lange an, wie Ihr Arzt es Ihnen empfiehlt. Beenden Sie die Anwendung nicht, bevor Ihr Arzt Sie dazu auffordert.

Niedrige Konzentrationen von Rilpivirin (dem Wirkstoff von REKAMBYS) können bis zu 4 Jahre nach Absetzen der Behandlung in Ihrem Körper verbleiben. Sobald Sie jedoch Ihre letzte REKAMBYS-Injektion erhalten haben, wirken die verbleibenden niedrigen Rilpivirin-Spiegel nicht mehr gut genug gegen das Virus, das dann resistent werden kann. Um Ihre HIV-1-Infektion unter Kontrolle zu halten und zu verhindern, dass das Virus resistent wird, müssen Sie vom Zeitpunkt Ihrer nächsten geplanten REKAMBYS-Injektion an mit einer anderen HIV-Behandlung beginnen.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Es folgt eine Liste von Nebenwirkungen, die berichtet wurden, wenn REKAMBYS zusammen mit einer Cabotegravir-Injektion angewendet wird.

Sehr häufige Nebenwirkungen (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Kopfschmerzen
- Reaktionen an der Injektionsstelle – diese sind im Allgemeinen leicht bis mäßig ausgeprägt und wurden mit der Zeit weniger häufig. Symptome können beinhalten:
 - Sehr häufig: Schmerzen und Beschwerden, eine Verhärtung oder ein Knoten
 - Häufig: Rötung, Juckreiz, Schwellung, blaue Flecken, Wärmegefühl oder Verfärbung
 - Gelegentlich: Taubheitsgefühl, leichte Blutung, ein Abszess (Ansammlung von Eiter) oder Zellulitis (Hitze, Schwellung oder Rötung)
- Wärmegefühl/Fieber (*Pyrexie*)

Häufige Nebenwirkungen (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen):

- Depressionen
- Ängste
- Anomale Träume
- Schlafschwierigkeiten (*Insomnie*)
- Schwindelgefühl
- Übelkeit (*Nausea*)
- Erbrechen
- Bauchschmerzen (*Abdominalschmerz*)
- Blähungen (*Flatulenz*)
- Durchfall
- Hautausschlag
- Muskelschmerz (*Myalgie*)
- Müdigkeit (*Fatigue*)
- Schwächegefühl (*Asthenie*)
- Allgemeines Unwohlsein (*Malaise*)
- Gewichtszunahme

Gelegentliche Nebenwirkungen (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen)

- Schläfrigkeit (*Somnolenz*)
- Schwindel während oder nach der Injektion. Dies kann zu einer Ohnmacht führen.
- Leberschädigung (zu den Anzeichen können Gelbfärbung der Haut und des weißen Teils der Augen, Appetitverlust, Juckreiz, druckschmerzhafter Bauch, Hellfärbung des Stuhls oder ungewöhnlich dunkler Urin gehören).
- Veränderungen der Leberwerte bei Blutuntersuchungen (Anstieg der *Transaminasen*)
- Anstieg des *Bilirubins* (eine von der Leber produzierte Substanz) im Blut

Sonstige Nebenwirkungen

- Starke Bauchschmerzen, die durch eine Entzündung der Bauchspeicheldrüse hervorgerufen werden (*Pankreatitis*)

Die folgenden Nebenwirkungen, die bei Rilpivirin-Tabletten auftreten können, können auch bei der REKAMBYS-Injektion auftreten:

Sehr häufige Nebenwirkungen

- Anstieg des Cholesterins und/oder der Pankreas-Amylase in Ihrem Blut

Häufige Nebenwirkungen (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Verringerter Appetit
- Schlafstörungen
- Depressive Verstimmung
- Magenbeschwerden
- Mundtrockenheit
- Verminderte Anzahl weißer Blutkörperchen und/oder Blutplättchen, Abnahme des Hämoglobins in Ihrem Blut, Anstieg der Triglyceride und/oder Lipase in Ihrem Blut

Gelegentliche Nebenwirkungen (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen)

- Anzeichen und Symptome einer Entzündung oder Infektion, zum Beispiel Fieber, Schüttelfrost, Schweißausbrüche (*Immun-Rekonstitutions-Syndrom, siehe Abschnitt 2 für weitere Informationen*)

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist REKAMBYS aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton nach „verwendbar bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Im Kühlschrank lagern (2 °C–8 °C). Nicht einfrieren.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was REKAMBYS enthält

- Der Wirkstoff ist Rilpivirin. Jede 2-ml-Durchstechflasche enthält 600 mg Rilpivirin.
- Die sonstigen Bestandteile sind Poloxamer 338, Citronensäure-Monohydrat, Glucose-Monohydrat, Natriumdihydrogenphosphat 1 H₂O, Natriumhydroxid (zur Einstellung des pH-Werts und Sicherstellung der Isotonie, Wasser für Injektionszwecke.

Wie REKAMBYS aussieht und Inhalt der Packung

Depot-Injektionssuspension. REKAMBYS ist in einer Glasdurchstechflasche enthalten. Die Packung enthält außerdem eine Spritze, einen Adapter für die Durchstechflasche und eine Injektionsnadel.

Pharmazeutischer Unternehmer

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

Hersteller

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgien

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

AM MANGION LTD.
Tel: +356 2397 6000

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

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: +353 1 800 709 122

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ
Τηλ: +357 22 207 700

Latvija

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

Portugal

VIIVHIV HEALTHCARE, UNIPESSOAL,
LDA
Tel: + 351 21 094 08 01
vii.v.fi.pt@viivhealthcare.com

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im {MM.JJJJ}.

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

Die folgenden Informationen sind nur für Ärzte und medizinisches Fachpersonal bestimmt und sollten von den Ärzten und vom medizinischen Fachpersonal in Verbindung mit der Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels) gelesen werden.

Hinweise zur Handhabung für die REKAMBYS-2-ml-Injektion:

Überblick

Eine vollständige Dosis erfordert zwei Injektionen:

2 ml Cabotegravir und 2 ml Rilpivirin.

Cabotegravir und Rilpivirin sind Suspensionen, die keine weitere Verdünnung oder Rekonstitution benötigen. Die Vorbereitungsschritte für beide Arzneimittel sind die gleichen.

Cabotegravir und Rilpivirin sind nur zur intramuskulären Anwendung bestimmt. Beide Injektionen müssen in die Glutealregion erfolgen. Die Reihenfolge der Anwendung ist unwichtig.

Hinweis: Es wird eine Injektion in die ventrogluteale Region empfohlen.

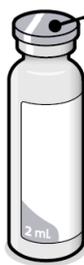


Informationen zur Lagerung

- Im Kühlschrank lagern (2 °C–8 °C).

Nicht einfrieren.

Rilpivirin-Durchstechflasche

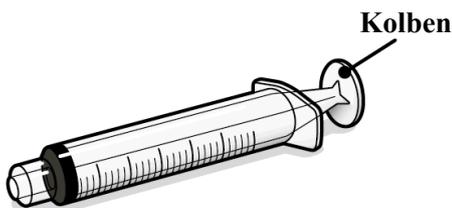


Deckel der Durchstechflasche (Gummistopfen unter dem Deckel)

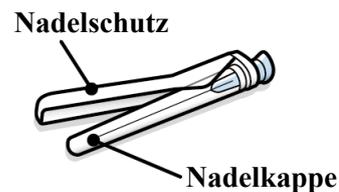
Adapter für die Durchstechflasche



Spritze



Injektionsnadel



Ihre Packung enthält

- 1 Durchstechflasche Rilpivirin
- 1 Adapter für die Durchstechflasche
- 1 Spritze
- 1 Injektionsnadel (23 Gauge, 1½ Zoll)

Berücksichtigen Sie den Körperbau des Patienten und wählen Sie nach medizinischem Ermessen eine geeignete Länge der Injektionsnadel aus.

Außerdem benötigen Sie:

- Nicht sterile Handschuhe
 - 2 Alkoholtupfer
 - 2 Mulltupfer
 - Ein geeignetes durchstichsicheres Behältnis
 - 1 Packung Cabotegravir 2 ml
- Stellen Sie sicher, dass die Packung mit Cabotegravir vor dem Beginn der Behandlung bereit steht.

Vorbereitung

1. Durchstechflasche visuell überprüfen

Überprüfen Sie das Aussehen des Arzneimittels und das Verfalldatum



- Prüfen Sie, dass das Verfalldatum nicht überschritten ist.
- Überprüfen Sie die Durchstechflaschen sofort visuell. Verwenden Sie sie nicht, wenn Sie Fremdkörper sehen.

Verwenden Sie die Durchstechflasche **nicht**, wenn das Verfalldatum überschritten ist.

2. 15 Minuten warten



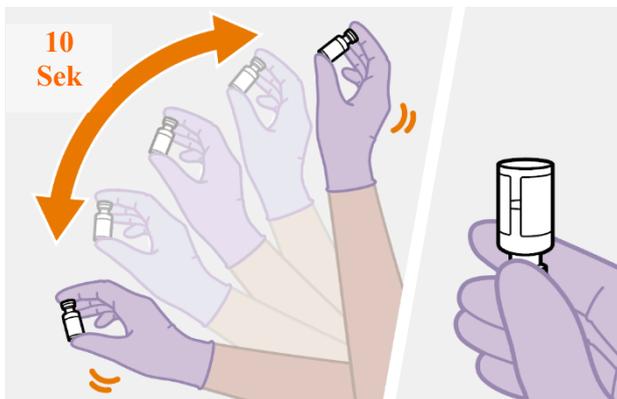
Warten Sie 15 Minuten



- Warten Sie mindestens 15 Minuten, bevor Sie die Injektion anwenden, damit das Arzneimittel Raumtemperatur erreicht.

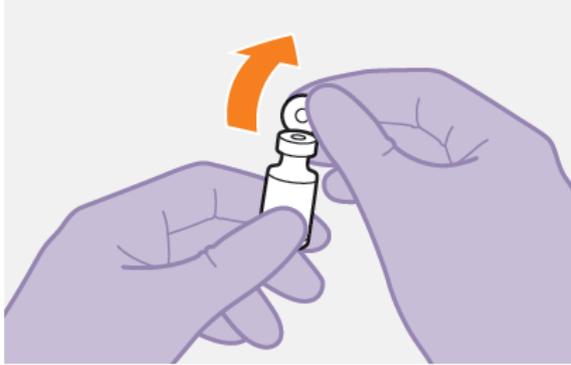
3. Kräftig schütteln

10 Sek



- Halten Sie die Durchstechflasche fest und schütteln Sie sie wie gezeigt 10 Sekunden lang kräftig.
- Drehen Sie die Durchstechflasche um und überprüfen Sie die Resuspension. Die Suspension muss homogen aussehen. Wenn sie nicht homogen aussieht, schütteln Sie die Durchstechflasche erneut.
- Es ist normal, wenn kleine Luftblasen zu sehen sind.

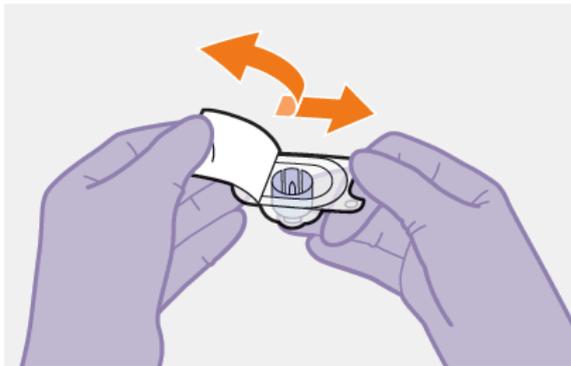
4. Deckel von der Durchstechflasche entfernen



- Entfernen Sie den Deckel von der Durchstechflasche.
- Wischen Sie den Gummistopfen mit einem Alkoholtupfer ab.

Achten Sie darauf, dass nach dem Abwischen des Gummistopfens **nichts** mehr den Gummistopfen berührt.

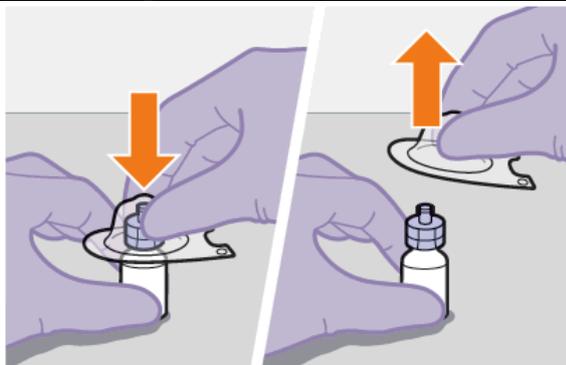
5. Den Papierschutz vom Adapter für die Durchstechflasche entfernen



- Entfernen Sie den Papierschutz von der Verpackung des Adapters.

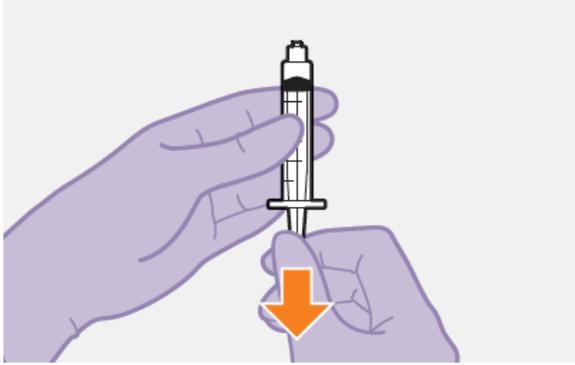
Hinweis: Lassen Sie den Adapter für den nächsten Schritt in seiner Verpackung an Ort und Stelle.

6. Adapter für die Durchstechflasche aufsetzen



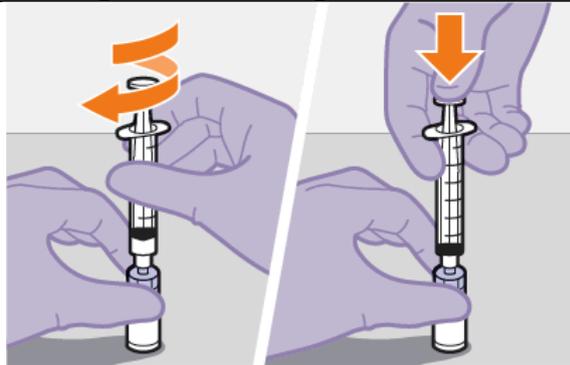
- Drücken Sie den Adapter wie abgebildet mit Hilfe der Verpackung gerade nach unten auf die Durchstechflasche. Der Adapter sollte sicher einrasten.
- Wenn Sie bereit sind, heben Sie die Verpackung des Adapters wie abgebildet ab.

7. Spritze vorbereiten



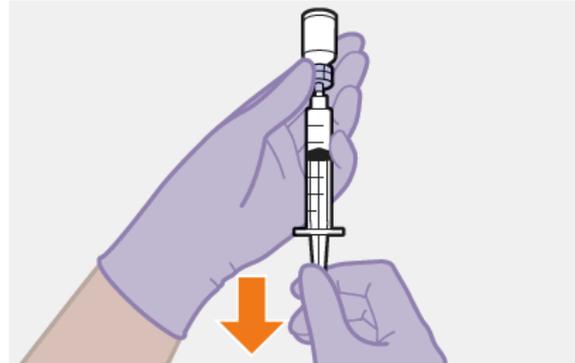
- Entnehmen Sie die Spritze aus der Verpackung.
- Ziehen Sie 1 ml Luft in die Spritze. Dies erleichtert das spätere Aufziehen der Flüssigkeit.

8. Spritze anbringen



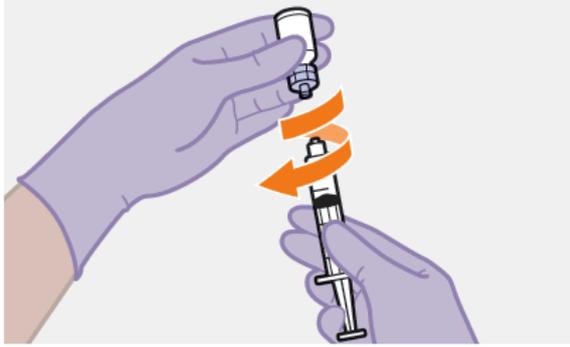
- Halten Sie den Adapter und die Durchstechflasche fest, wie abgebildet.
- Schrauben Sie die Spritze fest auf den Adapter.
- Drücken Sie den Kolben der Spritze ganz herunter, um Luft in die Durchstechflasche zu injizieren.

9. Dosis langsam aufziehen



- Drehen Sie die Spritze und die Durchstechflasche auf den Kopf und ziehen Sie langsam so viel Flüssigkeit wie möglich in die Spritze auf. Möglicherweise ist dies mehr Flüssigkeit als der Dosis entspricht.

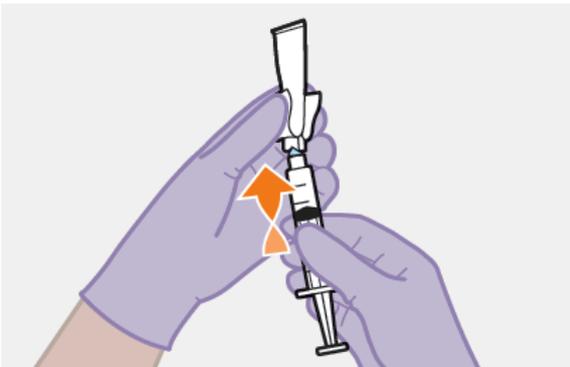
10. Spritze abschrauben



- Schrauben Sie die Spritze vom Adapter ab und halten Sie den Adapter wie abgebildet.

Hinweis: Halten Sie die Spritze aufrecht, um ein Auslaufen zu verhindern. Vergewissern Sie sich, dass die Suspension gleichmäßig und milchig weiß aussieht.

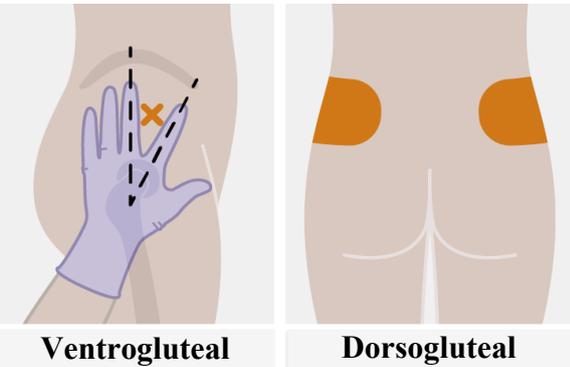
11. Nadel befestigen



- Ziehen Sie die Nadelverpackung teilweise auf, sodass die Nadelbasis sichtbar wird.
- Halten Sie die Spritze aufrecht und drehen Sie die Spritze fest auf die Nadel.
- Entfernen Sie die Nadelverpackung von der Nadel.

Injektion

12. Injektionsstelle vorbereiten

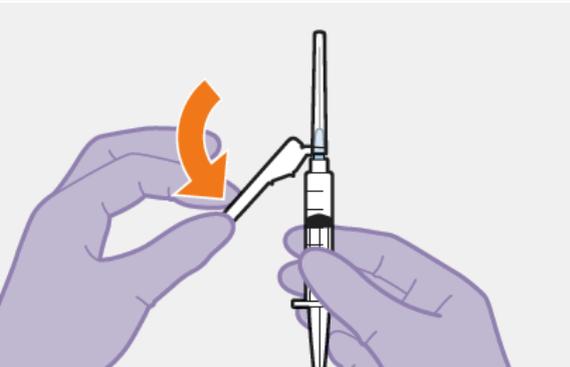


Die Injektionen müssen in die Glutealregion erfolgen. Wählen Sie aus den folgenden Bereichen für die Injektion aus:

- Ventrogluteal (empfohlen)
- Dorsogluteal (oberer äußerer Quadrant)

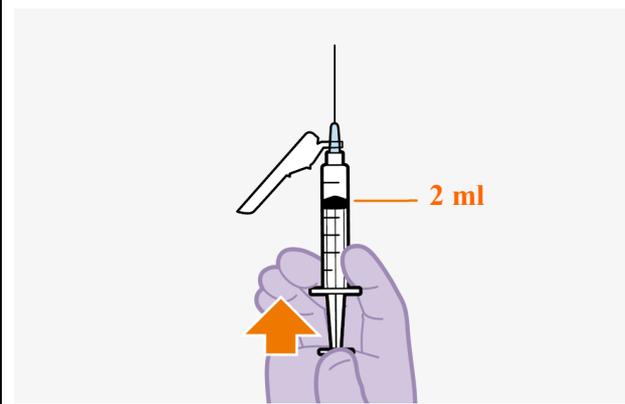
Hinweis: Nur zur intramuskulären Anwendung in die Glutealregion. **Nicht** intravenös injizieren.

13. Schutzkappe entfernen



- Klappen Sie den Nadelschutz von der Nadel weg.
- Ziehen Sie die Nadelkappe ab.

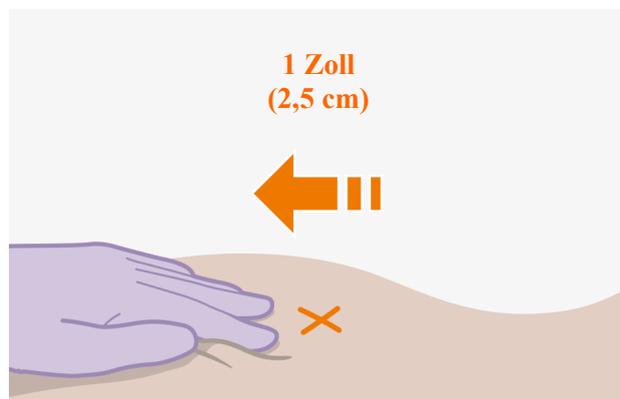
14. Überschüssige Flüssigkeit entfernen



- Halten Sie die Spritze mit der Nadel nach oben gerichtet. Drücken Sie den Kolben in die Spritze bis zur Dosis von 2 ml, um überschüssige Flüssigkeit und eventuelle Luftblasen zu entfernen.

Hinweis: Reinigen Sie die Injektionsstelle mit einem Alkoholtupfer. Lassen Sie die Haut trocknen, bevor Sie fortfahren.

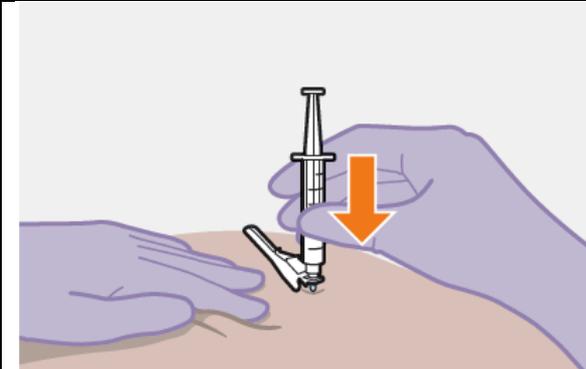
15. Haut dehnen



Verwenden Sie die Z-Track-Injektionstechnik („Zickzack-Methode“), um das Austreten von Arzneimittel an der Injektionsstelle zu minimieren.

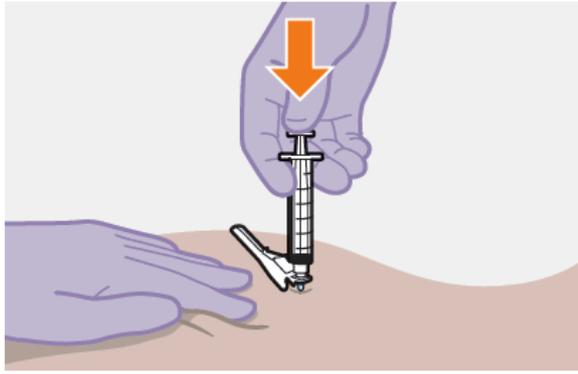
- Ziehen Sie die Haut an der Injektionsstelle um etwa 2,5 cm zur Seite.
- Halten Sie die Haut für die Injektion in dieser Position.

16. Nadel einführen



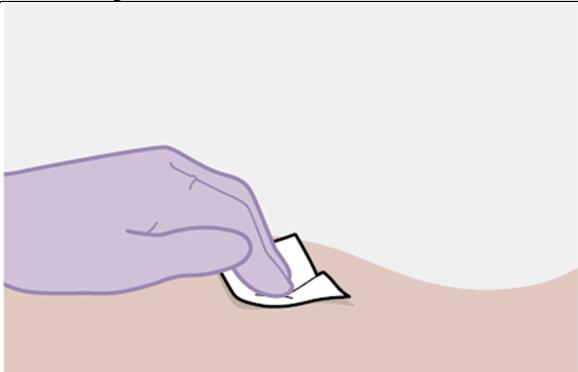
- Stechen Sie die Nadel vollständig ein, d. h. tief genug, um den Muskel zu erreichen.

17. Dosis injizieren



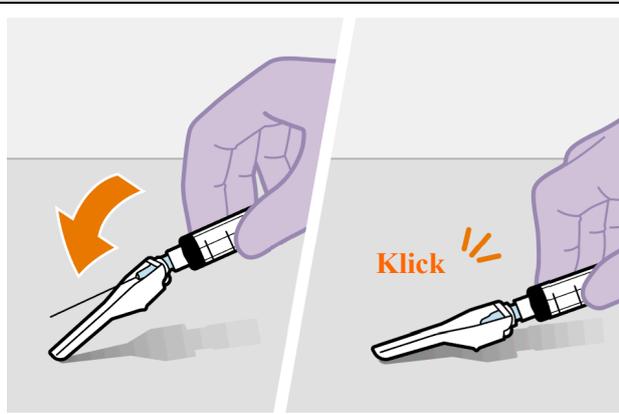
- Halten Sie die Haut immer noch gespannt – drücken Sie den Kolben langsam ganz nach unten.
- Stellen Sie sicher, dass die Spritze leer ist.
- Ziehen Sie die Nadel jetzt zurück und lassen Sie die gedehnte Haut sofort los.

18. Injektionsstelle beurteilen



- Drücken Sie einen Mulltupfer auf die Injektionsstelle.
- Wenn eine Blutung auftritt, kann ein kleines Pflaster verwendet werden.
- Massieren Sie die Injektionsstelle **nicht**.

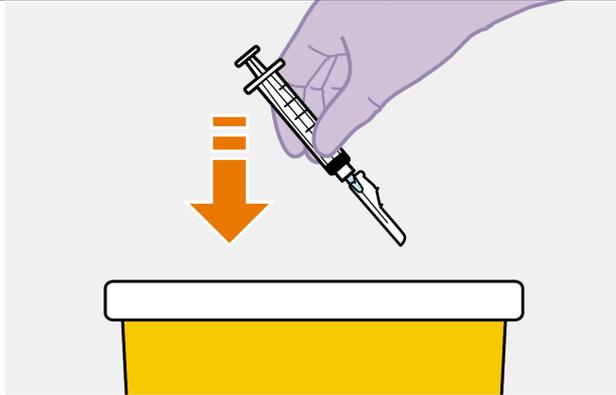
19. Nadelschutz aktivieren



- Legen Sie den Nadelschutz über die Nadel.
- Verwenden Sie leichten Druck und eine harte Oberfläche, damit der Nadelschutz einrastet.
- Es ist ein „Klick“ zu hören, wenn der Nadelschutz einrastet.

Nach der Injektion

20. Sichere Entsorgung



- Entsorgen Sie gebrauchte Nadeln, Spritzen, Durchstechflaschen und Adapter für die Durchstechflasche gemäß den örtlichen Gesundheits- und Sicherheitsvorschriften.

Für das zweite Arzneimittel wiederholen



**Wiederholen Sie
alle Schritte für
das zweite
Arzneimittel**

Wenn Sie noch nicht beide Arzneimittel injiziert haben, verwenden Sie die Schritte zur Vorbereitung und Injektion für Cabotegravir, für das es eigene spezifische Hinweise zur Handhabung gibt.

Fragen und Antworten

1. Wie lange kann das Arzneimittel außerhalb des Kühlschranks aufbewahrt werden?

Am besten ist es, das Arzneimittel sofort zu injizieren, sobald es Raumtemperatur erreicht hat. Die Durchstechflasche kann jedoch bis zu 6 Stunden bei Raumtemperatur (maximale Temperatur von 25 °C) im Umkarton bleiben.

2. Wie lange kann das Arzneimittel in der Spritze verbleiben?

Am besten ist es, das Arzneimittel (bei Raumtemperatur) so schnell wie möglich zu injizieren, nachdem es in die Spritze aufgezogen wurde. Das Arzneimittel kann jedoch bis zu 2 Stunden vor der Injektion in der Spritze verbleiben.

Wenn 2 Stunden überschritten werden, müssen das Arzneimittel, die Spritze und die Nadel entsorgt werden.

3. Warum muss ich Luft in die Durchstechflasche injizieren?

Die Injektion von 1 ml Luft in die Durchstechflasche erleichtert das Aufziehen der Dosis in die Spritze. Ohne Luft kann ein Teil der Flüssigkeit unbeabsichtigt in die Durchstechflasche zurückfließen, sodass weniger Flüssigkeit als vorgesehen in der Spritze verbleibt.

4. Ist die Reihenfolge, in der ich die Arzneimittel anwende, von Bedeutung?

Nein, die Reihenfolge ist unwichtig.

5. Ist es sicher, die Durchstechflasche schneller auf Raumtemperatur zu erwärmen?

Am besten ist es, die Durchstechflasche auf natürliche Weise Raumtemperatur erreichen zu lassen. Sie können jedoch die Wärme Ihrer Hände nutzen, um die Aufwärmzeit zu beschleunigen, aber achten Sie darauf, dass die Durchstechflasche nicht über 25 °C erwärmt wird.

Verwenden Sie keine anderen Methoden zum Aufwärmen.

6. Warum wird die ventrogluteale Anwendung empfohlen?

Die ventrogluteale Anwendung in den Musculus gluteus medius wird empfohlen, da dieser Muskel von den Hauptnerven und Blutgefäßen entfernt liegt. Eine dorsogluteale Anwendung in den Musculus gluteus maximus ist akzeptabel, wenn dies vom medizinischen Fachpersonal bevorzugt wird. Die Injektion sollte aber nicht an anderen Stellen erfolgen.

Gebrauchsinformation: Information für Anwender
REKAMBYS 900 mg Depot-Injektionssuspension
Rilpivirin

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist REKAMBYS und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von REKAMBYS beachten?
3. Wie ist REKAMBYS anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist REKAMBYS aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist REKAMBYS und wofür wird es angewendet?

REKAMBYS enthält den Wirkstoff Rilpivirin. Es gehört zu einer Gruppe von Arzneimitteln, die als nichtnukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NNRTI) bezeichnet werden, die zur Behandlung von Infektionen mit dem menschlichen Immunschwächevirus Typ 1 (HIV-1) angewendet werden.

REKAMBYS wirkt, indem es zusammen mit anderen HIV-Arzneimitteln die Fähigkeit des Virus blockiert, mehr Kopien von sich selbst herzustellen. Die REKAMBYS-Injektionen heilen zwar nicht die HIV-Infektion, tragen aber dazu bei, die HIV-Menge in Ihrem Körper zu verringern und auf einem niedrigen Niveau zu halten. Dadurch werden eine Schädigung des Immunsystems und die Entwicklung von Infektionen und Krankheiten im Zusammenhang mit AIDS verhindert.

REKAMBYS wird immer mit einem anderen HIV-Arzneimittel, das als Cabotegravir-Injektion bezeichnet wird, angewendet. Sie werden gemeinsam bei Erwachsenen ab 18 Jahren angewendet, deren HIV-1-Infektion bereits unter Kontrolle ist.

2. Was sollten Sie vor der Anwendung von REKAMBYS beachten?

REKAMBYS darf nicht angewendet werden, wenn Sie allergisch gegen Rilpivirin oder einen der in Abschnitt 6 genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.

REKAMBYS darf nicht angewendet werden, wenn Sie eines der folgenden Arzneimittel anwenden, weil dies die Wirkung von REKAMBYS oder des anderen Arzneimittels beeinflussen kann:

- Carbamazepin, Oxcarbazepin, Phenobarbital, Phenytoin (Arzneimittel zur Behandlung von Epilepsie und Vermeidung von Krampfanfällen)
- Rifabutin, Rifampicin und Rifapentin (Arzneimittel zur Behandlung bestimmter bakterieller Infektionen, wie etwa Tuberkulose)
- Dexamethason (ein Kortikosteroid, das bei einer Vielzahl von Erkrankungen wie Entzündungen und allergischen Reaktionen angewendet wird) bei Einnahme über den Mund oder als Injektion.
- Produkte, die Johanniskraut (*Hypericum perforatum*, ein pflanzliches Mittel, das bei Depressionen angewendet wird) enthalten.

Wenn Sie eines der obigen Arzneimittel einnehmen, fragen Sie Ihren Arzt nach Alternativen.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie REKAMBYS anwenden.

REKAMBYS ist kein Heilmittel gegen eine HIV-Infektion. Es ist Teil einer Behandlung, die die Anzahl der Viren im Blut verringert. Auch während der Anwendung dieses Arzneimittels können Sie HIV auf andere übertragen, obwohl das Risiko durch eine effektive antiretrovirale Therapie verringert ist. Sprechen Sie mit Ihrem Arzt über die Vorsichtsmaßnahmen, die Sie anwenden können, um die Infizierung anderer Menschen zu verhindern.

Informieren Sie Ihren Arzt über Ihren Zustand

Prüfen Sie die folgenden Punkte und teilen Sie Ihrem Arzt mit, ob einer oder mehrere davon auf Sie zutreffen.

- Sie müssen alle geplanten Injektionstermine einhalten. Verpassen Sie keinen dieser Termine – das ist sehr wichtig für den Erfolg Ihrer Behandlung. Wenn Sie einen geplanten Termin nicht wahrnehmen können, informieren Sie Ihren Arzt so bald wie möglich.
- Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie jemals **Probleme mit Ihrer Leber**, einschließlich Hepatitis B oder Hepatitis C oder **Probleme mit Ihren Nieren** hatten. Unter Umständen muss Ihr Arzt erst prüfen, wie gut Ihre Leber oder Nieren arbeiten, bevor er darüber entscheiden kann, ob Sie REKAMBYS anwenden können. Zu Anzeichen von Leberschäden siehe „Gelegentliche Nebenwirkungen“ in Abschnitt 4 dieser Gebrauchsinformation.
- Informieren Sie sofort Ihren Arzt, wenn Sie irgendwelche **Symptome einer Infektion** bemerken (zum Beispiel Fieber, Schüttelfrost, Schweißausbrüche). Bei manchen Patienten mit HIV-Infektion können kurz nach Beginn der HIV-Behandlung Anzeichen und Symptome einer Entzündung auftreten, die von früheren Infektionen herrühren. Man nimmt an, dass diese Symptome auf einer verbesserten Immunreaktion des Körpers beruhen, die ihn in die Lage versetzt, Infektionen zu bekämpfen, die bereits vorher bestanden, aber zu keinen offensichtlichen Symptomen geführt haben.
- Informieren Sie Ihren Arzt auch sofort, wenn Sie irgendwelche Anzeichen wie Muskelschwäche, eine Schwäche, die in den Händen und Füßen beginnt und sich in Richtung Rumpf fortsetzt, Herzklopfen, Zittern oder Hyperaktivität bemerken. Der Grund dafür ist, dass Autoimmunerkrankungen (Erkrankungen, bei denen das Immunsystem fälschlicherweise gesundes Körpergewebe angreift) auch nach Beginn der Anwendung von Arzneimitteln zur Behandlung Ihrer HIV-Infektion auftreten können. Autoimmunerkrankungen können viele Monate nach Beginn der Behandlung auftreten.
- Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie Arzneimittel einnehmen, von denen Ihnen gesagt wurde, dass sie einen lebensgefährlichen unregelmäßigen Herzschlag (Torsade de Pointes) auslösen können.

Reaktionen nach der Injektion

Symptome einer Reaktion nach der Injektion sind bei einigen Personen bereits innerhalb von wenigen Minuten nach der Rilpivirin-Injektion aufgetreten. Die meisten Symptome klangen innerhalb von ein paar Minuten nach der Injektion wieder ab. Zu den Symptomen von Reaktionen nach der Injektion können gehören: Atembeschwerden, Magenkrämpfe, Schwitzen, Taubheitsgefühl im Mund, Gefühl der Ängstlichkeit, Wärmegefühl, Schwindelgefühle oder das Gefühl, ohnmächtig zu werden (Ohnmacht) sowie Blutdruckveränderungen. Informieren Sie das medizinische Fachpersonal, wenn diese Symptome bei Ihnen nach der Injektion auftreten.

Das Einhalten der Termine ist wichtig

Es ist wichtig, dass Sie Ihre **geplanten Termine einhalten**, um REKAMBYS zu erhalten, um Ihre HIV-Infektion zu kontrollieren und zu verhindern, dass sich Ihre Krankheit verschlimmert. Verpassen Sie keine Termine – dies ist sehr wichtig für den Erfolg Ihrer Behandlung. Wenn Sie an einem der geplanten Termine verhindert sind, informieren Sie Ihren Arzt so bald wie möglich. Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wenn Sie darüber nachdenken, die Behandlung abzubrechen. Wenn Sie Ihre

REKAMBYS-Injektion verspätet erhalten oder wenn Sie überhaupt kein REKAMBYS mehr erhalten, müssen Sie andere Arzneimittel einnehmen, um die HIV-Infektion zu behandeln und das Risiko zu verringern, dass das Virus resistent wird, da der Spiegel des Arzneimittels in Ihrem Körper zu niedrig ist, um die HIV-Infektion zu behandeln.

Kinder

REKAMBYS darf nicht bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren angewendet werden, weil es bei diesen Patienten noch nicht untersucht wurde.

Anwendung von REKAMBYS zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie das medizinische Fachpersonal, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel einzunehmen. Einige Arzneimittel können den REKAMBYS-Spiegel im Blut beeinflussen, wenn Sie sie während der Behandlung mit REKAMBYS einnehmen, oder REKAMBYS kann die Wirkung des anderen Arzneimittels beeinflussen.

REKAMBYS darf nicht angewendet werden, wenn Sie eines der folgenden Arzneimittel anwenden, weil dies die Wirkung von REKAMBYS oder des anderen Arzneimittels beeinflussen kann:

- Carbamazepin, Oxcarbazepin, Phenobarbital, Phenytoin (Arzneimittel zur Behandlung von Epilepsie und Vermeidung von Krampfanfällen)
- Rifabutin, Rifampicin und Rifapentin (Arzneimittel zur Behandlung bestimmter bakterieller Infektionen, wie etwa Tuberkulose)
- Dexamethason (ein Kortikosteroid, das bei einer Vielzahl von Erkrankungen wie Entzündungen und allergischen Reaktionen angewendet wird) bei Einnahme über den Mund oder als Injektion.
- Produkte, die Johanniskraut (*Hypericum perforatum*, ein pflanzliches Mittel, das bei Depressionen angewendet wird) enthalten.

Wenn Sie eines der obigen Arzneimittel einnehmen, fragen Sie Ihren Arzt nach Alternativen.

Die Wirkungen von REKAMBYS oder anderen Arzneimitteln könnten sich ändern, wenn Sie REKAMBYS zusammen mit einem der folgenden Arzneimittel anwenden:

- Clarithromycin, Erythromycin (Antibiotika)
- Methadon (zur Behandlung eines Rauschgiftentzugs und Abhängigkeit)

Schwangerschaft und Stillzeit

Informieren Sie Ihren Arzt unverzüglich, wenn Sie schwanger sind oder beabsichtigen, schwanger zu werden. Ihr Arzt wird den Nutzen und das Risiko für Sie und Ihr Baby abwägen, wenn Sie REKAMBYS während der Schwangerschaft anwenden. Sprechen Sie im Vorfeld mit Ihrem Arzt, wenn Sie planen, ein Kind zu bekommen, denn Rilpivirin kann bis zu 4 Jahre nach der letzten Injektion von REKAMBYS im Körper verbleiben.

Frauen, die HIV haben, dürfen nicht stillen, da HIV in die Muttermilch übergehen kann und die Möglichkeit besteht, das Kind über die Muttermilch mit HIV zu infizieren.

Fragen Sie vor der Anwendung von allen Arzneimitteln Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Manche Patienten können sich während der Behandlung mit REKAMBYS müde, schwindelig oder schläfrig fühlen. Nehmen Sie nicht am Straßenverkehr teil und bedienen Sie keine Maschinen, wenn Sie eine dieser Nebenwirkungen haben.

Wichtige Information über sonstige Bestandteile von REKAMBYS

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro 3-ml-Injektion, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

3. Wie ist REKAMBYS anzuwenden?

Eine medizinische Fachkraft oder ein Arzt gibt Ihnen REKAMBYS als Injektion in Ihren Gesäßmuskel (*intramuskuläre [i.m.] Injektion*).

Sie erhalten Ihre Injektion **entweder einmal pro Monat, oder einmal alle 2 Monate**, zusammen mit einem anderen Arzneimittel zur Injektion, das als Cabotegravir bezeichnet wird. Ihr Arzt wird Ihnen erklären, wie oft das Arzneimittel angewendet wird.

Bevor Sie Ihre Behandlung mit REKAMBYS beginnen, wird Ihr Arzt Ihnen für einen Monat eine tägliche Behandlung mit Rilpivirin- und Cabotegravir-Tabletten verschreiben. Dies nennt man **Lead-in-Phase oder Einleitungsphase**. Die Einnahme der Tabletten vor dem Erhalt der REKAMBYS- und Cabotegravir-Injektionen ermöglicht es Ihrem Arzt herauszufinden, wie gut diese Arzneimittel für Sie geeignet sind.

Wenn Sie jeden Monat REKAMBYS erhalten sollen, läuft Ihre Behandlung wie folgt ab:

Arzneimittel	Wann:		
	Monat 1 (mindestens 28 Tage)	Monat 2 (nach einem Monat Tabletten)	Ab Monat 3
Rilpivirin	25-mg-Tablette einmal täglich	900 mg-Einzelinjektion	600-mg-Injektion monatlich
Cabotegravir	30-mg-Tablette einmal täglich	600 mg-Einzelinjektion	400-mg-Injektion monatlich

Wenn Sie jeden zweiten Monat REKAMBYS erhalten sollen, läuft Ihre Behandlung wie folgt ab:

Arzneimittel	Wann:		
	Monat 1 (mindestens 28 Tage)	Monat 2 nach einem Monat Tabletten) und Monat 3	Ab Monat 5
Rilpivirin	25-mg-Tablette, einmal täglich	900 mg-Einzelinjektion	900-mg-Injektion alle 2 Monate
Cabotegravir	30-mg-Tablette, einmal täglich	600 mg-Einzelinjektion	600-mg-Injektion alle 2 Monate

Wenn Sie eine REKAMBYS-Injektion verpassen

Es ist wichtig, dass Sie alle geplanten Termine einhalten, um Ihre Injektionen zu erhalten. Wenn Sie einen Termin versäumt haben, wenden Sie sich unverzüglich an Ihren Arzt, um einen neuen Termin zu vereinbaren.

Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wenn Sie der Meinung sind, dass Sie Ihre REKAMBYS-Injektion nicht zur üblichen Zeit erhalten können. Möglicherweise empfiehlt Ihr Arzt Ihnen, statt der REKAMBYS-Injektion Tabletten einzunehmen, bis Sie wieder in der Lage sind, die REKAMBYS-Injektionen zu erhalten.

Wenn bei Ihnen eine größere Menge von REKAMBYS angewendet wurde, als Sie erhalten sollten

Da Ihnen dieses Arzneimittel von einem Arzt oder medizinischem Fachpersonal gegeben wird, ist es unwahrscheinlich, dass Sie zu viel erhalten. Bei Bedenken wenden Sie sich an Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal.

Beenden Sie die Anwendung von REKAMBYS nicht ohne Empfehlung Ihres Arztes.

Wenden Sie REKAMBYS so lange an, wie Ihr Arzt es Ihnen empfiehlt. Beenden Sie die Anwendung nicht, bevor Ihr Arzt Sie dazu auffordert.

Niedrige Konzentrationen von Rilpivirin (dem Wirkstoff von REKAMBYS) können bis zu 4 Jahre nach Absetzen der Behandlung in Ihrem Körper verbleiben. Sobald Sie jedoch Ihre letzte REKAMBYS-Injektion erhalten haben, wirken die verbleibenden niedrigen Rilpivirin-Spiegel nicht mehr gut genug gegen das Virus, das dann resistent werden kann. Um Ihre HIV-1-Infektion unter Kontrolle zu halten und zu verhindern, dass das Virus resistent wird, müssen Sie vom Zeitpunkt Ihrer nächsten geplanten REKAMBYS-Injektion an mit einer anderen HIV-Behandlung beginnen.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Es folgt eine Liste von Nebenwirkungen, die berichtet wurden, wenn REKAMBYS zusammen mit einer Cabotegravir-Injektion angewendet wird.

Sehr häufige Nebenwirkungen (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Kopfschmerzen
- Reaktionen an der Injektionsstelle – diese sind im Allgemeinen leicht bis mäßig ausgeprägt und wurden mit der Zeit weniger häufig. Symptome können beinhalten:
 - Sehr häufig: Schmerzen und Beschwerden, eine Verhärtung oder ein Knoten
 - Häufig: Rötung, Juckreiz, Schwellung, blaue Flecken, Wärmegefühl oder Verfärbung
 - Gelegentlich: Taubheitsgefühl, leichte Blutung, ein Abszess (Ansammlung von Eiter) oder Zellulitis (Hitze, Schwellung oder Rötung)
- Wärmegefühl/Fieber (*Pyrexie*)

Häufige Nebenwirkungen (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen):

- Depressionen
- Ängste
- Anomale Träume
- Schlafschwierigkeiten (*Insomnie*)
- Schwindelgefühl
- Übelkeit (*Nausea*)
- Erbrechen
- Bauchschmerzen (*Abdominalschmerz*)
- Blähungen (*Flatulenz*)
- Durchfall
- Hautausschlag
- Muskelschmerz (*Myalgie*)
- Müdigkeit (*Fatigue*)
- Schwächegefühl (*Asthenie*)
- Allgemeines Unwohlsein (*Malaise*)
- Gewichtszunahme

Gelegentliche Nebenwirkungen (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen)

- Schläfrigkeit (*Somnolenz*)
- Schwindel während oder nach der Injektion. Dies kann zu einer Ohnmacht führen.
- Leberschädigung (zu den Anzeichen können Gelbfärbung der Haut und des weißen Teils der Augen, Appetitverlust, Juckreiz, druckschmerzhafter Bauch, Hellfärbung des Stuhls oder ungewöhnlich dunkler Urin gehören).
- Veränderungen der Leberwerte bei Blutuntersuchungen (Anstieg der *Transaminasen*)
- Anstieg des *Bilirubins* (eine von der Leber produzierte Substanz) im Blut

Sonstige Nebenwirkungen

- Starke Bauchschmerzen, die durch eine Entzündung der Bauchspeicheldrüse hervorgerufen werden (*Pankreatitis*)

Die folgenden Nebenwirkungen, die bei Rilpivirin-Tabletten auftreten können, können auch bei der REKAMBYS-Injektion auftreten:

Sehr häufige Nebenwirkungen

- Anstieg des Cholesterins und/oder der Pankreas-Amylase in Ihrem Blut

Häufige Nebenwirkungen (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Verringerter Appetit
- Schlafstörungen
- Depressive Verstimmung
- Magenbeschwerden
- Mundtrockenheit
- Verminderte Anzahl weißer Blutkörperchen und/oder Blutplättchen, Abnahme des Hämoglobins in Ihrem Blut, Anstieg der Triglyceride und/oder Lipase in Ihrem Blut

Gelegentliche Nebenwirkungen (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen)

- Anzeichen und Symptome einer Entzündung oder Infektion, zum Beispiel Fieber, Schüttelfrost, Schweißausbrüche (*Immun-Rekonstitutions-Syndrom, siehe Abschnitt 2 für weitere Informationen*)

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist REKAMBYS aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton nach „verwendbar bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Im Kühlschrank lagern (2 °C–8 °C). Nicht einfrieren.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was REKAMBYS enthält

- Der Wirkstoff ist Rilpivirin. Jede 3-ml-Durchstechflasche enthält 900 mg Rilpivirin.
- Die sonstigen Bestandteile sind Poloxamer 338, Citronensäure-Monohydrat, Glucose-Monohydrat, Natriumdihydrogenphosphat 1 H₂O, Natriumhydroxid (zur Einstellung des pH-Werts und Sicherstellung der Isotonie, Wasser für Injektionszwecke.

Wie REKAMBYS aussieht und Inhalt der Packung

Depot-Injektionssuspension. REKAMBYS ist in einer Glasdurchstechflasche enthalten. Die Packung enthält außerdem eine Spritze, einen Adapter für die Durchstechflasche und eine Injektionsnadel.

Pharmazeutischer Unternehmer

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

Hersteller

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgien

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

AM MANGION LTD.
Tel: +356 2397 6000

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

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: +353 1 800 709 122

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ
Τηλ: +357 22 207 700

Latvija

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

Portugal

VIIVHIV HEALTHCARE, UNIPESSOAL,
LDA
Tel: + 351 21 094 08 01
vii.v.fi.pt@viivhealthcare.com

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im {MM.JJJJ}.

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

Die folgenden Informationen sind nur für Ärzte und medizinisches Fachpersonal bestimmt und sollten von den Ärzten und vom medizinischen Fachpersonal in Verbindung mit der Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels) gelesen werden.

Hinweise zur Handhabung für die REKAMBYS-3-ml-Injektion:

Überblick

Eine vollständige Dosis erfordert zwei Injektionen:

3 ml Cabotegravir und 3 ml Rilpivirin.

Cabotegravir und Rilpivirin sind Suspensionen, die keine weitere Verdünnung oder Rekonstitution benötigen. Die Vorbereitungsschritte für beide Arzneimittel sind die gleichen.

Cabotegravir und Rilpivirin sind nur zur intramuskulären Anwendung bestimmt. Beide Injektionen müssen in die Glutealregion erfolgen. Die Reihenfolge der Anwendung ist unwichtig.

Hinweis: Es wird eine Injektion in die ventrogluteale Region empfohlen.

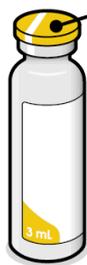


Informationen zur Lagerung

• Im Kühlschrank lagern (2 °C–8 °C).

• **Nicht** einfrieren.

Rilpivirin-Durchstechflasche

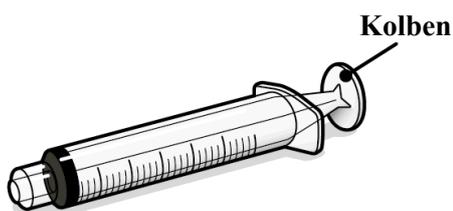


Deckel der
Durchstechflasche
(Gummistopfen
unter dem Deckel)

Adapter für die Durchstechflasche

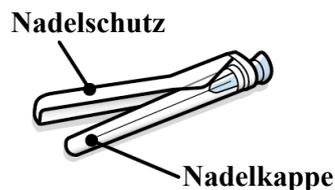


Spritze



Kolben

Injektionsnadel



Nadelschutz

Nadelkappe

Ihre Packung enthält

- 1 Durchstechflasche Rilpivirin
- 1 Adapter für die Durchstechflasche
- 1 Spritze
- 1 Injektionsnadel (23 Gauge, 1½ Zoll)

Berücksichtigen Sie den Körperbau des Patienten und wählen Sie nach medizinischem Ermessen eine geeignete Länge der Injektionsnadel aus.

Außerdem benötigen Sie:

- Nicht sterile Handschuhe
- 2 Alkoholtupfer
- 2 Mulltupfer
- Ein geeignetes durchstichsicheres Behältnis
- 1 Packung Cabotegravir 3 ml
- Stellen Sie sicher, dass die Packung mit Cabotegravir vor dem Beginn der Behandlung bereit steht.

Vorbereitung

1. Durchstechflasche visuell überprüfen

Überprüfen Sie das Aussehen des Arzneimittels und das Verfalldatum



- Prüfen Sie, dass das Verfalldatum nicht überschritten ist.
 - Überprüfen Sie die Durchstechflaschen sofort visuell. Verwenden Sie sie nicht, wenn Sie Fremdkörper sehen.
- Verwenden Sie die Durchstechflasche **nicht**, wenn das Verfalldatum überschritten ist.

2. 15 Minuten warten



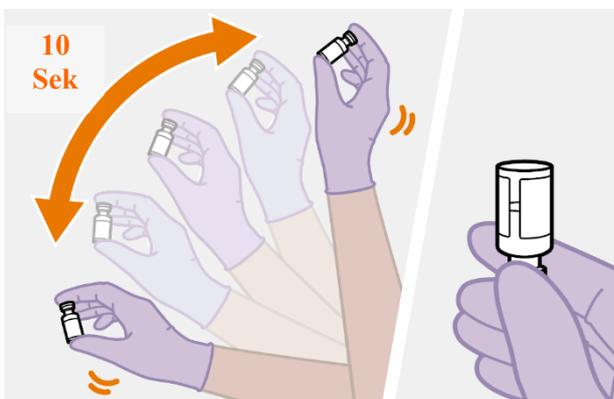
Warten Sie 15 Minuten



- Warten Sie mindestens 15 Minuten, bevor Sie die Injektion anwenden, damit das Arzneimittel Raumtemperatur erreicht.

3. Kräftig schütteln

10 Sek



- Halten Sie die Durchstechflasche fest und schütteln Sie sie wie gezeigt 10 Sekunden lang kräftig.
- Drehen Sie die Durchstechflasche um und überprüfen Sie die Resuspension. Die Suspension muss homogen aussehen. Wenn sie nicht homogen aussieht, schütteln Sie die Durchstechflasche erneut.
- Es ist normal, wenn kleine Luftblasen zu sehen sind.

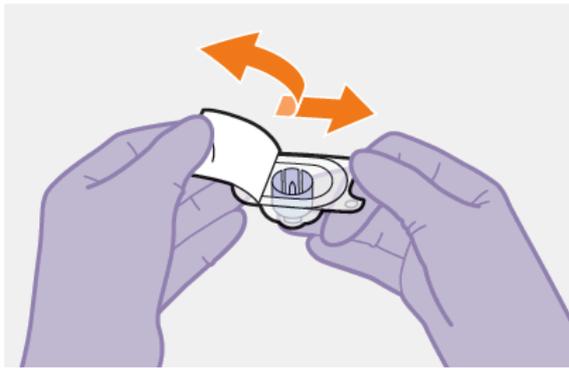
4. Deckel von der Durchstechflasche entfernen



- Entfernen Sie den Deckel von der Durchstechflasche.
- Wischen Sie den Gummistopfen mit einem Alkoholtupfer ab.

|| Achten Sie darauf, dass nach dem Abwischen des Gummistopfens **nichts** mehr den Gummistopfen berührt.

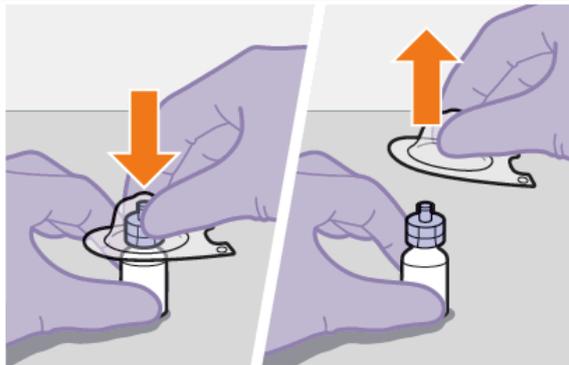
5. Den Papierschutz vom Adapter für die Durchstechflasche entfernen



- Entfernen Sie den Papierschutz von der Verpackung des Adapters.

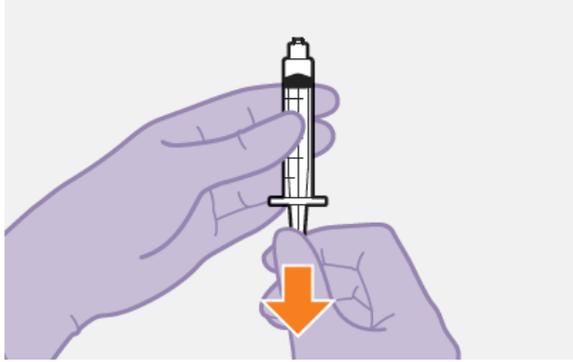
|| **Hinweis:** Lassen Sie den Adapter für den nächsten Schritt in seiner Verpackung an Ort und Stelle.

6. Adapter für die Durchstechflasche aufsetzen



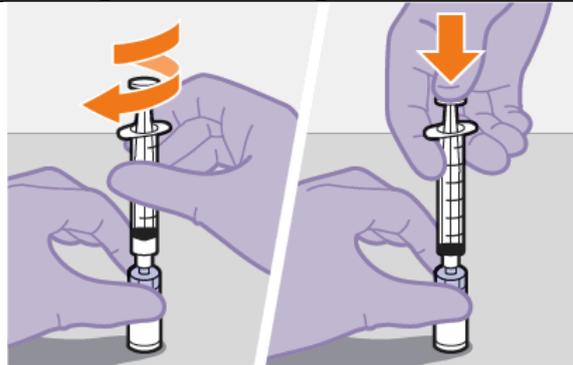
- Drücken Sie den Adapter wie abgebildet mit Hilfe der Verpackung gerade nach unten auf die Durchstechflasche. Der Adapter sollte sicher einrasten.
- Wenn Sie bereit sind, heben Sie die Verpackung des Adapters wie abgebildet ab.

7. Spritze vorbereiten



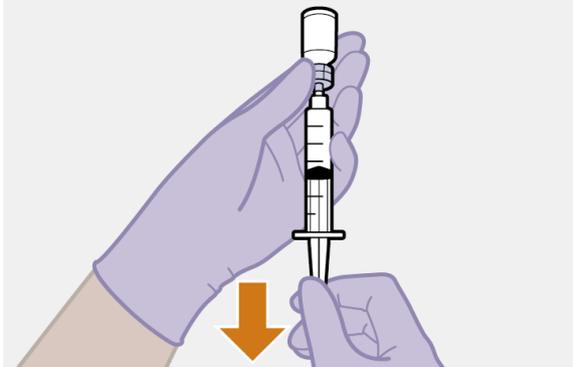
- Entnehmen Sie die Spritze aus der Verpackung.
- Ziehen Sie 1 ml Luft in die Spritze. Dies erleichtert das spätere Aufziehen der Flüssigkeit.

8. Spritze anbringen



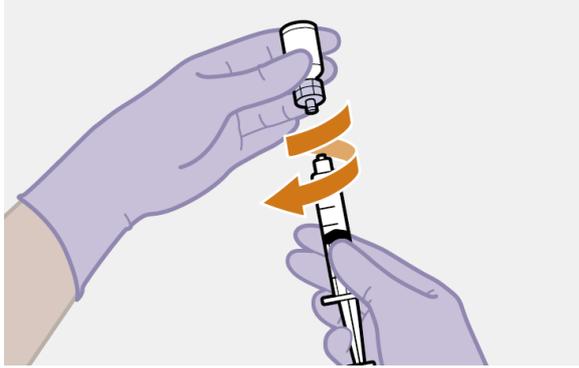
- Halten Sie den Adapter und die Durchstechflasche fest, wie abgebildet.
- Schrauben Sie die Spritze fest auf den Adapter.
- Drücken Sie den Kolben der Spritze ganz herunter, um Luft in die Durchstechflasche zu injizieren.

9. Dosis langsam aufziehen



- Drehen Sie die Spritze und die Durchstechflasche auf den Kopf und ziehen Sie langsam so viel Flüssigkeit wie möglich in die Spritze auf. Möglicherweise ist dies mehr Flüssigkeit als der Dosis entspricht.

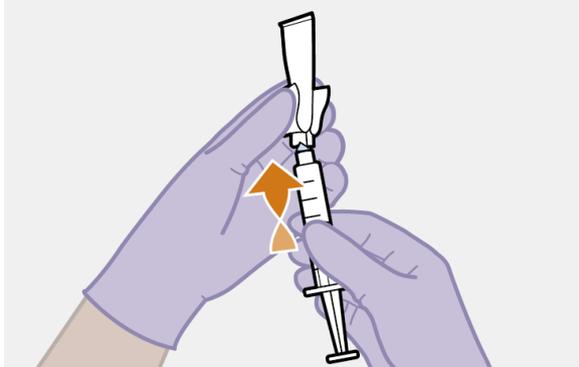
10. Spritze abschrauben



- Schrauben Sie die Spritze vom Adapter ab und halten Sie den Adapter wie abgebildet.

Hinweis: Halten Sie die Spritze aufrecht, um ein Auslaufen zu verhindern. Vergewissern Sie sich, dass die Suspension gleichmäßig und milchig weiß aussieht.

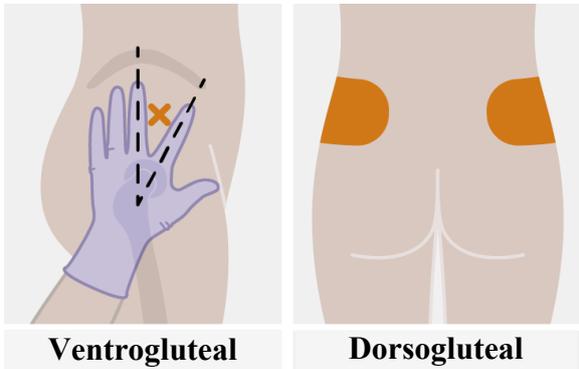
11. Nadel befestigen



- Ziehen Sie die Nadelverpackung teilweise auf, sodass die Nadelbasis sichtbar wird.
- Halten Sie die Spritze aufrecht und drehen Sie die Spritze fest auf die Nadel.
- Entfernen Sie die Nadelverpackung von der Nadel.

Injektion

12. Injektionsstelle vorbereiten

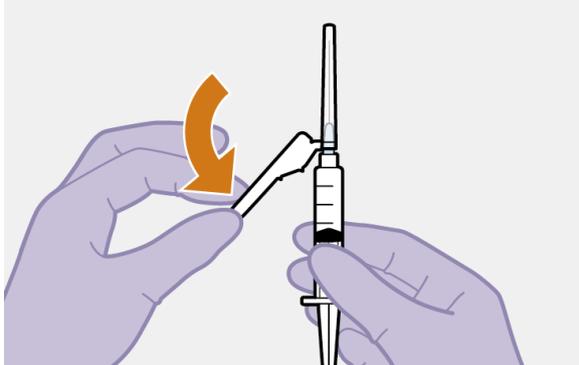


Die Injektionen müssen in die Glutealregion erfolgen. Wählen Sie aus den folgenden Bereichen für die Injektion aus:

- Ventrogluteal (empfohlen)
- Dorsogluteal (oberer äußerer Quadrant)

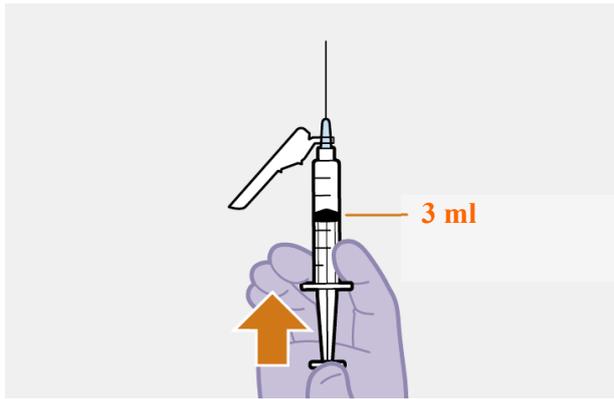
Hinweis: Nur zur intramuskulären Anwendung in die Glutealregion.
Nicht intravenös injizieren.

13. Schutzkappe entfernen



- Klappen Sie den Nadelschutz von der Nadel weg.
- Ziehen Sie die Nadelkappe ab.

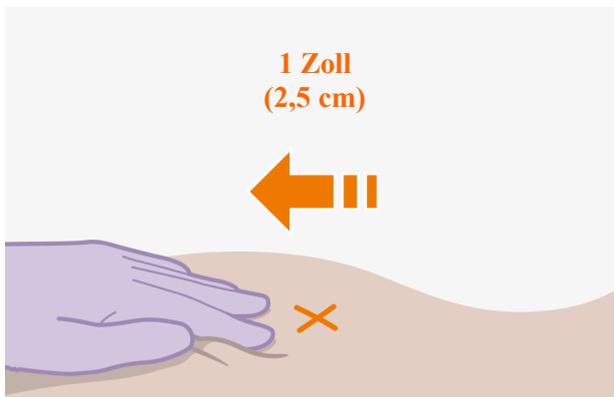
14. Überschüssige Flüssigkeit entfernen



- Halten Sie die Spritze mit der Nadel nach oben gerichtet. Drücken Sie den Kolben in die Spritze bis zur Dosis von 3 ml, um überschüssige Flüssigkeit und eventuelle Luftblasen zu entfernen.

Hinweis: Reinigen Sie die Injektionsstelle mit einem Alkoholtupfer. Lassen Sie die Haut trocknen, bevor Sie fortfahren.

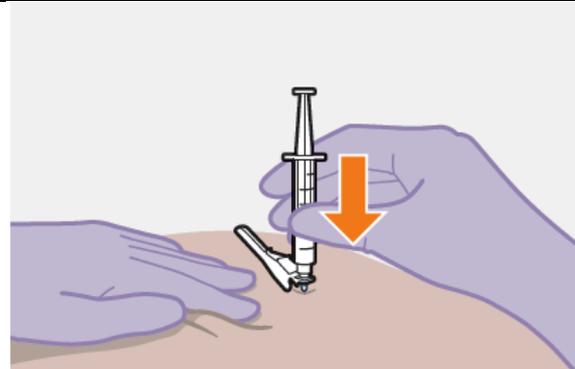
15. Haut dehnen



Verwenden Sie die Z-Track-Injektionstechnik („Zickzack-Methode“), um das Austreten von Arzneimittel an der Injektionsstelle zu minimieren.

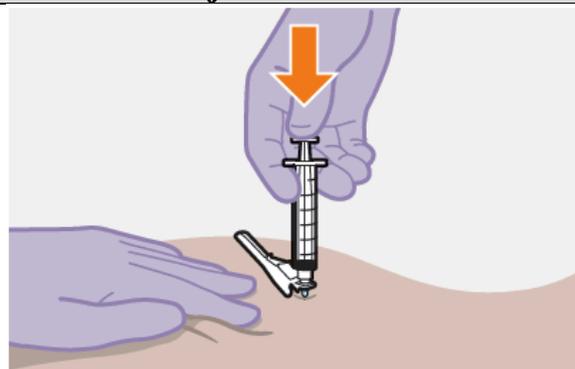
- Ziehen Sie die Haut an der Injektionsstelle um etwa 2,5 cm zur Seite.
- Halten Sie die Haut für die Injektion in dieser Position.

16. Nadel einführen



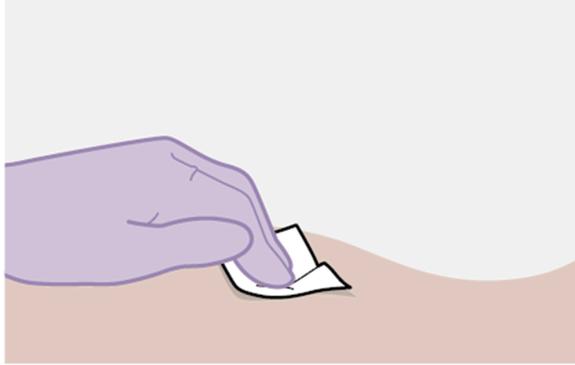
- Stechen Sie die Nadel vollständig ein, d. h. tief genug, um den Muskel zu erreichen.

17. Dosis injizieren



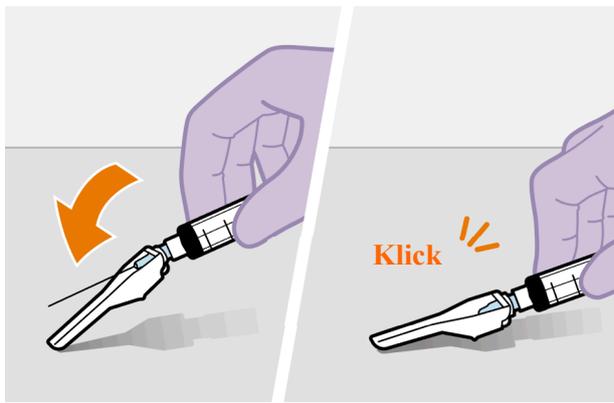
- Halten Sie die Haut immer noch gespannt – drücken Sie den Kolben langsam ganz nach unten.
- Stellen Sie sicher, dass die Spritze leer ist.
- Ziehen Sie die Nadel jetzt zurück und lassen Sie die gedehnte Haut sofort los.

18. Injektionsstelle beurteilen



- Drücken Sie einen Mulltupfer auf die Injektionsstelle.
 - Wenn eine Blutung auftritt, kann ein kleines Pflaster verwendet werden.
- ▮ Massieren Sie die Injektionsstelle **nicht**.

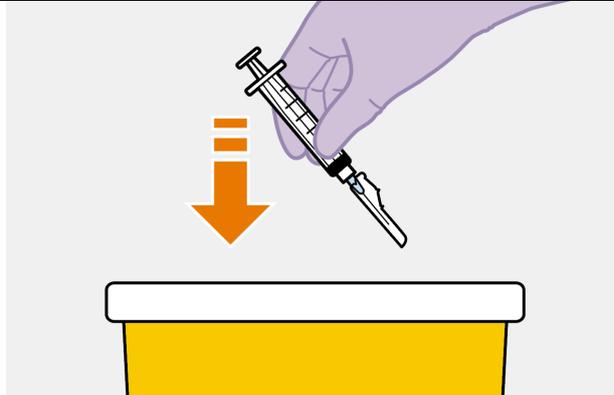
19. Nadelschutz aktivieren



- Legen Sie den Nadelschutz über die Nadel.
- Verwenden Sie leichten Druck und eine harte Oberfläche, damit der Nadelschutz einrastet.
- Es ist ein „Klick“ zu hören, wenn der Nadelschutz einrastet.

Nach der Injektion

20. Sichere Entsorgung



- Entsorgen Sie gebrauchte Nadeln, Spritzen, Durchstechflaschen und Adapter für die Durchstechflasche gemäß den örtlichen Gesundheits- und Sicherheitsvorschriften.

Für das zweite Arzneimittel wiederholen



Wiederholen Sie alle Schritte für das zweite Arzneimittel

Wenn Sie noch nicht beide Arzneimittel injiziert haben, verwenden Sie die Schritte zur Vorbereitung und Injektion für Cabotegravir, für das es eigene spezifische Hinweise zur Handhabung gibt.

Fragen und Antworten

1. Wie lange kann das Arzneimittel außerhalb des Kühlschranks aufbewahrt werden?

Am besten ist es, das Arzneimittel sofort zu injizieren, sobald es Raumtemperatur erreicht hat. Die Durchstechflasche kann jedoch bis zu 6 Stunden bei Raumtemperatur (maximale Temperatur von 25 °C) im Umkarton bleiben.

2. Wie lange kann das Arzneimittel in der Spritze verbleiben?

Am besten ist es, das Arzneimittel (bei Raumtemperatur) so schnell wie möglich zu injizieren, nachdem es in die Spritze aufgezogen wurde. Das Arzneimittel kann jedoch bis zu 2 Stunden vor der Injektion in der Spritze verbleiben.

Wenn 2 Stunden überschritten werden, müssen das Arzneimittel, die Spritze und die Nadel entsorgt werden.

3. Warum muss ich Luft in die Durchstechflasche injizieren?

Die Injektion von 1 ml Luft in die Durchstechflasche erleichtert das Aufziehen der Dosis in die Spritze. Ohne Luft kann ein Teil der Flüssigkeit unbeabsichtigt in die Durchstechflasche zurückfließen, sodass weniger Flüssigkeit als vorgesehen in der Spritze verbleibt.

4. Ist die Reihenfolge, in der ich die Arzneimittel anwende, von Bedeutung?

Nein, die Reihenfolge ist unwichtig.

5. Ist es sicher, die Durchstechflasche schneller auf Raumtemperatur zu erwärmen?

Am besten ist es, die Durchstechflasche auf natürliche Weise Raumtemperatur erreichen zu lassen. Sie können jedoch die Wärme Ihrer Hände nutzen, um die Aufwärmzeit zu beschleunigen, aber achten Sie darauf, dass die Durchstechflasche nicht über 25 °C erwärmt wird.

Verwenden Sie keine anderen Methoden zum Aufwärmen.

6. Warum wird die ventrogluteale Anwendung empfohlen?

Die ventrogluteale Anwendung in den Musculus gluteus medius wird empfohlen, da dieser Muskel von den Hauptnerven und Blutgefäßen entfernt liegt. Eine dorsogluteale Anwendung in den Musculus gluteus maximus ist akzeptabel, wenn dies vom medizinischen Fachpersonal bevorzugt wird. Die Injektion sollte aber nicht an anderen Stellen erfolgen.