SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

▼Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

REKAMBYS 600 mg suspensie voor injectie met verlengde afgifte
REKAMBYS 900 mg suspensie voor injectie met verlengde afgifte

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

2 ml injectieflacon
Elke injectieflacon bevat 600 mg rilpivirine

3 ml injectieflacon
Elke injectieflacon bevat 900 mg rilpivirine

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Suspensie voor injectie met verlengde afgifte
Witte tot gebroken witte suspensie.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

REKAMBYS is, in combinatie met een injectie met cabotegravir, geïndiceerd voor de behandeling van een infectie met het humaan immunodeficiëntievirus-1 (hiv-1) bij volwassenen en adolescenten (ten minste 12 jaar oud en met een gewicht van ten minste 35 kg) bij wie het virus wordt onderdrukt (hiv-1-RNA < 50 kopieën/ml) op een stabiel antiretroviraal behandelschema, zonder aanwijzingen voor virale resistentie in heden of verleden en zonder eerder virologisch falen met middelen uit de klasse van non-nucleoside reversetranscriptaseremmers (NNRTI's) en de integraseremmers (INI's) (zie rubriek 4.2, 4.4 en 5.1).

4.2 Dosering en wijze van toediening

De behandeling moet worden voorgeschreven door een arts met ervaring in de behandeling van hiv-infecties. Elke injectie dient te worden toegediend door een medisch zorgverlener.

Alvorens met REKAMBYS te beginnen dient de medisch zorgverlener zorgvuldig patiënten te selecteren die instemmen met het vereiste injectieschema en patiënten te informeren over het belang om zich aan de geplande bezoeken voor toediening te houden om zo te helpen virussuppressie te behouden en het risico op een *rebound* van het virus en mogelijke ontwikkeling van resistentie geassocieerd met gemiste doses te verminderen.

Het is essentieel om na het stoppen met REKAMBYS in combinatie met injectie met cabotegravir een alternatief, volledig suppressief antiretroviraal behandelschema te volgen, niet later dan één maand na de laatste maandelijkse injectie van REKAMBYS of niet later dan twee maanden na de laatste tweemaandelijkse injectie van REKAMBYS (zie rubriek 4.4).

Voor de aanbevolen dosering dient de voorschrijfinformatie van de cabotegravir-injectie te worden geraadpleegd.

Dosering

REKAMBYS kan worden gestart met een orale oplaaddosis of zonder (direct naar injectie).

De medisch zorgverlener en de patiënt kunnen besluiten om rilpivirine tabletten te gebruiken als orale oplaaddosis voordat wordt gestart met REKAMBYS-injecties, om de verdraagbaarheid te beoordelen (zie tabel 1). Of ze kunnen besluiten direct door te gaan naar de behandeling met REKAMBYS (zie tabel 2 en 3 voor aanbevelingen voor respectievelijk toediening eenmaal per maand en eenmaal per 2 maanden).

Volwassenen en adolescenten (ten minste 12 jaar oud en met een gewicht van ten minste 35 kg)

Orale oplaaddosis
Als rilpivirine orale tabletten worden gebruikt als orale oplaaddosis alvorens te beginnen met REKAMBYS, dient de patiënt ongeveer 1 maand (minimaal 28 dagen) rilpivirine orale tabletten te gebruiken, samen met cabotegravir orale tabletten, om de verdraagbaarheid van rilpivirine en cabotegravir te beoordelen. Eenmaal daags dient één tablet rilpivirine 25 mg te worden ingenomen bij een maaltijd en met één tablet cabotegravir 30 mg (zie tabel 1).

Tabel 1 Doseringsschema voor orale oplaaddosis

	Orale oplaaddosis
Geneesmiddel	**Gedurende één maand (minimaal 28 dagen), gevolgd door de initiatie-injectie[a]**
Rilpivirine	25 mg eenmaal daags bij een maaltijd
Cabotegravir	30 mg eenmaal daags

[a] zie tabel 2 voor het doseringsschema voor maandelijkse injecties en tabel 3 voor het doseringsschema voor injecties eenmaal per twee maanden.

Toediening eenmaal per maand
Initiatie-injectie (900 mg, overeenkomend met 3 ml)
De aanbevolen dosis van rilpivirine voor de initiatie-injectie is één intramusculaire injectie van 900 mg op de laatste dag van de huidige antiretrovirale therapie of van de orale oplaaddosis.

Vervolginjectie (600 mg, overeenkomend met 2 ml)
Na de initiatie-injectie is de aanbevolen dosis van rilpivirine voor de vervolginjectie één intramusculaire injectie van 600 mg per maand. Patiënten kunnen injecties krijgen tot maximaal 7 dagen voor of na de datum van het behandelschema met de maandelijkse injectie.

Tabel 2 Aanbevolen schema voor dosering per intramusculaire injectie eenmaal per maand

Geneesmiddel	Initiatie-injectie	Vervolginjecties
	Start de injectie op de laatste dag van ofwel de huidige antiretrovirale therapie ofwel de orale oplaaddosis (indien gebruikt)	**Eén maand na de initiatie-injectie en vervolgens maandelijks**
Rilpivirine	900 mg	600 mg
Cabotegravir	600 mg	400 mg

Toediening eenmaal per 2 maanden
Initiatie-injecties – 1 maand na elkaar (900 mg, overeenkomend met 3 ml)
De aanbevolen startdosering van rilpivirine-injectie is één intramusculaire injectie van 900 mg op de laatste dag van de huidige antiretrovirale therapie of van de orale oplaaddosis.

Eén maand later dient een tweede intramusculaire injectie van 900 mg te worden toegediend. Patiënten kunnen de tweede injectie van 900 mg krijgen tot maximaal 7 dagen voor of na de geplande toedieningsdatum.

Vervolginjecties – 2 maanden na elkaar (900 mg, overeenkomend met 3 ml)
Na de initiatie-injecties is de aanbevolen dosis van rilpivirine voor de vervolginjectie één intramusculaire injectie van 900 mg, eenmaal per 2 maanden toe te dienen. Patiënten kunnen injecties krijgen tot maximaal 7 dagen voor of na de datum van het injectieschema voor eenmaal per 2 maanden.

Tabel 3 Aanbevolen schema voor dosering per intramusculaire injectie eenmaal per 2 maanden

Geneesmiddel	Initiatie-injecties	Vervolginjecties
	Start de injectie op de laatste dag van ofwel de huidige antiretrovirale therapie ofwel de orale oplaaddosis (indien gebruikt). Eén maand later dient de tweede initiatie-injectie te worden toegediend.	**Twee maanden na de laatste initiatie-injectie en vervolgens elke 2 maanden**
Rilpivirine	900 mg	900 mg
Cabotegravir	600 mg	600 mg

Doseringsaanbevelingen bij het switchen van maandelijkse naar tweemaandelijkse injecties
Patiënten die van een behandelschema met maandelijkse vervolginjecties overstappen op een schema met tweemaandelijkse vervolginjecties dienen één maand na de laatste vervolginjectie met REKAMBYS van 600 mg één enkele intramusculaire injectie te ontvangen met REKAMBYS van 900 mg en vervolgens elke 2 maanden 900 mg.

Doseringsaanbevelingen bij het switchen van tweemaandelijkse naar maandelijkse injecties
Patiënten die van een behandelschema met tweemaandelijkse vervolginjecties overstappen op een schema met maandelijkse vervolginjecties dienen twee maanden na de laatste vervolginjectie met REKAMBYS van 900 mg één enkele intramusculaire injectie te ontvangen met REKAMBYS van 600 mg en vervolgens maandelijks 600 mg.

Gemiste doses
Patiënten die een injectiebezoek missen, dienen opnieuw klinisch te worden beoordeeld om te controleren of hervatting van de behandeling passend is. Zie tabel 4 en 5 voor de aanbevelingen voor dosering na een gemiste injectie.

Gemiste injectie bij toediening eenmaal per maand (orale toediening ter vervanging van maximaal 2 achtereenvolgende maandelijkse injecties)

Als een patiënt vooraf weet dat hij een geplande injectie niet binnen 7 dagen kan inhalen, kan dagelijkse orale behandeling (één rilpivirine-tablet [25 mg] en één cabotegravir-tablet [30 mg]) worden gebruikt ter vervanging van maximaal 2 achtereenvolgende bezoeken voor de maandelijkse injectie. Er zijn beperkte gegevens beschikbaar over orale overbrugging met een andere volledig suppressieve antiretrovirale behandeling (ART) (voornamelijk gebaseerd op INI), zie rubriek 5.1.

De eerste dosis van de orale behandeling dient te worden ingenomen 1 maand (± 7 dagen) na de laatste injectiedoses van REKAMBYS en cabotegravir. De toediening van injecties dient te worden hervat op de dag dat de orale toediening is voltooid, zoals aanbevolen in tabel 4.
In het geval dat er bescherming nodig is voor meer dan twee maanden, d.w.z. dat er meer dan twee maandelijkse injecties worden overgeslagen, dan dient er een alternatief oraal schema te worden ingesteld vanaf één maand (± 7 dagen) na de laatste injectie van REKAMBYS.

Tabel 4: Doseringsaanbevelingen voor REKAMBYS na gemiste injecties of orale therapie voor patiënten op een behandelschema met maandelijkse injecties

Tijd sinds de laatste injectie	Aanbeveling
≤ 2 maanden:	Ga zo snel mogelijk door met het injectieschema van 600 mg eenmaal per maand.
> 2 maanden:	Begin opnieuw bij de patiënt met de dosis van 900 mg en vervolg daarna met het injectieschema van 600 mg eenmaal per maand.

Gemiste injectie bij toediening eenmaal per 2 maanden (orale toediening ter vervanging van 1 tweemaandelijkse injectie)

Als een patiënt vooraf weet dat hij een geplande injectie niet binnen 7 dagen kan inhalen, kan dagelijkse orale behandeling (één rilpivirine-tablet [25 mg] en één cabotegravir-tablet [30 mg]) worden gebruikt ter vervanging van één tweemaandelijks injectiebezoek. Er zijn beperkte gegevens beschikbaar over orale overbrugging met een andere volledig suppressieve antiretrovirale behandeling (ART) (voornamelijk gebaseerd op INI), zie rubriek 5.1.

De eerste dosis van de orale behandeling dient te worden ingenomen ongeveer 2 maanden (± 7 dagen) na de laatste injectiedoses van REKAMBYS en cabotegravir. De toediening van injecties dient te worden hervat op de dag dat de orale toediening is voltooid, zoals aanbevolen in tabel 5.

In het geval dat er bescherming nodig is voor meer dan twee maanden, d.w.z. dat er meer dan één tweemaandelijkse injectie wordt overgeslagen, dan dient er een alternatief oraal schema te worden ingesteld vanaf twee maanden (± 7 dagen) na de laatste injectie van REKAMBYS.

Tabel 5 Doseringsaanbevelingen voor REKAMBYS na gemiste injecties of orale therapie voor patiënten op een behandelschema met injecties eenmaal per 2 maanden

Gemist injectiebezoek	Tijd sinds de laatste injectie	Aanbeveling (alle injecties zijn 3 ml)
Injectie 2	**≤ 2 maanden**	Ga zo snel mogelijk door met de injectie van 900 mg en vervolg met het injectieschema van eenmaal per 2 maanden.
	> 2 maanden	Begin opnieuw bij de patiënt met de dosis van 900 mg, gevolgd door een tweede initiatie-injectie van 900 mg één maand later. Volg dan het injectieschema van eenmaal per 2 maanden.
Injectie 3 of later	**≤ 3 maanden**	Ga zo snel mogelijk door met de injectie van 900 mg en vervolg met het injectieschema van eenmaal per 2 maanden.
	> 3 maanden	Begin opnieuw bij de patiënt met de dosis van 900 mg, gevolgd door een tweede initiatie-injectie van 900 mg één maand later. Volg dan het injectieschema van eenmaal per 2 maanden.

Bijzondere populaties

Ouderen
Er is beperkte informatie over het gebruik van REKAMBYS bij patiënten ouder dan 65 jaar. Bij oudere patiënten is geen dosisaanpassing van REKAMBYS nodig (zie rubriek 5.1 en 5.2).

Nierinsufficiëntie
Er is geen dosisaanpassing vereist bij patiënten met lichte of matige nierinsufficiëntie. Bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie of terminale nierziekte mag de combinatie van REKAMBYS met een sterke CYP3A-remmer alleen worden gebruikt als de voordelen opwegen tegen de risico's. Er werden geen proefpersonen in de fase III-studies geïncludeerd met een geschatte creatinineklaring < 50 ml/min/1,73 m^2. Er zijn geen gegevens bekend bij proefpersonen die gedialyseerd werden, maar er worden geen verschillen in farmacokinetiek verwacht in deze populatie (zie rubriek 5.2).

Leverinsufficiëntie
Er is geen dosisaanpassing vereist bij patiënten met lichte of matige leverinsufficiëntie (Child-Pugh-score A of B), maar voorzichtigheid wordt geadviseerd bij patiënten met matige leverinsufficiëntie. Er zijn geen gegevens bekend bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie (Child-Pugh-score C); daarom wordt REKAMBYS niet aanbevolen bij deze patiënten (zie rubriek 5.2).

Pediatrische patiënten
De veiligheid en werkzaamheid van REKAMBYS bij kinderen in de leeftijd van jonger dan 12 jaar en bij adolescenten met een gewicht van minder dan 35 kg zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening

Voor intramusculair gebruik.

Men dient op te letten dat REKAMBYS niet onbedoeld in een bloedvat wordt geïnjecteerd. De suspensie moet langzaam worden geïnjecteerd (zie rubriek 4.4).

Voor toediening dient de injectieflacon met REKAMBYS op kamertemperatuur te worden gebracht.

REKAMBYS dient te worden toegediend door een medisch zorgverlener. Zie voor de toedieningsinstructies de gebruiksaanwijzing in de bijsluiter. Deze instructies moeten bij de bereiding van de suspensie voor injectie nauwlettend worden opgevolgd om lekkage te voorkomen.

REKAMBYS dient altijd tegelijk te worden toegediend met een cabotegravir-injectie. De injecties met REKAMBYS en cabotegravir dienen tijdens hetzelfde bezoek op verschillende plaatsen in de gluteusspier te worden toegediend. De volgorde van de injecties maakt niet uit.

Bij het toedienen van REKAMBYS dient de medisch zorgverlener rekening te houden met de *body mass index* (BMI) van de patiënt om ervoor te zorgen dat de naald lang genoeg is om de gluteusspier te bereiken. De verpakking bevat 1 injectienaald (zie rubriek 6.5).

De injectieflacon moet stevig worden vastgehouden en krachtig worden geschud gedurende minimaal 10 seconden. De injectieflacon moet ondersteboven worden gehouden en de resuspensie moet worden gecontroleerd. Deze dient er gelijkmatig uit te zien. Als de suspensie niet gelijkmatig is, moet de injectieflacon nogmaals worden geschud. Het is normaal dat u kleine luchtbelletjes ziet.

Injecties moeten ventrogluteaal (aanbevolen) of dorsogluteaal worden toegediend.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof(fen) of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstof(fen).

REKAMBYS mag absoluut niet tegelijk worden toegediend met de volgende geneesmiddelen, aangezien er significante daling kan optreden in de plasmaconcentraties van rilpivirine (als gevolg van inductie van het CYP3A-enzym). Dit kan leiden tot verlies van therapeutisch effect van REKAMBYS (zie rubriek 4.5):

- de anti-epileptica carbamazepine, oxcarbazepine, fenobarbital, fenytoïne
- de antimycobacteriële middelen rifabutine, rifampicine, rifapentine
- de systemische glucocorticoïde dexamethason, behalve als een eenmalige dosis
- sint-janskruid (*Hypericum perforatum*).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Risico van resistentie na het stoppen met de behandeling

Om het risico op het ontwikkelen van resistentie bij het virus tot een minimum te beperken, is het essentieel om een alternatief, volledig suppressief antiretroviraal behandelschema toe te passen, niet later dan één maand na de laatste maandelijkse injectie met REKAMBYS of niet later dan twee maanden na de laatste injectie met REKAMBYS van het tweemaandelijkse injectieschema.

Als virologisch falen wordt vermoed, dient zo snel mogelijk een alternatief behandelschema te worden toegepast.

Langwerkende eigenschappen van rilpivirine-injectie

Er kunnen gedurende langere tijd restconcentraties van rilpivirine in de systemische circulatie van patiënten blijven (bij sommige patiënten tot 4 jaar). Hiermee dient rekening te worden gehouden bij het stoppen met REKAMBYS (zie rubriek 4.5, 4.6, 4.7, 4.9).

Baseline-factoren die geassocieerd zijn met virologisch falen

Alvorens met het behandelschema te beginnen, dient men in overweging te nemen dat multivariabele analyses erop duiden dat een combinatie van ten minste 2 van de volgende *baseline*-factoren geassocieerd kunnen zijn met een verhoogd risico op virologisch falen: gearchiveerde rilpivirine resistentie- mutaties, hiv-1 subtype A6/A1, of BMI ≥ 30 kg/m^2. Beschikbare gegevens suggereren dat virologisch falen meer voorkomt wanneer deze patiënten worden behandeld volgens het tweemaandelijkse doseringsschema in vergelijking met het maandelijkse doseringsschema. Bij patiënten met een onvolledige of onzekere behandelgeschiedenis zonder resistentieanalyses vóór de behandeling is voorzichtigheid vereist in aanwezigheid van ofwel een BMI ≥ 30 kg/m^2 ofwel hiv-1 subtype A6/A1 (zie rubriek 5.1).

Post-injectiereacties

Onbedoelde intraveneuze toediening kan leiden tot ongewenste effecten als gevolg van tijdelijk hoge plasmaconcentraties. In klinische studies werden binnen enkele minuten na de injectie met rilpivirine ernstige post-injectiereacties gemeld. Deze voorvallen omvatten symptomen zoals dyspneu, bronchospasme, agitatie, abdominale krampen, rash/urticaria, duizeligheid, overmatig blozen, zweten, oraal verdoofd gevoel, veranderingen in bloeddruk, en pijn (bijv. rug en borst). Deze reacties waren zeldzaam en begonnen binnen minuten na de injectie te verdwijnen. Sommige van de patiënten kregen een symptomatische behandeling, naar het oordeel van de behandelende arts.

Volg bij het bereiden en toedienen van REKAMBYS zorgvuldig de gebruiksaanwijzing (zie rubriek 4.2). Blijf patiënten na de injectie korte tijd observeren (ongeveer 10 minuten). Als een patiënt een post-injectiereactie ervaart, monitor en behandel dan zoals klinisch aangewezen.

Cardiovasculair

REKAMBYS dient voorzichtig te worden gebruikt als het tegelijk wordt toegepast met een geneesmiddel met een bekend risico op *torsade de pointes*. In supratherapeutische doseringen (75 en 300 mg eenmaal daags) is oraal rilpivirine in verband gebracht met verlenging van het QTc-interval op het elektrocardiogram (ECG) (zie rubriek 4.5, 4.8 en 5.2). Oraal rilpivirine in de aanbevolen dosis van 25 mg eenmaal daags gaat niet gepaard met een klinisch relevant effect op de QTc. Plasmaconcentraties van rilpivirine na injecties met REKAMBYS zijn vergelijkbaar met die tijdens een dergelijke orale rilpivirinetherapie.

Co-infectie met HBV/HCV

Patiënten met een co-infectie met hepatitis B werden uitgesloten van studies met REKAMBYS. Het wordt niet aanbevolen om met REKAMBYS te beginnen bij patiënten met een co-infectie met hepatitis B. Bij patiënten met een co-infectie met hepatitis B en die oraal rilpivirine ontvingen, was de incidentie van verhoogde leverenzymen hoger dan bij patiënten die oraal rilpivirine ontvingen die geen co-infectie met hepatitis B hadden. Artsen dienen de actuele behandelrichtlijnen te raadplegen voor de behandeling van hiv-infectie bij patiënten die tevens een infectie met het hepatitis B-virus hebben.

Er zijn beperkte gegevens beschikbaar bij patiënten met een co-infectie met hepatitis C. Bij patiënten met een co-infectie met hepatitis C die oraal rilpivirine ontvingen, was de incidentie van verhoging van de leverenzymen hoger dan bij patiënten die oraal rilpivirine ontvingen en die geen co-infectie hadden met hepatitis C. De farmacokinetische blootstelling aan oraal en aan injecteerbaar rilpivirine bij patiënten met een co-infectie was vergelijkbaar met die bij patiënten zonder co-infectie met hepatitis C. Bij patiënten met een co-infectie met hepatitis C wordt het monitoren van de leverfunctie aanbevolen.

Interacties met andere geneesmiddelen

REKAMBYS dient niet te worden toegediend met andere antiretrovirale geneesmiddelen, met uitzondering van injectie met cabotegravir voor de behandeling van een hiv-1-infectie (zie rubriek 4.5).

Zwangerschap

Er zijn beperkte gegevens over REKAMBYS bij zwangere vrouwen. REKAMBYS wordt niet aanbevolen tijdens de zwangerschap, tenzij de verwachte voordelen opwegen tegen het mogelijke risico. Wanneer rilpivirine 25 mg eenmaal daags werd genomen tijdens de zwangerschap, werden lagere blootstellingen aan oraal rilpivirine waargenomen. In de fase III-studies met oraal rilpivirine is lagere blootstelling aan rilpivirine, vergelijkbaar als met die werd gezien tijdens zwangerschap, in verband gebracht met een verhoogd risico op virologisch falen. Daarom dient de *viral load* nauwlettend te worden gevolgd. Als alternatief kan een switch naar een ander ART-behandelschema worden overwogen (zie rubrieken 4.6, 5.1 en 5.2).

Immuunreactiveringssyndroom

Bij patiënten die zijn geïnfecteerd met hiv en die een ernstige immuundeficiëntie hebben op het moment dat de antiretrovirale combinatietherapie (*combination antiretroviral therapy* – CART) wordt ingesteld, kan een ontstekingsreactie optreden op asymptomatische of nog aanwezige opportunistische pathogenen en ernstige klinische aandoeningen of verergering van de symptomen veroorzaken. Dergelijke reacties zijn meestal waargenomen in de eerste paar weken of maanden na het starten van CART. Relevante voorbeelden zijn cytomegalovirus-retinitis, gegeneraliseerde en/of focale mycobacteriële infecties en *Pneumocystis jirovecii*-pneumonie. Alle ontstekingssymptomen moeten worden beoordeeld en indien nodig moet een behandeling worden ingesteld. Van auto-immuunziekten (zoals de ziekte van Graves en auto-immuunhepatitis) is ook gemeld dat ze voorkomen in een setting van immuunreconstitutie. De gemelde tijd tot optreden is echter variabeler en deze bijwerkingen kunnen vele maanden na het starten van de behandeling optreden.

Opportunistische infecties

Patiënten moeten erover geïnformeerd worden dat REKAMBYS of een andere antiretrovirale behandeling de hiv-infectie niet geneest en dat ze nog steeds opportunistische infecties en andere complicaties van een hiv-infectie kunnen ontwikkelen. Daarom moeten patiënten onder nauwgezette klinische observatie blijven van artsen met ervaring in de behandeling van deze met hiv geassocieerde ziekten.

Hulpstoffen

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per injectie, dat wil zeggen dat het in wezen ‘natriumvrij’ is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

REKAMBYS is, in combinatie met een injectie met cabotegravir, bedoeld voor gebruik als een volledig schema voor de behandeling van hiv-1-infectie en dient niet te worden toegediend met andere antiretrovirale geneesmiddelen voor de behandeling van hiv-1. Daarom wordt er geen informatie gegeven over interacties met andere antiretrovirale geneesmiddelen. Vanuit het gezichtspunt van geneesmiddelinteractie zijn er geen beperkingen om andere antiretrovirale geneesmiddelen te gebruiken na het stoppen met REKAMBYS.

Voor de rilpivirinebehandeling als orale oplaaddosis en in het geval dat gemiste toedieningen worden vervangen door orale rilpivirinebehandeling, dient men voor informatie over geneesmiddelinteracties de SmPC van de orale rilpivirine-tablet te raadplegen.

Geneesmiddelen die de blootstelling aan rilpivirine beïnvloeden

Rilpivirine wordt voornamelijk gemetaboliseerd door cytochroom P450 (CYP)3A. Geneesmiddelen die CYP3A induceren of remmen, kunnen dus de klaring van rilpivirine beïnvloeden (zie rubriek 5.2). Er is waargenomen dat gelijktijdige toediening van rilpivirine en geneesmiddelen die CYP3A induceren, leidde tot verlaging van de plasmaconcentraties van rilpivirine, hetgeen het therapeutisch effect van rilpivirine zou kunnen verlagen.
Er is waargenomen dat gelijktijdige toediening van rilpivirine en geneesmiddelen die CYP3A remmen, leidde tot verhoging van de

plasmaconcentraties van rilpivirine.

Bij gebruik van oraal rilpivirine zijn protonpompremmers gecontra-indiceerd (zie de SmPC van rilpivirine-tablet, rubriek 4.3).

Geneesmiddelen die beïnvloed worden door het gebruik van rilpivirine

Het is niet waarschijnlijk dat rilpivirine een klinisch relevant effect zal hebben op de blootstelling aan geneesmiddelen die worden gemetaboliseerd door CYP-enzymen.

Rilpivirine remt P-glycoproteïne *in vitro* (IC_{50} is 9,2 µM). In een klinische studie beïnvloedde rilpivirine (25 mg eenmaal daags) de farmacokinetiek van digoxine niet significant.

Rilpivirine is een *in-vitro*-remmer van de *transporter* MATE-2K met een IC_{50} van < 2,7 nM. De klinische gevolgen van deze bevinding zijn momenteel onbekend.

Interactietabel

Geselecteerde bevestigde en theoretische interacties tussen rilpivirine en gelijktijdig toegediende geneesmiddelen staan vermeld in tabel 6 en zijn gebaseerd op de studies uitgevoerd met oraal rilpivirine of zijn mogelijke geneesmiddelinteracties die kunnen optreden (een versterking wordt aangeduid met '↑', een verzwakking met '↓', geen wijziging met '↔', niet van toepassing met n.v.t., betrouwbaarheidsinterval met 'BI').

Tabel 6 Interacties en doseringsaanbevelingen met andere geneesmiddelen

Geneesmiddelen per therapeutisch gebied	**Interactie Gemiddelde verandering (geometrisch gemiddelde;%)Ω**	**Aanbevelingen over gelijktijdige toediening**
ANTIVIRALE MIDDELEN		
Cabotegravir	cabotegravir AUC ↔ cabotegravir C_{min}↔ cabotegravir C_{max} ↔ rilpivirine AUC ↔ rilpivirine C_{min} ↓ 8% rilpivirine C_{max} ↔	Er is geen dosisaanpassing vereist.
Ribavirine	Niet onderzocht. Er worden geen klinisch relevante interacties tussen deze geneesmiddelen verwacht.	Er is geen dosisaanpassing vereist.
ANTI-EPILEPTICA		
Carbamazepine Oxcarbazepine Fenobarbital Fenytoïne	Niet onderzocht. Significante dalingen in de plasmaconcentraties van rilpivirine worden verwacht. (inductie van CYP3A-enzymen)	Rilpivirine mag niet worden gebruikt in combinatie met deze anti-epileptica, aangezien gelijktijdige toediening kan leiden tot verlies van therapeutisch effect van rilpivirine (zie rubriek 4.3).
AZOL-ANTIMYCOTICA		
Ketoconazol*# 400 mg eenmaal daags	ketoconazol AUC ↓ 24% ketoconazol C_{min} ↓ 66% ketoconazol C_{max} ↔ (inductie van CYP3A-enzymen door hoge dosis rilpivirine in de studie) rilpivirine AUC ↑ 49% rilpivirine C_{min} ↑ 76% rilpivirine C_{max} ↑ 30% (remming van CYP3A-enzymen)	Er is geen dosisaanpassing vereist.
Fluconazol Itraconazol Posaconazol Voriconazol	Niet onderzocht. Gelijktijdig gebruik van REKAMBYS met azol-antimycotica kan een verhoging van de plasmaconcentraties van rilpivirine veroorzaken. (remming van CYP3A-enzymen)	Er is geen dosisaanpassing vereist.
MIDDELEN TEGEN MYCOBACTERIËN		

Rifabutine*# 300 mg eenmaal daags	rifabutine AUC ↔ rifabutine C_{min} ↔ rifabutine C_{max} ↔ 25-*O*-desacetyl-rifabutine AUC ↔ 25-*O*-desacetyl-rifabutine C_{min} ↔ 25-*O*-desacetyl-rifabutine C_{max} ↔	REKAMBYS mag niet worden gebruikt in combinatie met rifabutine, aangezien specifieke doseringsaanbevelingen niet zijn vastgesteld. Het is waarschijnlijk dat gelijktijdige toediening leidt tot verlies van therapeutisch effect van rilpivirine (zie rubriek 4.3).
300 mg eenmaal daags (+ 25 mg eenmaal daags rilpivirine)	rilpivirine AUC ↓ 42% rilpivirine C_{min} ↓ 48% rilpivirine C_{max} ↓ 31%	
300 mg eenmaal daags (+ 50 mg eenmaal daags rilpivirine)	rilpivirine AUC ↑ 16%* rilpivirine C_{min} ↔* rilpivirine C_{max} ↑ 43%* * vergeleken met 25 mg eenmaal daags alleen rilpivirine (inductie van CYP3A-enzymen)	
Rifampicine*# 600 mg eenmaal daags	rifampicine AUC ↔ rifampicine C_{min} n.v.t. rifampicine C_{max} ↔ 25-desacetyl-rifampicine AUC ↓ 9% 25-desacetyl-rifampicine C_{min} n.v.t. 25-desacetyl-rifampicine C_{max} ↔ rilpivirine AUC ↓ 80% rilpivirine C_{min} ↓ 89% rilpivirine C_{max} ↓ 69% (inductie van CYP3A-enzymen)	Rilpivirine mag niet worden gebruikt in combinatie met rifampicine aangezien gelijktijdige toediening waarschijnlijk leidt tot verlies van therapeutisch effect van rilpivirine (zie rubriek 4.3).
Rifapentine	Niet onderzocht. Significante dalingen in de plasmaconcentraties van rilpivirine worden verwacht. (inductie van CYP3A-enzymen)	Rilpivirine mag niet worden gebruikt in combinatie met rifapentine aangezien gelijktijdige toediening waarschijnlijk leidt tot verlies van therapeutisch effect van rilpivirine (zie rubriek 4.3).
MACROLIDE ANTIBIOTICA		
Claritromycine Erytromycine	Niet onderzocht. Verhoogde blootstelling aan rilpivirine wordt verwacht. (remming van CYP3A-enzymen)	Waar mogelijk dienen alternatieven zoals azitromycine te worden overwogen.
GLUCOCORTICOÏDEN OF CORTICOSTEROÏDEN		
Dexamethason (systemisch, behalve als eenmalige dosis)	Niet onderzocht. Dosisafhankelijke dalingen in de plasmaconcentraties van rilpivirine worden verwacht. (inductie van CYP3A-enzymen)	Rilpivirine mag niet worden gebruikt in combinatie met systemisch dexamethason (behalve als eenmalige dosis), aangezien gelijktijdige toediening kan leiden tot verlies van therapeutisch effect van rilpivirine (zie rubriek 4.3). Alternatieven dienen te worden overwogen, in het bijzonder voor langdurig gebruik.
NARCOTISCHE ANALGETICA		
Methadon* individuele dosis van 60 mg tot 100 mg eenmaal daags	R(-) methadon AUC ↓ 16% R(-) methadon C_{min} ↓ 22% R(-) methadon C_{max} ↓ 14% rilpivirine AUC ↔* rilpivirine C_{min} ↔* rilpivirine C_{max} ↔* * op basis van historische controles	Er zijn geen dosisaanpassingen vereist als methadon gelijktijdig wordt toegediend met rilpivirine. Klinische opvolging wordt echter aanbevolen aangezien het nodig kan zijn onderhoudstherapie met methadon bij sommige patiënten aan te passen.
ANTIARITMICA		
Digoxine*	digoxine AUC ↔ digoxine C_{min} n.v.t. digoxine C_{max} ↔	Er is geen dosisaanpassing vereist.
ANTIDIABETICA		
Metformine*	metformine AUC ↔ metformine C_{min} n.v.t. metformine C_{max} ↔	Er is geen dosisaanpassing vereist.

KRUIDENMIDDELEN		
Sint-janskruid *(Hypericum perforatum)*	Niet onderzocht. Significante dalingen in de plasmaconcentraties van rilpivirine worden verwacht. (inductie van CYP3A-enzymen)	Rilpivirine mag niet worden gebruikt in combinatie met middelen die sint-janskruid bevatten, aangezien gelijktijdige toediening kan leiden tot verlies van therapeutisch effect van rilpivirine (zie rubriek 4.3).
ANALGETICA		
Paracetamol*# 500 mg eenmalige dosis e	paracetamol AUC ↔ paracetamol C_{min} n.v.t. paracetamol C_{max} ↔ rilpivirine AUC ↔ rilpivirine C_{min} ↑ 26% rilpivirine C_{max} ↔	Er is geen dosisaanpassing vereist.
ORALE ANTICONCEPTIVA		
Ethinylestradiol* 0,035 mg eenmaal daags Norethindron* 1 mg eenmaal daags	ethinylestradiol AUC ↔ ethinylestradiol C_{min} ↔ ethinylestradiol C_{max} ↑ 17% norethindron AUC ↔ norethindron C_{min} ↔ norethindron C_{max} ↔ rilpivirine AUC ↔* rilpivirine C_{min} ↔* rilpivirine C_{max} ↔* * op basis van historische controles	Er is geen dosisaanpassing vereist.
HMG CO-A-REDUCTASEREMMERS		
Atorvastatine*# 40 mg eenmaal daags	atorvastatine AUC ↔ atorvastatine C_{min} ↓ 15% atorvastatine C_{max} ↑ 35% rilpivirine AUC ↔ rilpivirine C_{min} ↔ rilpivirine C_{max} ↓ 9%	Er is geen dosisaanpassing vereist.
FOSFODIËSTERASE, TYPE 5 (PDE-5) REMMERS		
Sildenafil*# 50 mg eenmalige dosis	sildenafil AUC ↔ sildenafil C_{min} n.v.t. sildenafil C_{max} ↔ rilpivirine AUC ↔ rilpivirine C_{min} ↔ rilpivirine C_{max} ↔	Er is geen dosisaanpassing vereist.
Vardenafil Tadalafil	Niet onderzocht.	Er is geen dosisaanpassing vereist.

Ω % versterking/verzwakking op basis van geneesmiddelinteractiestudies met oraal rilpivirine
* De interactie tussen rilpivirine en het geneesmiddel werd onderzocht in een klinische studie. Alle andere getoonde geneesmiddelinteracties zijn voorspellingen.
\# Deze interactiestudie is uitgevoerd met een hogere dosis dan de aanbevolen dosis voor rilpivirine, waarmee het maximale effect op het gelijktijdig toegediende geneesmiddel werd gemeten. De dosisaanbeveling is van toepassing op de aanbevolen dosis van rilpivirine van 25 mg eenmaal daags.

QT-verlengende geneesmiddelen

Oraal rilpivirine in de aanbevolen dosis van 25 mg eenmaal daags gaat niet gepaard met een klinisch relevant effect op de QTc-tijd. Rilpivirine plasmaconcentraties na REKAMBYS-injecties in de aanbevolen dosis van maandelijks 600 mg of tweemaandelijks 900 mg zijn vergelijkbaar met de concentraties die worden bereikt met oraal rilpivirine in een dagelijkse dosis van 25 mg. In een studie bij gezonde proefpersonen is gebleken dat supratherapeutische doses van oraal rilpivirine (75 mg eenmaal daags en 300 mg eenmaal daags) het QTc-interval van het ECG verlengen (zie rubriek 5.1). REKAMBYS dient met voorzichtigheid te worden gebruikt als het gelijktijdig wordt toegediend met een geneesmiddel met een bekend risico van torsade de pointes (zie rubriek 4.4).

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Het effect van REKAMBYS op zwangerschap bij de mens is onbekend.

Een matige hoeveelheid gegevens over oraal rilpivirine bij zwangere vrouwen (tussen 300-1.000 zwangerschapsuitkomsten) duidt erop dat rilpivirine niet misvormend of foetaal/neonataal toxisch is.

Een studie met 19 zwangere vrouwen behandeld met oraal rilpivirine in combinatie met een *background regimen* tijdens het tweede en derde trimester en postpartum, toonde lagere blootstellingen aan oraal rilpivirine tijdens zwangerschap aan. Daarom dient de *viral load* nauwlettend te worden gevolgd als REKAMBYS tijdens zwangerschap wordt gebruikt.

Experimenteel onderzoek bij dieren wijst niet op reproductietoxiciteit (zie rubriek 5.3).

REKAMBYS wordt niet aanbevolen tijdens de zwangerschap, tenzij het verwachte voordeel opweegt tegen het mogelijke risico.

Een alternatief oraal schema dient te worden overwogen overeenkomstig de actuele behandelrichtlijnen. Na het stoppen met REKAMBYS kan rilpivirine bij sommige patiënten tot 4 jaar in de systemische circulatie blijven (zie rubriek 4.4).

Borstvoeding

Op basis van gegevens uit dieronderzoek wordt verwacht dat rilpivirine zal worden uitgescheiden in de moedermelk, hoewel dit bij de mens niet is bevestigd. Na het stoppen met REKAMBYS kan rilpivirine bij sommige patiënten tot 4 jaar in moedermelk aanwezig zijn.

Om overdracht van hiv naar de zuigeling te voorkomen wordt aanbevolen dat vrouwen met hiv geen borstvoeding geven.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens beschikbaar over het effect van rilpivirine op de vruchtbaarheid bij de mens. In dieronderzoek zijn geen klinisch relevante effecten op de vruchtbaarheid waargenomen (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Patiënten moeten worden geïnformeerd dat vermoeidheid, duizeligheid en slaperigheid zouden kunnen optreden tijdens behandeling met REKAMBYS (zie rubriek 4.8).

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De frequentst gemelde bijwerkingen uit de studies met maandelijkse toediening waren injectieplaatsreacties (tot 84%), hoofdpijn (tot 12%) en pyrexie (10%).
De frequentst gemelde bijwerkingen bij toediening elke 2 maanden waren injectieplaatsreacties (tot 76%), hoofdpijn (7%) en pyrexie (7%).

Samenvattende tabel van bijwerkingen

De bijwerkingen die voor rilpivirine en/of cabotegravir zijn vastgesteld, staan vermeld in tabel 7, per systeem/orgaanklasse (SOC) en frequentie. De frequentiecategorieën zijn als volgt gedefinieerd: zeer vaak (≥ 1/10), vaak (≥ 1/100, < 1/10) en soms (≥ 1/1.000, < 1/100).

Tabel 7 Samenvatting van bijwerkingen in tabelvorm[1]

MedDRA Systeem/Orgaanklasse (SOC)	Frequentie-categorie	Bijwerkingen voor het behandelschema met rilpivirine + cabotegravir
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Vaak	verlaagd aantal witte bloedcellen[2], verlaagde hemoglobine[2], verlaagd plaatjesaantal[2]
Immuunsysteemaandoeningen	Soms	immuunreactivatiesyndroom[2]
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Zeer vaak	verhoogd totaal cholesterol (nuchter)[2], verhoogd LDL-cholesterol (nuchter)[2]
	Vaak	verminderde eetlust[2], verhoogde triglyceriden (nuchter)[2]
Psychische stoornissen	Vaak	depressie, angst, abnormale dromen, insomnia, slaapstoornis[2], zwaarmoedige stemming[2]
Zenuwstelselaandoeningen	Zeer vaak	hoofdpijn
	Vaak	duizeligheid
	Soms	somnolentie, vasovagale reacties (in reactie op injecties)
Maagdarmstelselaandoeningen	Zeer vaak	pancreasamylase verhoogd[2]
	Vaak	nausea, braken, abdominale pijn[3], flatulentie, diarree, abdominaal ongemak[2], droge mond[2], lipase verhoogd[2]
Lever- en galaandoeningen	Soms	hepatotoxiciteit
Huid- en onderhuidaandoeningen	Vaak	rash[4]
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Vaak	myalgie
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Zeer vaak	injectieplaatsreacties (pijn en ongemak, nodule, induratie), pyrexie[5]
	Vaak	injectieplaatsreacties (zwelling, erytheem, pruritus, blauwe plek, warmte, hematoom), vermoeidheid, asthenie, malaise
	Soms	injectieplaatsreacties (cellulitis, abces, anesthesie, hemorragie, huidverkleuring)
Onderzoeken	Vaak	gewichtstoename
	Soms	transaminase verhoogd, bilirubine in bloed verhoogd

1 De frequentie van de vastgestelde bijwerkingen zijn gebaseerd op alle gemelde voorvallen en zijn niet beperkt tot die voorvallen die door de onderzoeker worden beschouwd als 'ten minste mogelijk gerelateerd'.
2 Bijkomende bijwerkingen met oraal rilpivirine gezien in andere studies.
3 Abdominale pijn omvat de volgende gecombineerde MedDRA-voorkeurstermen: abdominale pijn, bovenbuikpijn.
4 Rash omvat de volgende gecombineerde MedDRA-voorkeurstermen: rash, rash erythemateus, rash gegeneraliseerd, rash vlekkerig, rash maculo-papulair, rash morbilliform, rash papulair, rash pruritus.
5 Pyrexie omvat de volgende gecombineerde MedDRA-voorkeurstermen: pyrexie, het heet hebben, lichaamstemperatuur verhoogd. De meerderheid van de gevallen van pyrexie werd binnen een week na de injecties gemeld.

Het algehele veiligheidsprofiel in week 96 en week 124 in de FLAIR-studie kwam overeen met dat van week 48, waarbij geen nieuwe veiligheidsbevindingen werden vastgesteld. In de verlengingsfase van de FLAIR-studie ging het starten met een injectieschema met rilpivirine plus cabotegravir zonder orale oplaaddosis (direct naar injectie) niet gepaard met nieuwe veiligheidsproblemen gerelateerd aan het achterwege laten van de orale oplaadfase.

Beschrijving van enkele specifieke bijwerkingen

Lokale injectieplaatsreacties (ISR's)
Maximaal 1% van de proefpersonen stopte met de behandeling met injecties met rilpivirine en cabotegravir vanwege ISR's.

Injectieplaatsreacties waren over het algemeen licht (graad 1, 70%-75% van de proefpersonen) of matig (graad 2, 27%-36% van de proefpersonen). 3-4% van de proefpersonen had last van ernstige (graad 3) ISR's. De mediane duur van ISR's was 3 dagen. Het percentage proefpersonen dat ISR's

meldde, nam in de loop van de tijd af.

Gewichtstoename
Op het tijdpunt van week 48 waren proefpersonen in de fase III-studies FLAIR en ATLAS, die rilpivirine plus cabotegravir ontvingen, een mediaan van 1,5 kg in gewicht aangekomen; de groep van proefpersonen die doorgingen met hun toenmalige antiretrovirale behandelschema (*current antiretroviral regimen*: CAR) kwam mediaan 1,0 kg aan (*gepoolde* analyse).

In de individuele studies FLAIR en ATLAS was de mediane gewichtstoename in de armen met rilpivirine plus cabotegravir respectievelijk 1,3 kg en 1,8 kg, tegenover 1,5 kg en 0,3 kg in de CAR-armen.

In ATLAS-2M was de mediane gewichtstoename op het tijdpunt van week 48 zowel in de armen met maandelijkse als in de arm met tweemaandelijkse toediening van rilpivirine+ cabotegravir 1,0 kg.

Veranderingen in laboratoriumuitslagen
Verhoogde transaminases (ALAT/ASAT) werden waargenomen bij proefpersonen die de tijdens klinische studies rilpivirine plus cabotegravir ontvingen. Deze verhogingen werden in de eerste plaats toegeschreven aan acute virale hepatitis. Een paar proefpersonen behandeld met oraal rilpivirine plus oraal cabotegravir hadden transaminaseverhogingen die werden toegeschreven aan vermoedelijke geneesmiddelgerelateerde hepatotoxiciteit; deze veranderingen waren reversibel na het stoppen met de behandeling.

Kleine, niet-progressieve verhogingen van totaal bilirubine (zonder klinische geelzucht) werden waargenomen bij behandeling met rilpivirine plus cabotegravir. Deze veranderingen worden niet beschouwd als klinisch relevant, aangezien zij waarschijnlijk competitie tussen cabotegravir en ongeconjugeerd bilirubine voor een gemeenschappelijke klaringsroute (UGT1A1) reflecteren.

Er werden verhoogde lipases waargenomen tijdens klinische onderzoeken met rilpivirine plus cabotegravir. Lipaseverhogingen van graad 3 en 4 traden met rilpivirine plus cabotegravir met een hogere incidentie op dan met CAR. Deze verhogingen waren over het algemeen asymptomatisch en resulteerden niet in stoppen met rilpivirine plus cabotegravir. Eén geval van fatale pancreatitis met graad 4 lipaseverhoging en verstorende factoren (waaronder een voorgeschiedenis van pancreatitis) is gemeld in de studie ATLAS-2M. Voor dit geval kon een causale reactie met het injectieschema niet worden uitgesloten.

Pediatrische patiënten

Op basis van gegevens uit de week 16 (Cohort 1, n = 25) en week 24 (Cohort 2; n = 144) analyses van de MOCHA-studie (IMPAACT 2017) werden er geen nieuwe veiligheidsproblemen vastgesteld bij adolescenten (leeftijd ten minste 12 jaar oud en met een gewicht van 35 kg of meer) in vergelijking met het veiligheidsprofiel dat is vastgesteld bij volwassenen.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen
Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via:
België
Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten
www.fagg.be
Afdeling Vigilantie
Website: www.eenbijwerkingmelden.be
E-mail: adr@fagg-afmps.be
Nederland
Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb
Website: www.lareb.nl

4.9 Overdosering

Er is momenteel beperkte ervaring met overdosering van REKAMBYS. Indien overdosering optreedt, dient de patiënt een ondersteunende behandeling te krijgen zoals klinisch aangewezen, waarbij vitale functies en ECG (QT-interval) zo nodig worden gevolgd. Aangezien rilpivirine sterk gebonden is aan plasma-eiwitten, is het niet aannemelijk dat dialyse kan bijdragen tot een aanzienlijke verwijdering van de werkzame stof.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Antivirale middelen voor systemisch gebruik, niet-nucleoside reverse-transcriptaseremmers, ATC-code: J05AG05

Werkingsmechanisme

Rilpivirine is een diarylpyrimidine-NNRTI van hiv-1. De activiteit van rilpivirine wordt teweeggebracht via niet-competitieve remming van hiv-1-reverse transcriptase (RT). Rilpivirine remt de DNA polymerases α, β en γ in menselijke cellen niet.

Antivirale activiteit *in vitro*

Rilpivirine vertoonde activiteit tegen laboratoriumstammen van *wild-type* hiv-1 in een acuut geïnfecteerde T-cellijn, met een mediane EC_{50}-waarde voor hiv-1/IIIB van 0,73 nM (0,27 ng/ml). Hoewel rilpivirine *in vitro* beperkt activiteit vertoonde tegen hiv-2, met EC_{50}-waarden tussen 2510 en 10830 nM (van 920 tot 3970 ng/ml), wordt behandeling van hiv-2-infectie met rilpivirine niet aanbevolen zolang klinische gegevens hierover ontbreken.

Rilpivirine vertoonde ook antivirale activiteit tegen een brede testgroep van primaire isolaten uit de hiv-1 groep M (subtype A, B, C, D, F, G, H), met EC_{50}-waarden van 0,07 tot 1,01 nM (van 0,03 tot 0,37 ng/ml) en primaire isolaten uit groep O met EC_{50}-waarden van 2,88 tot 8,45 nM (van 1,06 tot 3,10 ng/ml).

Resistentie

Alle beschikbare *in-vitro*- en *in-vivo*-gegevens die gegenereerd zijn met oraal rilpivirine bij voorheen onbehandelde patiënten in aanmerking nemend, kunnen de volgende met resistentie geassocieerde mutaties, indien aanwezig bij *baseline*, de activiteit van rilpivirine beïnvloeden: K101E, K101P, E138A, E138G, E138K, E138R, E138Q, V179L, Y181C, Y181I, Y181V, Y188L, H221Y, F227C, M230I, M230L, en de combinatie van L100I en K103N.

In celkweken
Rilpivirine-resistente stammen werden geselecteerd in een celkweek vanuit *wild-type* hiv-1 van verschillende bronnen en subtypes alsook vanuit NNRTI-resistente hiv-1. De frequentst waargenomen met resistentie geassocieerde mutaties die ontstonden, waren L100I, K101E, V108I, E138K, V179F, Y181C, H221Y, F227C en M230I.

Volwassenen met virologische suppressie
In de *gepoolde* fase III-studies ATLAS en FLAIR was het aantal proefpersonen dat voldeed aan criteria voor bevestigd virologisch falen (*confirmed virologic failure,* CVF) laag. Er waren t/m week 48 7 CVF's met rilpivirine plus cabotegravir (7/591, 1,2%) en 7 CVF's met het actuele antivirale behandelschema (7/591, 1,2%). In de groep rilpivirine plus cabotegravir in de *gepoolde* analyse vertoonden 5/591 (0,8%) proefpersonen ontwikkeling van resistentie: respectievelijk 5/591 (0,8%) en 4/591 (0,7%) met mutaties geassocieerd met resistentie tegen rilpivirine (K101E [n = 1], E138A/E/K/T [n = 1], E138A [n = 1] of E138K [n = 2]) en/of cabotegravir (G140R [n = 1], Q148R [n = 2] of N155H [n = 1]). De 4 CVF's met cabotegravir plus rilpivirine in FLAIR hadden hiv-1-subtype A1 (n = 3) of AG (n = 1). Eén CVF in FLAIR heeft nooit een injectie toegediend gekregen. De 3 CVF's met cabotegravir plus rilpivirine in ATLAS hadden hiv-1-subtype A, A1 of AG. Bij 2 van deze 3 CVF's waren de met rilpivirineresistentie geassocieerde mutaties die bij falen werden waargenomen, ook waargenomen bij *baseline* in PBMC hiv-1-DNA.

In de studie ATLAS-2M voldeden t/m week 48 10 proefpersonen aan de criteria voor CVF: 8/522 (1,5%) in de Q8W-arm en 2/523 (0,4%) in de Q4W-arm. In de Q8W-groep vertoonden 5/522 (1,0%) ontwikkeling van resistentie: respectievelijk 4/522 (0,8%) en 5/522 (1,0%) met mutaties geassocieerd met resistentie tegen rilpivirine (E138A [n = 1], E138K [n = 1], K101E [n = 2] of Y188L [n = 1]) en/of cabotegravir (Q148R [n = 3] of N155H [n = 4]). In de Q4W-group vertoonden 2/523 (0,4%) ontwikkeling van resistentie: respectievelijk 1/523 (0,2%) en 2/523 (0,4%) hadden mutaties geassocieerd met resistentie tegen rilpivirine (K101E [n = 1], M230L [n = 1]) en/of cabotegravir (E138K [n = 1], Q148R [n = 1] of N155H [n = 1]). In de Q8W-arm hadden bij *baseline* 5 proefpersonen met rilpivirineresistentie geassocieerde mutaties en 1 van deze proefpersonen had een mutatie geassocieerd met een cabotegravirresistentie. Geen enkele proefpersoon in de Q4W-arm had bij *baseline* een mutatie geassocieerd met resistentie tegen rilpivirine of cabotegravir. De 10 CVF's met cabotegravir plus rilpivirine in ATLAS-2M hadden hiv-1-subtype A (n = 1), A1 (n = 2), B (n = 4), C (n = 2) of Complex (n = 1).

Kruisresistentie

Site-gericht NNRTI mutant virus
In een testgroep van 67 hiv-1-recombinante laboratoriumstammen met één mutatie op RT-posities geassocieerd met NNRTI-resistentie, waaronder de vaakst gevonden K103N en Y181C, vertoonde rilpivirine antivirale activiteit tegen 64 (96%) van deze stammen. De enkelvoudige met resistentie geassocieerde mutaties die gepaard gingen met verlies van gevoeligheid voor rilpivirine waren: K101P, Y181I en Y181V. De K103N-mutatie leidde zelf niet tot verlaagde gevoeligheid voor rilpivirine, maar de combinatie van K103N en L100I resulteerde in een 7-voudig verminderde gevoeligheid voor rilpivirine.

Recombinante klinische isolaten
Rilpivirine behield antivirale activiteit (*fold change* ≤ *biological cut-off*) bij 62% van 4786 hiv-1-recombinante klinische isolaten die resistent waren tegen efavirenz en/of nevirapine.

Volwassenen met virologische suppressie
In de week 48-analyse van de fase III-studies ATLAS en FLAIR hadden 5/7 CVF's bij falen fenotypische resistentie tegen rilpivirine. Onder deze 5 patiënten werd fenotypische kruisresistentie waargenomen tegen efavirenz (n = 4), etravirine (n = 3) en nevirapine (n = 4).

Effecten op het elektrocardiogram

In een gerandomiseerde crossoverstudie met placebocontrole en werkzame controle (moxifloxacine 400 mg eenmaal daags) bij 60 gezonde volwassenen, met 13 metingen gedurende 24 uur bij *steady state* werd geen effect op het QTcF-interval aangetoond voor oraal rilpivirine in de aanbevolen dosis van 25 mg eenmaal daags. Na injecties met REKAMBYS zijn de rilpivirineconcentraties in plasma vergelijkbaar met die verkregen met oraal rilpivirine in een dosis van 25 mg eenmaal daags. REKAMBYS is in de aanbevolen dosering van 600 mg maandelijks of 900 mg elke 2 maanden niet in verband gebracht met een klinisch relevant effect op de QTc-tijd.

Bij onderzoek van supratherapeutische doseringen van oraal rilpivirine van 75 mg eenmaal daags en 300 mg eenmaal daags bij gezonde volwassenen, waren de gemiddelde maximale verschillen in het QTcF-interval op corresponderende tijdstippen (tussen haakjes de bovengrens van het 95%-betrouwbaarheidsinterval) ten opzichte van placebo na correctie voor de *baseline*-waarde respectievelijk 10,7 (15,3) en 23,3 (28,4) ms. Bij *steady state* resulteerde orale toediening van rilpivirine 75 mg eenmaal daags en 300 mg eenmaal daags in een gemiddelde C_{max} die respectievelijk ongeveer het 4,4- en 11,6-voudige was van de gemiddelde *steady state* C_{max} die werd waargenomen met de aanbevolen REKAMBYS-dosering van 600 mg eenmaal per maand. Bij *steady state* resulteerde orale toediening van rilpivirine 75 mg eenmaal daags en 300 mg eenmaal daags in een gemiddelde C_{max} die respectievelijk ongeveer het 4,1- en 10,7-voudige was van de gemiddelde *steady state* C_{max} die werd waargenomen met de aanbevolen REKAMBYS-dosering van 900 mg elke 2 maanden.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Volwassenen

Toediening eenmaal per maand

De werkzaamheid van een injectie met REKAMBYS plus cabotegravir is geëvalueerd in twee gerandomiseerde, multicentrische, open-label-, non-inferioriteits-fase III-studies met werkzame controle en parallelle armen: FLAIR (201584) en ATLAS (201585). De primaire analyse werd uitgevoerd nadat alle proefpersonen hun week 48-visite hadden gehad of voortijdig met de studie waren gestopt.

Patiënten met virologische suppressie (eerder gedurende 20 weken op een behandelschema op basis van dolutegravir)

In FLAIR ontvingen 629 met hiv-1 geïnfecteerde proefpersonen die geen eerdere antiretrovirale behandeling (ART) hadden gehad, gedurende 20 weken een behandelschema met de INI dolutegravir (ofwel dolutegravir/abacavir/lamivudine ofwel dolutegravir + 2 andere nucleoside reverse-transcriptaseremmers indien de proefpersonen HLA-B*5701-positief waren). Proefpersonen met virologische suppressie (< 50 hiv-1-RNA-kopieën per ml, n = 566) werden vervolgens gerandomiseerd (1:1) naar ofwel een schema van rilpivirine plus cabotegravir ofwel naar voortzetting van hun CAR. Proefpersonen gerandomiseerd naar het schema met rilpivirine plus cabotegravir begonnen de behandeling met een orale oplaaddosering met een tablet cabotegravir (30 mg) plus een tablet rilpivirine (25 mg) eenmaal daags gedurende minimaal 4 weken, gevolgd door behandeling met cabotegravir-injectie (maand 1: 600 mg, vanaf maand 2: 400 mg injectie) plus een rilpivirine-injectie (maand 1: 900 mg injectie, vanaf maand 2: 600 mg injectie), maandelijks, gedurende maximaal 96 weken.

Patiënten met virologische suppressie (met eerdere ART gedurende minstens 6 maanden stabiel)

In ATLAS werden 616 met hiv-1 geïnfecteerde proefpersonen, die eerder waren behandeld met ART en bij wie het virus onderdrukt was (minimaal 6 maanden) (< 50 hiv-1-RNA-kopieën per ml) gerandomiseerd (1:1) naar ofwel een behandelschema met rilpivirine plus cabotegravir of voortzetting van hun CAR. Proefpersonen gerandomiseerd naar het schema met rilpivirine plus cabotegravir begonnen de behandeling met een orale oplaaddosering met een tablet cabotegravir (30 mg) plus een tablet rilpivirine (25 mg) eenmaal daags gedurende minimaal 4 weken, gevolgd door behandeling met cabotegravir-injectie (maand 1: 600 mg, vanaf maand 2: 400 mg injectie) plus een rilpivirine-injectie (maand 1: 900 mg injectie, vanaf maand 2: 600 mg injectie), maandelijks, gedurende nog 44 extra weken. In ATLAS ontvingen respectievelijk 50%, 17%, en 33% van de proefpersonen bij *baseline* vóór de randomisatie een NNRTI, PI of INI als hun derde behandelmedicatieklasse; dit was in beide behandelarmen gelijk.

Gepoolde fase III-studies

Bij *baseline* was de mediane leeftijd van de proefpersonen in de *gepoolde* analyse in de arm met rilpivirine plus cabotegravir 38 jaar, 27% was vrouw, 27% was niet-wit, 1% was ≥ 65 jaar en 7% had minder dan 350 CD4+-cellen per mm^3; deze kenmerken waren in beide behandelarmen gelijk.

Het primaire eindpunt van beide studies was het deel van de proefpersonen met ≥ 50 hiv-1-RNA-kopieën/ml plasma in week 48 (*snapshot*-algoritme voor de ITT-E-populatie).

In een *gepoolde* analyse van de twee fase III-studies was rilpivirine plus cabotegravir niet-inferieur aan CAR wat betreft het deel van de proefpersonen met ≥ 50 hiv-1-RNA-kopieën/ml plasma (respectievelijk 1,9% en 1,7%) in week 48. Het gecorrigeerde behandelverschil tussen rilpivirine plus cabotegravir en CAR (0,2; 95%-BI: -1,4, 1,7) voldeed aan het criterium voor non-inferioriteit (bovengrens van de 95%-BI onder 4%) [zie tabel 8].

Het primaire eindpunt en andere resultaten van week 48, waaronder resultaten uitgesplitst voor de belangrijkste factoren bij *baseline*, voor FLAIR, ATLAS en *gepoolde* data zijn weergegeven in tabel 8 en tabel 9.

Tabel 8 Virologische resultaten van gerandomiseerde behandeling in FLAIR en ATLAS in week 48 (*snapshot*-analyse)

	FLAIR		**ATLAS**		***Gepoolde* data**	
	RPV+ CAB N = 283	**CAR N = 283**	**RPV+ CAB N = 308**	**CAR N = 308**	**RPV+ CAB N = 591**	**CAR N = 591**
hiv-1-RNA ≥ 50 kopieën/ml†	6 (2,1)	7 (2,5)	5 (1,6)	3 (1,0)	11 (1,9)	10 (1,7)
% behandelverschil (95%-BI)*	-0,4 (-2,8, 2,1)		0,7 (-1,2, 2,5)		0,2 (-1,4, 1,7)	
hiv-1-RNA < 50 kopieën/ml	265 (93,6)	264 (93,3)	285 (92,5)	294 (95,5)	550 (93,1)	558 (94,4)
% behandelverschil (95%-BI)*	0,4 (-3,7, 4,5)		-3,0 (-6,7, 0,7)		-1,4 (-4,1, 1,4)	
***Window* voor 'geen virologische gegevens in week 48'**	12 (4,2)	12 (4,2)	18 (5,8)	11 (3,6)	30 (5,1)	23 (3,9)
Redenen						
Gestopt met de studie of studiemedicatie vanwege bijwerking of overlijden	8 (2,8)	2 (0,7)	11 (3,6)	5 (1,6)	19 (3,2)	7 (1,2)
Gestopt met de studie of studiemedicatie vanwege andere redenen	4 (1,4)	10 (3,5)	7 (2,3)	6 (1,9)	11 (1,9)	16 (2,7)
Missing data tijdens dit *window* maar nog wel in de studie	0	0	0	0	0	0

* Gecorrigeerd voor stratificatiefactoren bij *baseline*.
† Omvat proefpersonen die stopten wegens gebrek aan werkzaamheid, gestopt zonder suppressie.
N = aantal proefpersonen in elke behandelgroep, BI = betrouwbaarheidsinterval, CAR = *current antiretroviral regimen*, RPV = rilpivirine, CAB = cabotegravir.

Tabel 9 Percentage proefpersonen met ≥ 50 hiv-1-RNA-kopieën/ml plasma in week 48 uitgesplitst naar de belangrijkste factoren bij *baseline* (*snapshot*-resultaten)

Factoren op *baseline*		*Gepoolde* data van FLAIR en ATLAS	
		RPV+CAB N = 591 n/N (%)	**CAR N = 591 n/N (%)**
***Baseline* CD4+ (aantal cellen/mm^3)**	< 350	0/42	2/54 (3,7)
	≥ 350 tot < 500	5/120 (4,2)	0/117
	≥ 500	6/429 (1,4)	8/420 (1,9)
Geslacht	Man	6/429 (1,4)	9/423 (2,1)
	Vrouw	5/162 (3,1)	1/168 (0,6)
Ras	Blank	9/430 (2,1)	7/408 (1,7)
	Zwart Afrikaans/ Amerikaans	2/109 (1,8)	3/133 (2,3)
	Aziatisch/Overig	0/52	0/48
BMI	< 30 kg/m^2	6/491 (1,2)	8/488 (1,6)
	≥ 30 kg/m^2	5/100 (5,0)	2/103 (1,9)
Leeftijd (jaar)	< 50	9/492 (1,8)	8/466 (1,7)
	≥ 50	2/99 (2,0)	2/125 (1,6)
***Baseline* antivirale therapie bij randomisatie**	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 = *non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor*, RPV = rilpivirine, CAB = cabotegravir, CAR = *current antiretroviral regime*n

In de studies FLAIR en ATLAS waren behandelverschillen uitgesplitst naar *baseline*-kenmerken (aantal CD4+-cellen, geslacht, leeftijd, ras, BMI, klasse van het derde behandelmiddel bij *baseline*) vergelijkbaar.

Week 96 FLAIR

In de FLAIR-studie bleven de resultaten na 96 weken consistent met de resultaten na 48 weken. Het percentage proefpersonen met ≥ 50 hiv-1-RNA-kopieën/ml plasma in de groep met rilpivirine plus cabotegravir (n = 283) en de CAR-groep (n = 283) was respectievelijk 3,2% en 3,2% (gecorrigeerd behandelverschil tussen REKAMBYS plus cabotegravir en CAR [0,0; 95%-BI: -2,9, 2,9]). Het percentage proefpersonen met < 50 hiv-1-RNA-kopieën/ml plasma in was 87% in de groep REKAMBYS plus cabotegravir en 98% in de CAR-groep (gecorrigeerd behandelverschil tussen REKAMBYS plus cabotegravir en CAR [-2,8; 95%-BI: -8,2, 2,5]).

Week 124 FLAIR Direct naar injectie versus orale oplaaddosis

In de FLAIR-studie werden in week 124 de veiligheid en werkzaamheid beoordeeld voor patiënten die in aanmerking kwamen om in week 100 in de extensiefase over te stappen van abacavir/dolutegravir/lamivudine op rilpivirine plus cabotegravir. Proefpersonen kregen de mogelijkheid om over te schakelen met of zonder een orale oplaadfase. Hierdoor ontstonden een groep met orale oplaaddosis en een 'direct naar injectie'-groep.

In week 124 had 1 van de 121 proefpersonen in de groep met orale oplaaddosis (0,8%) ≥ 50 hiv-1-RNA-kopieën/ml plasma en 1 van de 111 (0,9%) in de 'direct naar injectie'-groep. De percentages virologische suppressie (hiv-1-RNA <50 c/ml) waren vergelijkbaar in de groep met orale oplaaddosis (113/121 [93,4%]) en de 'direct naar injectie'-groep (110/111 [99,1%]).

Toediening elke 2 maanden

Patiënten met virologische suppressie (met eerdere ART gedurende minstens 6 maanden stabiel)

De werkzaamheid en veiligheid van rilpivirine-injectie elke 2 maanden gegeven, zijn geëvalueerd in één gerandomiseerde, multicentrische, open-label-, non-inferioriteits-fase IIIb-studie met parallelle armen, ATLAS-2M (207966). De primaire analyse werd uitgevoerd nadat alle proefpersonen hun week 48-visite hadden gehad of voortijdig met de studie waren gestopt.

In ATLAS-2M werden 1045 met hiv-1 geïnfecteerde proefpersonen die eerder waren behandeld met antiretrovirale behandeling (ART) en bij wie het virus was onderdrukt, gerandomiseerd (1:1) naar een schema van injecties met rilpivirine plus cabotegravir elke 2 maanden ofwel maandelijks toegediend. Proefpersonen die eerder geen cabotegravir/rilpivirine behandeling hadden gehad, ontvingen een orale oplaadbehandeling met één tablet rilpivirine (25 mg) plus één tablet cabotegravir (30 mg) dagelijks gedurende minimaal 4 weken. Proefpersonen gerandomiseerd naar maandelijkse rilpivirine-injecties (maand 1: 900 mg injectie, vanaf maand 2: 600 mg injectie) en cabotegravir-injecties (maand 1: 600 mg injectie, vanaf maand 2: 400 mg injectie toegediend) ontvingen nog 44 extra weken behandeling. Proefpersonen gerandomiseerd naar toediening elke 2 maanden van rilpivirine-injecties (900 mg injectie in de maanden 1, 2, 4 en vervolgens elke 2 maanden) en cabotegravir-injecties (600 mg injectie in de maanden 1, 2, 4 en vervolgens elke 2 maanden) ontvingen nog 44 weken extra behandeling. Vóór de randomisatie ontvingen 63%, 13% en 24% van de proefpersonen rilpivirine plus cabotegravir respectievelijk gedurende 0 weken, 1 tot 24 weken en > 24 weken.

Bij *baseline* was de mediane leeftijd van de proefpersonen 42 jaar, 27% was vrouw, 27% was niet-wit, 4% was ≥ 65 jaar, en 6% had minder dan 350 CD4+-cellen per mm^3; deze kenmerken waren in beide behandelarmen gelijk.

Het primaire eindpunt in ATLAS-2M was het deel van de proefpersonen met ≥ 50 hiv-1-RNA-kopieën/ml plasma in week 48 (*snapshot*-algoritme voor de ITT-E-populatie).

In ATLAS-2M was rilpivirine plus cabotegravir elke 2 maanden toegediend niet-inferieur ten opzichte van cabotegravir en rilpivirine elke maand toegediend voor wat betreft het deel van de proefpersonen met ≥ 50 hiv-1-RNA-kopieën/ml plasma (respectievelijk 1,7% en 1,0%) in week 48. Het gecorrigeerde behandelverschil tussen cabotegravir plus rilpivirine toegediend elke 2 maanden en elke maand (0,8; 95%-BI: -0,6, 2,2) voldeed aan de criteria voor non-inferioriteit (bovengrens van de 95%-BI onder 4%).

Tabel 10 Virologische resultaten van gerandomiseerde behandeling in ATLAS-2M na 48 weken (*snapshot*-analyse)

	Toediening elke 2 maanden (Q8W)	**Maandelijkse toediening (Q4W)**
	N = 522 (%)	**N = 523 (%)**
hiv-1-RNA ≥ 50 kopieën/ml†	9 (1,7)	5 (1,0)
% behandelverschil (95%-BI)*	0,8 (-0,6, 2,2)	
hiv-1 RNA < 50 kopieën/ml	492 (94,3)	489 (93,5)
% behandelverschil (95%-BI)*	0,8 (-2,1, 3,7)	
Geen virologische data in het *window* van week 48	21 (4,0)	29 (5,5)
Redenen:		
Gestopt met de studie vanwege bijwerking of overlijden	9 (1,7)	13 (2,5)
Gestopt met de studie om andere redenen	12 (2,3)	16 (3,1)
Nog in de studie, maar *missing data* in *window*	0	0

* Gecorrigeerd voor stratificatiefactoren bij *baseline*.
† Omvat proefpersonen die stopten wegens gebrek aan werkzaamheid, gestopt zonder suppressie.
N = aantal proefpersonen in elke behandelgroep, BI = betrouwbaarheidsinterval, CAR = *current antiretroviral regimen*.

Tabel 11 Deel van de proefpersonen met ≥ 50 hiv-1-RNA-kopieën/ml plasma in ATLAS-2M naar de belangrijkste factoren bij *baseline* (*snapshot*-resultaten).

Factoren bij *baseline*		Aantal met ≥ 50 hiv-1-RNA-kopieën/ml/ totaal beoordeeld (%)	
		Toediening elke 2 maanden (Q8W)	**Maandelijkse toediening (Q4W)**
Aantal CD4+-cellen bij *baseline* (aantal cellen/mm^3)	< 350	1/35 (2,9)	1/27 (3,7)
	350 tot < 500	1/96 (1,0)	0/89
	≥ 500	7/391 (1,8)	4/407 (1,0)
Geslacht	Man	4/385 (1,0)	5/380 (1,3)
	Vrouw	5/137 (3,5)	0/143
Ras	Blank	5/370 (1,4)	5/393 (1,3)
	Niet blank	4/152 (2,6)	0/130
	Zwart/Afro-Amerikaans	4/101 (4,0)	0/ 90
	Niet zwart/ Niet Afro-Amerikaans	5/421 (1,2)	5/421 (1,2)
BMI	< 30 kg/m^2	3/409 (0,7)	3/425 (0,7)
	≥ 30 kg/m^2	6/113 (5,3)	2/98 (2,0)
Leeftijd (jaar)	< 35	4/137 (2,9)	1/145 (0,7)
	35 tot < 50	3/242 (1,2)	2/239 (0,8)
	≥ 50	2/143 (1,4)	2/139 (1,4)
Eerdere blootstelling aan CAB/RPV	Geen	5/327 (1,5)	5/327 (1,5)
	1-24 weken	3/69 (4,3)	0/68
	> 24 weken	1/126 (0,8)	0/128

BMI = *body mass index*, CAB = cabotegravir, RPV = rilpivirine

In de ATLAS-2M-studie waren de behandelverschillen op het primaire eindpunt tussen *baseline*-kenmerken (aantal CD4+-lymfocyten, geslacht, ras, BMI, leeftijd en eerdere blootstelling aan cabotegravir/rilpivirine) klinisch niet van belang.

De werkzaamheidsresultaten in week 96 komen overeen met de resultaten van het primaire eindpunt in week 48. Injecties van rilpivirine plus cabotegravir elke 2 maanden toegediend, zijn niet-inferieur ten opzichte van rilpivirine en cabotegravir elke maand toegediend. Het deel van de proefpersonen met hiv-1-RNA ≥ 50 kopieën/ml plasma in week 96 in de groep rilpivirine plus cabotegravir elke 2 maanden toegediend (n = 522) en rilpivirine plus cabotegravir maandelijks toegediend (n = 523) was respectievelijk 2,1% en 1,1% (gecorrigeerd behandelverschil tussen rilpivirine plus cabotegravir elke 2 maanden toegediend en maandelijks toegediend [1,0; 95%-BI: -0,6, 2,5]). Het deel van de proefpersonen met hiv-1-RNA < 50 kopieën/ml plasma in week 96 in de groep rilpivirine plus cabotegravir elke 2 maanden toegediend en rilpivirine plus cabotegravir maandelijks toegediend was respectievelijk 91% en 90,2% (gecorrigeerd behandelverschil tussen rilpivirine plus cabotegravir elke 2 maanden toegediend en maandelijks toegediend [0,8; 95%-BI: -2,8, 4,3]).

De werkzaamheidsresultaten in week 152 komen overeen met de resultaten van het primaire eindpunt in week 48 en in week 96. Rilpivirine plus cabotegravir injecties elke 2 maanden toegediend zijn niet-inferieur ten opzichte van rilpivirine en cabotegravir elke maand toegediend. In een ITT-analyse was het deel van de proefpersonen met hiv-1-RNA ≥ 50 kopieën/ml plasma in week 152 in de groep rilpivirine plus cabotegravir elke 2 maanden toegediend (n = 522) en rilpivirine plus cabotegravir maandelijks toegediend (n = 523) respectievelijk 2,7% en 1,0% (gecorrigeerd behandelverschil tussen rilpivirine plus cabotegravir elke 2 maanden toegediend en maandelijks toegediend [1,7; 95%-BI: 0,1, 3,3]). In een ITT-analyse was het deel van de proefpersonen met hiv-1-RNA < 50 kopieën/ml plasma in week 152 in de groep rilpivirine plus cabotegravir elke 2 maanden toegediend en rilpivirine plus cabotegravir maandelijks toegediend respectievelijk 87% en 86% (gecorrigeerd behandelverschil tussen rilpivirine plus cabotegravir elke 2 maanden toegediend en maandelijks toegediend [1,5; 95%-BI: -2,6, 5,6]).

Post-hoc-analyses
Multivariabele analyses van *gepoolde* fase III-studies (ATLAS t/m 96 weken, FLAIR t/m 124 weken, ATLAS-2M t/m 152 weken) onderzochten de invloed van diverse factoren op het risico op CVF. De analyse van de *baseline*-factoren (*baseline factors analysis*, BFA) onderzocht kenmerken van

virus en deelnemer bij *baseline* en toedieningsschema. De multivariabele analyse (MVA) omvatte de *baseline*-factoren en nam de voorspelde geneesmiddelconcentraties in het plasma na *baseline* bij CVF op, gebruikmakend van een regressiemodel met een procedure voor selectie van de variabele. Na een totaal van 4291 persoonsjaren was de ongecorrigeerde incidentie van CVF 0,54 per 100 persoonsjaren. Er werden 23 CVF's gemeld (1,4% van de 1651 personen in deze studies).

De BFA toonde aan dat mutaties voor rilpivirineresistentie (*incidence rate ratio* IRR = 21,65, p < 0,0001), hiv-1-subtype A6/A1 (IRR = 12,87, p < 0,0001), en *body mass index* (IRR = 1,09 per 1 eenheid toename, p = 0,04; IRR = 3,97 van ≥ 30 kg/m^2, p = 0,01) geassocieerd waren met CVF. Andere variabelen waaronder toediening Q4W of Q8W, vrouwelijk geslacht of mutaties voor CAB/INI-resistentie hadden geen significante associatie met CVF. Een combinatie van minimaal 2 van de volgende belangrijkste *baseline*-factoren ging gepaard met een verhoogd risico op CVF: met rilpivirineresistentie geassocieerde mutaties, hiv-1-subtype A6/A1, of een BMI ≥ 30 kg/m^2 (Tabel 12).

Tabel 12 Virologische resultaten naar aanwezigheid van de belangrijkste *baseline*-factoren van rilpivirineresistentie mutaties, hiv-1-subtype A6/A1[1] en BMI ≥ 30 kg/m^2

Baseline-factoren (aantal)	Virologische successen[2]	Bevestigd virologisch falen (%)[3]
0	844/970 (87,0)	4/970 (0,4)
1	343/404 (84,9)	8/404 (2,0)[4]
≥ 2	44/57 (77,2)	11/57 (19,3)[5]
TOTAAL (95%-betrouwbaarheidsinterval)	1231/1431 (86/0) (84,1%, 87,8%)	23/1431 (1,6)[6] (1,0%, 2,4%)

1 Indeling in hiv-1-subtype A1 of A6 op basis van Los Alamos National Library panel uit de hiv-sequentie database (juni 2020).
2 Op basis van het FDA Snapshot algoritme van <50 RNA-kopieën/ml in week 48 voor ATLAS, in week 124 voor FLAIR, in week 152 voor ATLAS-2M.
3 Gedefinieerd als twee achtereenvolgende metingen van ≥200 hiv- RNA-kopieën/ml.
4 Positieve voorspellende waarde (PPV) <1%; Negatieve Voorspellende waarde (NPV) 98,5%; sensitiviteit 34,8%; specificiteit 71,9%.
5 PPV 19,3%; NPV 99,1%; sensitiviteit 47,8%; specificiteit 96,7%.
6 Analyse-dataset met alle niet-ontbrekende covariabelen voor *baseline* factoren (uit een totaal van 1651 personen).

Bij patiënten met ten minste twee van deze risicofactoren was het aandeel proefpersonen met een CVF hoger dan waargenomen bij patiënten met geen of één risicofactor, waarbij een CVF werd vastgesteld bij 6/24 patiënten [25,0%, 95%-BI (9,8%, 46,7%)] behandeld met het tweemaandelijkse doseringsschema en bij 5/33 patiënten [15,2%, 95%-BI (5,1%, 31,9%)] behandeld met het maandelijkse doseringsschema.

Orale overbrugging met andere ART
In een retrospectieve analyse van de *gepoolde* data van 3 klinische studies (FLAIR, ATLAS-2M en LATTE-2/studie 200056), werden 29 proefpersonen geïncludeerd die orale overbrugging kregen, voor een mediane duur van 59 dagen (25ste en 75ste percentiel 53-135), met ART verschillend van rilpivirine plus cabotegravir (alternatieve orale overbrugging) tijdens de behandeling met REKAMBYS plus cabotegravir langwerkende (*long-acting*, LA), intramusculaire (IM) injecties. De mediane leeftijd van de proefpersonen was 32 jaar, 14% was vrouw, 31% was niet-wit, 97% kreeg een behandeling gebaseerd op een INI als alternatieve orale overbrugging, 41% kreeg een NNRTI als onderdeel van hun alternatieve orale overbrugging (met rilpivirine in 11/12 gevallen) en 62% kreeg een NRTI. Drie proefpersonen stopten de behandeling tijdens de orale overbrugging of kort daarna om niet-veiligheidsredenen. De meerderheid (≥96%) van de proefpersonen behield virologische suppressie (hiv-1-RNA <50 kopieën/ml plasma). Er werden geen gevallen van CVF (bevestigd hiv-1-RNA ≥200 kopieën /ml plasma) vastgesteld tijdens overbrugging met alternatieve orale overbrugging en tijdens de periode na alternatieve orale overbrugging (maximaal 2 REKAMBYS plus cabotegravir-injecties na orale overbrugging).

Pediatrische patiënten

De veiligheid, aanvaardbaarheid, verdraagbaarheid en farmacokinetiek van rilpivirine plus cabotegravir zijn geëvalueerd in een nog lopende multicentrische, open-label, niet-vergelijkende fase I/II-studie, MOCHA (IMPAACT 2017).

In Cohort 2 van deze studie stopten 144 adolescenten met virologische suppressie met hun cART-schema dat ze vóór de studie gebruikten. Zij kregen dagelijks gedurende minstens 4 weken één rilpivirine-tablet van 25 mg plus één cabotegravir-tablet van 30 mg, gevolgd door elke 2 maanden intramusculaire injecties met rilpivirine (maanden 1 en 2: injecties van 900 mg, en daarna elke 2 maanden een injectie van 900 mg) en intramusculaire injecties met cabotegravir (maanden 1 en 2: injecties van 600 mg, en daarna elke 2 maanden een injectie van 600 mg).

Op *baseline* was de mediane leeftijd van de deelnemers 15,0 jaar, het mediane gewicht was 48,5 kg (spreiding: 35,2; 100,9), de mediane BMI was 19,5 kg/m^2 (spreiding: 16,0; 34,3), 51,4% was vrouw, 98,6% was niet-wit en 4 deelnemers hadden een aantal CD4+–cellen van minder dan 350 cellen per mm^3.

De antivirale activiteit werd beoordeeld als secundair doel, waarbij 139 van de 144 deelnemers (96,5% [*snapshot*–algoritme]) virologisch onderdrukt bleven (waarde van plasma-hiv-1-RNA < 50 c/ml) op week 24.

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten tot uitstel van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met REKAMBYS-injectie in een of meerdere subgroepen van pediatrische patiënten met hiv-1-infectie (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De populatiefarmacokinetische eigenschappen van REKAMBYS zijn onderzocht bij gezonde volwassenen en volwassenen met een hiv-1-infectie.

Tabel 13 Farmacokinetische parameters van rilpivirine na eenmaaldaagse orale toediening en na initiële, maandelijkse of elke 2 maanden intramusculaire injecties met REKAMBYS bij volwassenen

Doseringsfase	Doseringsschema	Geometrisch gemiddelde (5de; 95ste percentiel)		
		$AUC_{(0\text{-}tau)}$[b] (ng•h/ml)	C_{max} (ng/ml)	C_{tau}[b] (ng/ml)
Orale oplaaddosis[c]	25 mg oraal eenmaal daags	2.083 (1.125; 3.748)	116 (49; 244)	79 (32; 177)
Initiële injectie[a,d]	900 mg i.m. initiële dosis	44.842 (21.712; 87.575)	144 (94; 221)	42 (22; 79)
Maandelijkse injectie[a,e]	600 mg i.m. maandelijks	68.324 (39.042; 118.111)	121 (68; 210)	86 (50; 147)
Tweemaandelijkse injectie[a,e]	900 mg i.m. elke 2 maanden	132.450 (76.638; 211.783)	138 (81; 228)	69 (38; 119)

[a] Gebaseerd op individuele *post-hoc* schattingen op basis van een populatiefarmacokinetisch model voor rilpivirine i.m. (*gepoolde* data FLAIR, ATLAS en ATLAS-2M).
[b] tau is het doseringsinterval: 24 uur voor oraal; 1 of 2 maanden voor respectievelijk maandelijkse of elke 2 maanden i.m. injecties.
[c] Voor oraal rilpivirine geeft C_{tau} de waargenomen *gepoolde* data weer van FLAIR, ATLAS en ATLAS-2M; $AUC_{(0\text{-}tau)}$ en C_{max} geven farmacokinetische data weer uit de fase III-studies met oraal rilpivirine.
[d] Bij toediening met orale oplaaddosis geeft de C_{max} van de initiële injectie vooral de orale toediening weer omdat de initiële injectie werd toegediend op dezelfde dag als de laatste orale dosis. Bij toediening zonder orale oplaaddosis (direct naar injectie, n = 110) was het waargenomen geometrische gemiddelde (5de, 95ste percentiel) van de C_{max} voor rilpivirine (1 week na de initiële injectie) 68 ng/ml (28; 220) en was de C_{tau} 49 ng/ml (18; 138).
[e] Gegevens van week 48.

Absorptie

Rilpivirine injectie met verlengde afgifte vertoont een kinetiek die wordt beperkt door de absorptiesnelheid (d.w.z. flip-flop farmacokinetiek). Dit komt voort uit de langzame absorptie uit de gluteusspier in de systemische circulatie en leidt tot lang aanhoudende plasmaconcentraties van rilpivirine.

Na een eenmalige intramusculaire dosis zijn rilpivirineplasmaconcentraties de eerste dag detecteerbaar en nemen geleidelijk toe om na een mediaan van 3-4 dagen de maximum plasmaconcentraties te bereiken. Na toediening van een eenmalige dosis van REKAMBYS is rilpivirine tot 52 weken of langer in plasma gedetecteerd. Na 1 jaar met injecties eenmaal per maand of elke 2 maanden wordt ongeveer 80% van de farmacokinetische *steady-state* blootstelling aan rilpivirine bereikt.

Na een eenmalige en herhaalde i.m. injecties van doses variërend van 300 tot 1200 mg neemt de plasmablootstelling aan rilpivirine toe in verhouding - of iets minder dan in verhouding - tot de dosis.

Distributie

Rilpivirine bindt *in vitro* voor ongeveer 99,7% aan plasma-eiwitten, hoofdzakelijk aan albumine. Op basis van populatiefarmacokinetische analyse werd het typische schijnbare verdelingsvolume van het centrale compartiment (Vc/F) voor rilpivirine na i.m. toediening geschat op 132 liter, hetgeen een matige verdeling naar perifere weefsels weergeeft.

Rilpivirine is aanwezig in cerebrospinale vloeistof (CSF). Bij proefpersonen met een hiv-1-infectie die een schema krijgen met rilpivirine-injectie plus cabotegravir-injectie, was de mediane verhouding rilpivirine CSF t.o.v. plasma (n = 16) 1,07 tot 1,32% (spreiding: niet kwantificeerbaar tot 1,69%). Consistent met therapeutische concentraties rilpivirine in de CSF, bevatte CSF bij 100% van de proefpersonen (n = 16) < 50 hiv-1-RNA-kopieën/ml en bij 15/16 (94%) < 2 kopieën/ml. Op hetzelfde tijdpunt bevatte plasma bij 100% van de proefpersonen (n = 18) < 50 hiv-1-RNA-kopieën/ml en bij 12/18 (66,7%) < 2 kopieën/ml.

Biotransformatie

In-vitro-experimenten wijzen erop dat rilpivirine hoofdzakelijk een oxidatieve metabolisering ondergaat door het cytochroom P450 (CYP)3A-systeem.

Eliminatie

De gemiddelde schijnbare halfwaardetijd van rilpivirine na toediening van REKAMBYS wordt beperkt door de absorptiesnelheid en werd geschat op 13-28 weken.

De schijnbare plasmaklaring (CL/F) van rilpivirine werd geschat op 5,08 liter per uur.

Na een eenmalige orale toediening van ^{14}C-rilpivirine kon gemiddeld 85% van de radioactiviteit in de feces worden teruggevonden en 6,1% in de urine. In de feces was onveranderd rilpivirine verantwoordelijk voor gemiddeld 25% van de toegediende dosis. In de urine werden slechts sporen van onveranderd rilpivirine (< 1% van de dosis) gedetecteerd.

Speciale patiëntenpopulaties

Geslacht
Tussen mannen en vrouwen zijn geen klinisch relevante verschillen waargenomen in de blootstelling aan rilpivirine na intramusculaire (i.m.) toediening.

Ras
Van ras is geen klinisch relevant effect waargenomen op de blootstelling aan rilpivirine na intramusculaire toediening.

BMI
Van de BMI is geen klinisch relevant effect waargenomen op de blootstelling aan rilpivirine na intramusculaire toediening.

Ouderen
Van de leeftijd is geen klinisch relevant effect waargenomen op de blootstelling aan rilpivirine na intramusculaire toediening. Er zijn slechts beperkt farmacokinetische gegevens voor rilpivirine bij proefpersonen ouder dan 65 jaar.

Nierinsufficiëntie
De farmacokinetische eigenschappen van rilpivirine zijn niet onderzocht bij patiënten met nierinsufficiëntie. De renale eliminatie van rilpivirine is verwaarloosbaar. Er is geen dosisaanpassing nodig bij patiënten met lichte of matige nierinsufficiëntie. Bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie of een terminale nierziekte dient REKAMBYS voorzichtig te worden gebruikt aangezien de plasmaconcentraties verhoogd kunnen zijn door verandering van de absorptie, distributie en/of metabolisatie van het geneesmiddel, secundair aan de nierdisfunctie. Bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie of met een terminale nierziekte mag de combinatie van REKAMBYS met een sterke remmer van CYP3A alleen worden gebruikt als de voordelen opwegen tegen de risico's. Aangezien rilpivirine sterk aan plasma-eiwitten bindt, is het onwaarschijnlijk dat het in belangrijke mate door hemodialyse of peritoneale dialyse geëlimineerd zal worden (zie rubriek 4.2).

Leverinsufficiëntie
Rilpivirine wordt voornamelijk in de lever gemetaboliseerd en geëlimineerd. In een vergelijkende studie werden 8 patiënten met lichte leverinsufficiëntie (Child-Pugh score A) vergeleken met 8 overeenkomstige controles, en 8 patiënten met een matige leverinsufficiëntie (Child-Pugh score B) werden vergeleken met 8 overeenkomstige controles. De blootstelling aan rilpivirine bij herhaalde inname was bij patiënten met lichte leverinsufficiëntie 47% hoger en bij patiënten met een matige leverinsufficiëntie 5% hoger. Het kan echter niet worden uitgesloten dat blootstelling aan het farmacologisch werkzame, ongebonden rilpivirine bij matige leverinsufficiëntie significant verhoogd is. Er wordt geen dosisaanpassing voorgesteld, maar bij patiënten met matige leverinsufficiëntie wordt voorzichtigheid aanbevolen. REKAMBYS is niet onderzocht bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie (Child-Pugh score C). Daarom wordt REKAMBYS niet aanbevolen bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie (zie rubriek 4.2).

Co-infectie met het hepatitis B- en/of hepatitis C-virus
Een populatiefarmacokinetische analyse gaf aan dat een gelijktijdige infectie met het hepatitis B- en/of C-virus geen klinisch relevant effect had op de blootstelling aan rilpivirine na orale inname van rilpivirine.

Pediatrische patiënten
De farmacokinetiek van rilpivirine bij kinderen jonger dan 12 jaar en bij adolescenten met een gewicht van minder dan 35 kg is met REKAMBYS niet vastgesteld.

Adolescenten
Populatiefarmacokinetische analyses brachten geen klinisch relevante verschillen in blootstelling aan het licht tussen adolescente deelnemers (leeftijd ten minste 12 jaar en met een gewicht van 35 kg of meer) en volwassen deelnemers met of zonder een hiv-1-infectie. Daarom is er geen dosisaanpassing nodig voor adolescenten met een gewicht van ≥ 35 kg).

Tabel 14 Farmacokinetische parameters van rilpivirine na eenmaaldaagse orale toediening en na initiële, maandelijkse of elke 2 maanden intramusculaire injecties met REKAMBYS bij adolescenten (leeftijd 12 tot minder dan 18 jaar en gewicht ≥ 35 kg)

Populatie	Doseringsfase	Doseringsschema	Geometrisch gemiddelde (5de; 95ste percentiel)		
			$AUC_{(0\text{-}tau)}$[b] (ng•h/ml)	C_{max} (ng/ml)	C_{tau}[b] (ng/ml)
Adolescenten	Orale oplaaddosis[c]	25 mg oraal eenmaal daags	2.389 (1.259; 4.414)	144 (81; 234)	76 (28; 184)
	Initiële injectie[a,d]	900 mg i.m. initiële dosis	35.259 (20.301; 63.047)	135 (86; 211)	37 (22; 59)
	Maandelijkse injectie[a,e]	600 mg i.m. maandelijks	84.280 (49.444; 156.987)	146 (85; 269)	109 (65; 202)
	Injectie elke 2 maanden [a,f]	900 mg i.m. elke 2 maanden	110.686 (78.480; 151.744)	108 (68; 164)	62 (45; 88)

[a] Gebaseerd op individuele *post-hoc* schattingen op basis van een populatiefarmacokinetisch model voor rilpivirine i.m. (MOCHA, IMPAACT 2017).
[b] tau is het doseringsinterval: 24 uur voor oraal; 1 of 2 maanden voor respectievelijk maandelijkse of elke 2 maanden i.m. injecties.
[c] Waarden voor de farmacokinetische parameters van de orale oplaaddosis geven de *steady state* weer.
[d] Bij toediening met orale oplaaddosis geeft de C_{max} van de initiële injectie vooral de orale toediening weer omdat de initiële injectie werd toegediend op dezelfde dag als de laatste orale dosis; de waarden voor AUC_{tau} en de C_{tau} in week 4 geven echter de initiële injectie weer.
[e] Maandelijkse injectie: 11de i.m. injectie met RPV LA (40-44 weken na initiële injectie).
[f] Elke 2 maanden injectie: 6de i.m. injectie met RPV LA (36-44 weken na initiële injectie).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Alle studies werden uitgevoerd met rilpivirine voor oraal gebruik, met uitzondering van studies naar lokale verdraagbaarheid van REKAMBYS-injecties.

Toxiciteit bij herhaalde dosering

Bij knaagdieren werd levertoxiciteit geassocieerd met leverenzyminductie waargenomen. Bij honden werden cholestase-achtige effecten opgemerkt.

Reproductietoxicologische studies

Dieronderzoeken hebben geen bewijs laten zien van relevante embryonale of foetale toxiciteit of van een effect op de reproductieve functie. Er was geen teratogeen effect van rilpivirine bij ratten en konijnen. De blootstellingen bij de *No Observed Adverse Effects Levels (NOAEL's)* voor embryo's en foetussen waren bij ratten en konijnen respectievelijk ≥ 12 keer en ≥ 57 keer zo hoog als de blootstelling bij de mens in de maximale aanbevolen dosis van 25 mg eenmaal daags bij patiënten met een hiv-1-infectie of 600 mg of 900 mg via een intramusculaire injectie met de rilpivirine lang werkzame injecteerbare suspensie.

Carcinogenese en mutagenese

De carcinogeniteit van oraal rilpivirine werd geëvalueerd door toediening via een maagsonde aan muizen en ratten tot 104 weken. In de laagste onderzochte dosis in de carcinogeniteitsstudies was de systemische blootstelling aan rilpivirine (op basis van de AUC) ≥ 17 maal zo hoog (bij muizen) en ≥ 2 zo hoog (bij ratten) als de blootstelling bij de mens in de maximaal aanbevolen dosering van 25 mg eenmaal daags bij patiënten met een hiv-1-infectie of 600 mg of 900 mg via een intramusculaire injectie met de rilpivirine lang werkzame injecteerbare suspensie. Bij ratten waren er geen geneesmiddelgerelateerde neoplasmata. Bij muizen was rilpivirine positief voor hepatocellulaire neoplasmata, zowel bij mannelijke als vrouwelijke muizen. De waargenomen hepatocellulaire bevindingen zouden specifiek kunnen zijn voor knaagdieren.

De resultaten van rilpivirine waren negatief in afwezigheid en aanwezigheid van een metabool activatiesysteem in de *in vitro Ames reverse mutation assay* en in de *in vitro clastogenicity mouse lymphoma assay*. Rilpivirine induceerde geen chromosoombeschadiging in de *in vivo* micronucleus test bij muizen.

Lokale verdraagbaarheid van REKAMBYS

Na langdurige herhaalde intramusculaire toediening van REKAMBYS aan honden en minivarkens werd een licht, kortdurend (d.w.z. 1-4 dagen bij minivarkens) erytheem waargenomen, en werden bij necropsie witte deposities op de injectieplaats gezien, vergezeld van zwelling en verkleuring van de drainerende lymfeklieren. Microscopisch onderzoek toonde infiltratie met macrofagen en eosinofiele deposities op de injectieplaatsen aan. Een reactie met macrofageninfiltratie werd ook opgemerkt in de drainerende/regionale lymfeklieren. Deze bevindingen werden eerder beschouwd als een reactie op het gedeponeerde materiaal dan als manifestatie van lokale irritatie.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

poloxameer 338
citroenzuurmonohydraat (E330)
glucosemonohydraat
natriumdiwaterstoffosfaatmonohydraat
natriumhydroxide (E524) (voor pH-aanpassing en het verzekeren van isotoniciteit)
water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Dit geneesmiddel mag niet worden gemengd met andere geneesmiddelen of verdunningsmiddelen.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

Chemische en fysische stabiliteit tijdens gebruik is aangetoond gedurende 6 uur bij 25 °C.

Als de suspensie eenmaal in de spuit is opgetrokken, dient de injectie zo snel mogelijk te worden toegediend, maar kan tot maximaal 2 uur in de spuit blijven. Als er 2 uur zijn verstreken, moeten het geneesmiddel, de spuit en de naald worden weggegooid.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2 °C – 8 °C).
Niet in de vriezer bewaren.

Voor toediening dient de injectieflacon op kamertemperatuur te worden gebracht (niet hoger dan 25 °C). De injectieflacon kan in de doos tot maximaal 6 uur op kamertemperatuur blijven. Niet terug in de koelkast plaatsen. Indien de injectieflacon niet binnen 6 uur wordt gebruikt, moet hij worden weggegooid (raadpleeg rubriek 6.3).

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Type-1-glazen injectieflacon.

Verpakking 600 mg

Elke verpakking bevat één heldere glazen injectieflacon van 4 ml, met een butyl-elastomeer stop en een aluminium afsluiting met een plastic flip-offdop, 1 spuit (0,2 ml-schaalverdeling), 1 injectieflaconadapter en 1 injectienaald (23 gauge, 1½ inch).

Verpakking 900 mg

Elke verpakking bevat één heldere glazen injectieflacon van 4 ml, met een butyl-elastomeer stop en een aluminium afsluiting met een plastic flip-offdop, 1 spuit (0,2 ml-schaalverdeling), 1 injectieflaconadapter en 1 injectienaald (23 gauge, 1½ inch).

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

Volledige instructies voor gebruik en verwerking van REKAMBYS kunt u vinden in de patiëntenbijsluiter (zie gebruiksaanwijzing).

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 17 december 2020

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

13/01/2025

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau https://www.ema.europa.eu