

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

REKAMBYS 600 mg injekční suspenze s prodlouženým uvolňováním
REKAMBYS 900 mg injekční suspenze s prodlouženým uvolňováním

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

2ml injekční lahvička

Jedna injekční lahvička obsahuje rilpivirinum 600 mg.

3ml injekční lahvička

Jedna injekční lahvička obsahuje rilpivirinum 900 mg.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční suspenze s prodlouženým uvolňováním
Bílá až krémově bílá suspenze.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek REKAMBYS je indikován, v kombinaci s injekcemi kabotegraviru k léčbě infekce virem lidské imunodeficiency typu 1 (HIV-1) u dospělých, kteří jsou virologicky suprimováni (RNA HIV-1 < 50 kopií/ml) na stabilním antiretrovirovém režimu bez současných nebo minulých důkazů virové rezistence na látky ze třídy NNRTI a INI a bez virologického selhání při léčbě těmito látkami (viz body 4.2, 4.4 a 5.1).

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčba má být předepisována lékařem se zkušenostmi s léčbou infekce HIV. Každou injekci má podat zdravotnický pracovník.

Před zahájením léčby přípravkem REKAMBYS má zdravotnický pracovník pečlivě vybrat pacienty, kteří souhlasí s požadovaným schématem podávání injekce a má pacienty poučit o důležitosti dodržování návštěv naplánovaných k podání dávky, aby byla zachována virová suprese a snížilo se riziko virologického reboundu a potenciálního rozvoje rezistence spojené s vynechanými dávkami.

Po ukončení léčby přípravkem REKAMBYS v kombinaci s injekcí kabotegraviru je nezbytné přijmout alternativní, plně supresivní antiretrovirový režim nejpozději jeden měsíc po poslední injekci přípravku REKAMBYS při dávkování jednou za měsíc nebo dva měsíce po poslední injekci přípravku REKAMBYS při dávkování každé 2 měsíce (viz bod 4.4).

Ohledně doporučeného dávkování je třeba si přečíst souhrn informací k předepisování přípravku s obsahem kabotegraviru v injekci.

Dávkování

Léčbu přípravkem REKAMBYS lze zahájit perorální úvodní léčbou nebo bez ní (zahájení injekční léčby přímo).

Zdravotnický pracovník a pacient se mohou rozhodnout užívat tablety s rilpivirinem jako perorální úvodní léčbu před zahájením léčby injekcemi přípravku REKAMBYS k posouzení snášenlivosti rilpivirinu (viz tabulka 1) nebo přistoupí přímo k léčbě přípravkem REKAMBYS (viz tabulky 2 a 3, doporučené dávkování jednou za měsíc, resp. každé 2 měsíce).

Perorální úvodní léčba

Pokud se používá jako perorální úvodní léčba před zahájením léčby přípravkem REKAMBYS, má se přibližně 1 měsíc (nejméně 28 dní) užívat rilpivirin v perorálních tabletách spolu s kabotegravirem v perorálních tabletách k posouzení snášenlivosti rilpivirinu a kabotegraviru. Jedna 25mg tableta rilpivirinu se má užívat jednou denně s jídlem a spolu s jednou 30mg tabletou kabotegraviru (viz tabulka 1).

Tabulka 1 Dávkovací schéma perorální úvodní léčby u dospělých

	Perorální úvodní léčba
Léčivý přípravek	Po dobu jednoho měsíce (nejméně 28 dní), následovaná zahajovací injekcí^a
Rilpivirin	25 mg jednou denně s jídlem
Kabotegravir	30 mg jednou denně

^a viz tabulka 2 s dávkovacím schématem injekce jednou za měsíc, a tabulka 3 s dávkovacím schématem injekce každé 2 měsíce.

Dávkování každý měsíc

Zahajovací injekce (900 mg, což odpovídá 3 ml)

Poslední den stávající antiretrovirové léčby nebo perorální úvodní léčby je u dospělých doporučena zahajovací jedna dávka 900 mg rilpivirinu ve formě intramuskulární injekce.

Pokračovací injekce (600 mg, což odpovídá 2 ml)

Po zahajovací injekci je u dospělých doporučena pokračovací dávka rilpivirinu 600 mg ve formě intramuskulární injekce jedenkrát měsíčně. Pacientům lze injekce podávat až 7 dní před datem podání podle měsíčního schématu podávání injekcí nebo až 7 dní po něm.

Tabulka 2 Doporučené měsíční dávkovací schéma intramuskulárních injekcí u dospělých pacientů

Léčivý přípravek	Zahajovací injekce	Pokračovací injekce
	Zahajovací injekce buď poslední den současné antiretrovirové terapie (ART) nebo po perorální úvodní léčbě (pokud je použita)	Jeden měsíc po zahajovací injekci a poté jednou za měsíc
Rilpivirin	900 mg	600 mg
Kabotegravir	600 mg	400 mg

Dávkování každé 2 měsíce

Zahajovací injekce – s odstupem 1 měsíce (900 mg, což odpovídá 3 ml)

Poslední den stávající antiretrovirové léčby nebo perorální úvodní léčby je u dospělých doporučenou zahajovací injekční dávkou rilpivirinu jedna 900mg intramuskulární injekce.

O měsíc později se má podat druhá 900mg intramuskulární injekce. Pacientům lze druhou 900mg injekci podat až 7 dní před plánovaným datem podání dávky nebo až 7 dní po něm.

Pokračovací injekce – s odstupem 2 měsíců (900 mg, což odpovídá 3 ml)

Po zahajovací injekci je u dospělých doporučenou pokračovací injekční dávkou rilpivirinu jedna 900mg intramuskulární injekce podávaná každé 2 měsíce. Pacientům lze injekce podávat až 7 dní před datem podání injekce podle dvouměsíčního injekčního schématu nebo až 7 dní po něm.

Tabulka 3 Doporučené dávkovací schéma intramuskulárních injekcí každé 2 měsíce u dospělých pacientů

Léčivý přípravek	Zahajovací injekce	Pokračovací injekce
	Zahajovací injekce buď poslední den současné antiretrovirové terapie (ART) nebo po perorální úvodní léčbě (pokud je použita). O jeden měsíc později má být podána druhá zahajovací injekce.	Dva měsíce po poslední zahajovací injekci a poté jednou za 2 měsíce
Rilpivirin	900 mg	900 mg
Kabotegravir	600 mg	600 mg

Doporučené dávkování při přechodu z podávání injekcí každý měsíc na podávání každé 2 měsíce

Pacienti přecházející z pokračovacího schématu podávání injekcí každý měsíc na pokračovací injekční schéma podávání každé 2 měsíce mají dostat jednu intramuskulární injekci s 900 mg přípravku REKAMBYS jeden měsíc po poslední pokračovací injekční dávce 600 mg přípravku REKAMBYS a poté 900 mg každé 2 měsíce.

Doporučené dávkování při přechodu z podávání injekcí každé 2 měsíce na podávání každý měsíc

Pacienti přecházející z pokračovacího schématu podávání injekcí každé 2 měsíce na pokračovací injekční schéma podávání každý měsíc mají dostat jednu intramuskulární injekci s 600 mg přípravku REKAMBYS dva měsíce po poslední pokračovací injekční dávce 900 mg přípravku REKAMBYS a poté 600 mg každý měsíc.

Vynechané dávky

Pacienti, kteří vynechají návštěvu určenou k podání injekce, mají být znovu klinicky vyšetřeni, aby se zajistilo, že obnovení léčby je vhodné. Doporučené dávkování po vynechaných injekcích viz tabulky 4 a 5.

Vynechání injekce podávané jednou měsíčně (perorální podávání k náhradě až 2 po sobě jdoucích měsíčních injekcí)

Pokud pacient plánuje vynechání plánované injekce o více než 7 dní, lze k náhradě až 2 po sobě jdoucích měsíčních návštěv k podání injekce použít každodenní perorální léčbu (jedna tableta rilpivirinu [25 mg] a jedna tableta kabotegraviru [30 mg]). O perorálním přemostění jinou plně supresivní antiretrovirovou terapií (ART) (především založenou na INI) jsou k dispozici omezené údaje, viz bod 5.1.

První dávka perorální léčby se má užívat 1 měsíc (± 7 dní) po poslední injekční dávce přípravku REKAMBYS a kabotegraviru. Injekční podávání se má obnovit v den dokončení perorálního podávání, jak je doporučeno v tabulce 4.

Pokud je třeba pokrýt potřebu na více než dva měsíce, například kvůli vynechání více než dvou měsíčních injekcí, má se měsíc (± 7 dní) po poslední injekci přípravku REKAMBYS zahájit alternativní perorální režim.

Tabulka 4: Doporučené dávkování přípravku REKAMBYS po vynechání injekcí nebo perorální terapie u pacientů, jimž jsou injekce podávány jednou měsíčně

Doba od poslední injekce	Doporučení
≤ 2 měsíce:	Co nejdříve pokračujte ve schématu podávání injekcí jednou měsíčně 600 mg.
> 2 měsíce:	Léčbu u pacienta obnovte dávkou 900 mg a poté pokračujte ve schématu podávání injekcí jednou měsíčně 600 mg.

Vynechání injekce podávané každé 2 měsíce (perorální podávání nahrazující 1 injekci podávanou každé 2 měsíce)

Pokud pacient plánuje vynechání plánované návštěvy k podání injekce o více než 7 dní, lze k náhradě jedné návštěvy k podání injekce „jednou za dva měsíce“ použít každodenní perorální léčbu (jedna tableta rilpivirinu [25 mg] a jedna tableta kabotegraviru [30 mg]). O perorálním přemostění jinou plně supresivní antiretrovirovou terapií (ART) (především založenou na INI) jsou k dispozici omezené údaje, viz bod 5.1.

První dávku perorální léčby je nutno užívat 2 měsíce (± 7 dní) po poslední injekční dávce přípravku REKAMBYS a kabotegraviru. Injekční podávání je nutno obnovit v den dokončení perorálního podávání, jak je doporučeno v tabulce 5.

Pokud je třeba pokrýt potřebu na více než dva měsíce, například kvůli vynechání více než jedné injekce „jednou za 2 měsíce“, musí se dva měsíce (± 7 dní) po poslední injekci přípravku REKAMBYS zahájit alternativní perorální režim.

Tabulka 5 Doporučené dávkování přípravku REKAMBYS po vynechání injekcí nebo perorální terapie u pacientů, jimž jsou injekce podávány jednou za 2 měsíce

Vynechaná návštěva k podání injekce	Doba od poslední injekce	Doporučení (všechny injekce jsou 3ml)
2. injekce	≤ 2 měsíce	Co nejdříve pokračujte 900mg injekcí a pokračujte ve schématu podávání injekcí jednou za 2 měsíce.

	> 2 měsíce	Léčbu u pacienta obnovte dávkou 900 mg, o měsíc později následuje druhá 900mg zahajovací injekce. Poté dodržujte schéma podávání injekcí jednou za 2 měsíce.
3. nebo pozdější injekce	≤ 3 měsíce	Co nejdříve pokračujte 900mg injekcí a pokračujte ve schématu podávání injekcí jednou za 2 měsíce.
	> 3 měsíce	Léčbu u pacienta obnovte dávkou 900 mg, o měsíc později následuje druhá 900mg zahajovací injekce. Poté dodržujte schéma podávání injekcí jednou za 2 měsíce.

Zvláštní populace

Starší pacienti

O použití přípravku REKAMBYS u pacientů ve věku > 65 let jsou jen omezené informace. U starších pacientů není úprava dávkování přípravku REKAMBYS potřebná (viz body 5.1 a 5.2).

Porucha funkce ledvin

U pacientů s lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce ledvin není úprava dávkování potřebná. U pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin nebo s onemocněním ledvin v terminálním stádiu se kombinace přípravku REKAMBYS se silným inhibitorem CYP3A se má používat pouze, pokud přínosy převáží nad riziky. Subjekty s odhadovanou clearance kreatininu < 50 ml/min/1,73 m² nebyly do studií fáze 3 zařazeny. O subjektech na dialýze nejsou k dispozici žádné údaje, i když rozdíly ve farmakokinetice se u této populace nepředpokládají (viz bod 5.2).

Porucha funkce jater

U pacientů s lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce jater (Child-Pughovo skóre A nebo B) není úprava dávkování potřebná, nicméně u pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater se doporučuje opatrnost. Ohledně pacientů s těžkou poruchou funkce jater (Child-Pughovo skóre C) nejsou k dispozici žádné údaje; proto se přípravek REKAMBYS u těchto pacientů nedoporučuje (viz bod 5.2).

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku REKAMBYS u dětí a dospívajících ve věku < 18 let nebyly stanoveny. K dispozici nejsou žádné údaje.

Způsob podání

Intramuskulární podání.

Je nutno dbát na to, aby se zamezilo neúmyslné intravaskulární aplikaci přípravku REKAMBYS. Suspenze má být injikována pomalu (viz bod 4.4).

Před podáním se má injekční lahvička přípravku REKAMBYS nechat ohřát na pokojovou teplotu.

Přípravek REKAMBYS má podávat zdravotnický pracovník. Ohledně návodu k podání viz „Návod k použití“ v příbalové informaci.

Přípravek REKAMBYS se vždy má podávat s injekcí kabotegraviru. Přípravek REKAMBYS a injekce kabotegraviru se při jedné návštěvě má podávat do různých míst gluteálního svalu. Na pořadí injekcí nezáleží.

Při podávání přípravku REKAMBYS má zdravotnický pracovník brát v úvahu pacientův index tělesné hmotnosti (BMI), aby se zajistilo, že délka jehly bude postačovat na dosažení gluteálního svalu. Balení obsahuje 1 injekční jehlu (viz bod 6.5).

Injekční lahvičku je třeba pevně držet a celých 10 sekund jí silně třepat. Injekční lahvičku je třeba obrátit dnem vzhůru a zkontrolovat, zda došlo k resuspendaci. Má mít homogenní vzhled. Pokud suspenze není homogenní, injekční lahvičku je třeba protřepat znovu. Viditelné malé vzduchové bubliny jsou normální.

Injekce se musí podávat do ventrogluteální (doporučeno) nebo dorzogluteální oblasti.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Přípravek REKAMBYS se nesmí podávat současně s následujícími léčivými přípravky, protože by mohlo dojít k významným poklesům plazmatických koncentrací rilpivirinu (v důsledku indukce enzymů CYP3A), což by mohlo vést ke ztrátě terapeutického účinku přípravku REKAMBYS (viz bod 4.5):

- antikonvulziva karbamazepin, oxkarbazepin, fenobarbital, fenytoin
- antimykobakteriální látky rifabutin, rifampicin, rifapentin
- systémový glukokortikoid dexamethason, kromě léčby jedinou dávkou
- třezalka tečkovaná (*Hypericum perforatum*).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Riziko rezistence po vysazení léčby

K minimalizaci rizika vzniku virové rezistence je nezbytné nejpozději měsíc po poslední měsíční injekci přípravku REKAMBYS nebo dva měsíce po poslední injekci přípravku REKAMBYS podávané každé 2 měsíce přijmout alternativní, plně supresivní antiretrovirový režim.

Pokud se předpokládá virologické selhání, musí se alternativní režim přijmout co nejdříve.

Dlouhodobé působení injekcí rilpivirinu

Reziduální koncentrace rilpivirinu mohou v systémovém oběhu pacientů zůstat dlouhou dobu (u některých pacientů až 4 roky) a při vysazování přípravku REKAMBYS je třeba je brát v úvahu (viz body 4.5, 4.6, 4.7, 4.9).

Výchozí faktory spojené s virologickým selháním

Před zahájením léčebného režimu se má vzít v úvahu, že multivariační analýzy ukazují, že kombinace nejméně 2 následujících výchozích faktorů mohou být spojeny se zvýšeným rizikem virologického selhání: archivované mutace spojené s rezistencí na rilpivirin, podtyp HIV-1 A6/A1 nebo BMI ≥ 30 kg/m². Dostupné údaje naznačují, že k virologickému selhání dochází častěji, pokud jsou tito pacienti léčeni dle schématu dávkování každé 2 měsíce v porovnání s měsíčním dávkovacím režimem. U pacientů s neúplnou nebo nejistou terapeutickou anamnézou bez analýz rezistence před léčbou se vyžaduje opatrnost za přítomnosti buď BMI ≥ 30 kg/m² nebo podtypu HIV-1 A6/A1 (viz bod 5.1).

Postinjekční reakce

Náhodné intravenózní podání může vést k nežádoucím účinkům v důsledku dočasně vysokých plazmatických koncentrací. V klinických studiích byly během několika minut po injekci rilpivirinu hlášeny závažné postinjekční reakce. Tyto příhody zahrnovaly příznaky, jako je dušnost, bronchospasmus, agitovanost, křeče v břiše, vyrážku/kopřivku, závrať, zarudnutí, pocení, necitlivost

v ústech, změny krevního tlaku a bolest (např. zad a na hrudi). Tyto příhody byly velmi vzácné a během několika minut po injekci začaly ustupovat. Někteří pacienti dostávali podle uvážení ošetřujícího lékaře symptomatickou léčbu.

Při přípravě na podání a při podávání přípravku REKAMBYS pečlivě dodržujte Návod k použití (viz bod 4.2). Po injekci je třeba pacienta krátce (asi 10 minut) sledovat. Pokud se u pacienta postinjekční reakce objeví, je třeba ho sledovat a poskytnout mu léčbu, jak je klinicky indikováno.

Kardiovaskulární

Přípravek REKAMBYS se má používat opatrně, pokud se podává současně s léčivým přípravkem, o němž je známo, že vyvolává riziko torsade de pointes. Při supratherapeutických dávkách (75 a 300 mg jednou denně) byl perorálně podávaný rilpivirin spojen s prodloužením intervalu QTc na elektrokardiogramu (ECG) (viz body 4.5, 4.8 a 5.2). Perorálně podávaný rilpivirin v doporučené dávce 25 mg jednou denně není spojen s klinicky relevantními účinky na QTc. Plazmatické koncentrace rilpivirinu po injekcích přípravku REKAMBYS jsou srovnatelné s koncentracemi během takové perorální léčby rilpivirinem.

Koinfekce HBV/HCV

Pacienti s koinfekcí virem hepatitidy B byli ze studií přípravku REKAMBYS vyloučeni. Nasazovat přípravek REKAMBYS u pacientů s koinfekcí virem hepatitidy B se nedoporučuje. U pacientů koinfikovaných virem hepatitidy B léčených perorálně rilpivirinem byla incidence zvýšení jaterních enzymů vyšší, než u pacientů léčených perorálně rilpivirinem, kteří virem hepatitidy B koinfikováni nebyli. Lékaři se mají řídit platnými stanovisky v pokynech k léčbě infekce HIV u pacientů koinfikovaných virem hepatitidy B.

U pacientů s koinfekcí virem hepatitidy C jsou k dispozici jen omezené údaje. U pacientů koinfikovaných virem hepatitidy C léčených perorálně rilpivirinem byla incidence zvýšení jaterních enzymů vyšší než u pacientů léčených perorálně rilpivirinem, kteří virem hepatitidy C koinfikováni nebyli. Farmakokinetická expozice rilpivirinu podávanému perorálně a injekčně u koinfikovaných pacientů byla srovnatelná s expozicí u pacientů bez koinfekce virem hepatitidy C. U pacientů s koinfekcí virem hepatitidy C se doporučuje sledování jaterních funkcí.

Interakce s jinými léčivými přípravky

Přípravek REKAMBYS se k léčbě infekce HIV-1 nemá podávat s jinými antiretrovirovými léčivými přípravky s výjimkou injekcí kabotegraviru (viz bod 4.5).

Těhotenství

O přípravku REKAMBYS u těhotných žen jsou jen omezené údaje. Přípravek REKAMBYS se v těhotenství nedoporučuje, ledaže by očekávané přínosy převažovaly nad potenciálními riziky. Při užívání rilpivirinu 25 mg jednou denně během těhotenství byly pozorovány nižší expozice rilpivirinu podávanému perorálně. Ve studiích perorálně podávaného rilpivirinu fáze 3 byly nižší expozice rilpivirinu, podobné expozicím pozorovaným během těhotenství, spojeny se zvýšeným rizikem virologického selhání, proto je třeba pečlivě sledovat virovou nálož. Alternativně je možno zvážit přechod na jiný antiretrovirový režim (viz body 4.6, 5.1 a 5.2).

Syndrom imunitní reaktivace

U pacientů infikovaných HIV s těžkou imunodeficiencí v době zahájení kombinované antiretrovirové terapie (CART) se může objevit zánětlivá reakce na asymptomatické nebo reziduální oportunní patogeny a vyvolat závažný klinický stav nebo zhoršení příznaků. Obvykle byly takové reakce pozorovány během několika prvních týdnů nebo měsíců zahájené terapie CART. Relevantními příklady jsou cytomegalovirová retinitida, generalizované a/nebo fokální mykobakteriální infekce a pneumonie vyvolaná patogenem *Pneumocystis jirovecii*. Jakékoli zánětlivé příznaky se mají vyšetřit a v případě potřeby se má zahájit léčba. Při imunitní rekonstrukci byly rovněž hlášeny autoimunitní onemocnění (jako je Gravesova choroba a autoimunitní hepatitida), nicméně hlášená doba do nástupu je proměnlivější, přičemž tyto příhody se mohou objevit mnoho měsíců po zahájení léčby.

Oportunní infekce

Pacienti mají být upozorněni, že přípravek REKAMBYS nebo jakákoli jiná antiretrovirová léčba neléčí infekci HIV a že se u nich přesto mohou vyvinout oportunní infekce a další komplikace infekce HIV. Proto mají pacienti zůstat pod pečlivým klinickým dohledem lékařů se zkušenostmi s léčbou těchto přidružených onemocnění HIV.

Pomocné látky

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné injekci, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Přípravek REKAMBYS, v kombinaci s injekcemi kabotegraviru, je určen k použití jako kompletní režim k léčbě infekce HIV-1 a k léčbě infekce HIV-1 se nesmí podávat s jinými antiretrovirovými. Proto se neuvádějí informace týkající se lékových interakcí s jinými antiretrovirovými. Z hlediska lékových interakcí nejsou po vysazení přípravku REKAMBYS žádná omezení použití jiných antiretrovirových.

Ohledně perorální zahajovací léčby rilpivirinem a pro případ, kdy se vynechané dávky nahrazují perorální léčbou rilpivirinem, naleznete informace o lékových interakcích v souhrnu údajů o perorálním přípravku s obsahem rilpivirinu v tabletách.

Léčivé přípravky, které ovlivňují expozici rilpivirinu

Rilpivirin je primárně metabolizován cytochromem P450 (CYP)3A. Léčivé přípravky, které indukují nebo inhibují CYP3A mohou tedy mít na clearance rilpivirinu vliv (viz bod 5.2). Bylo pozorováno, že současné podávání rilpivirinu a léčivých přípravků, které indukují CYP3A, snižuje plazmatické koncentrace rilpivirinu, což by mohlo snižovat terapeutické účinky rilpivirinu. Bylo pozorováno, že současné podávání rilpivirinu a léčivých přípravků, které inhibují CYP3A, plazmatické koncentrace rilpivirinu zvyšuje.

Při užívání rilpivirinu perorálně jsou kontraindikovány inhibitory protonové pumpy (viz souhrn údajů o přípravku s obsahem rilpivirinu v tabletách, bod 4.3).

Léčivé přípravky, které jsou ovlivněny podáváním rilpivirinu

Není pravděpodobné, že by rilpivirin měl klinicky významný vliv na expozici léčivým přípravkům metabolizovaným enzymy CYP.

Rilpivirin inhibuje P-glykoprotein *in vitro* (IC₅₀ je 9,2 µM). V klinické studii rilpivirin podávaný perorálně (25 mg jednou denně) farmakokinetiku digoxinu významně neovlivňoval.

Rilpivirin je *in vitro* inhibitorem transportéru MATE-2K s IC₅₀ < 2,7 nM. Klinické implikace tohoto zjištění nejsou v současnosti známy.

Tabulka interakcí

V tabulce 6 jsou uvedeny vybrané prokázané a teoretické interakce mezi rilpivirinem a současně podávanými léčivými přípravky, které jsou založeny na studiích provedených s perorálně podávaným rilpivirinem, nebo jde o potenciální lékové interakce, ke kterým může dojít (zvýšení je označeno jako „↑“, pokles jako „↓“, beze změny jako „↔“, neuplatňuje se jako „NA“, interval spolehlivosti jako „CI“).

Tabulka 6: Interakce a doporučené dávkování při podávání s dalšími léčivými přípravky

Léčivé přípravky podle terapeutické oblasti	Interakce Geometrický střední průměr hodnot změn (%) ^Ω	Doporučení týkající se současného podávání
ANTIVIROTIKA		
Kabotegravir	kabotegravir AUC ↔ kabotegravir C _{min} ↔ kabotegravir C _{max} ↔ rilpivirin AUC ↔ rilpivirin C _{min} ↓ 8 % rilpivirin C _{max} ↔	Úprava dávkování není potřebná.
Ribavirin	Nebylo studováno. Klinicky relevantní lékové interakce se nepředpokládají.	Úprava dávkování není potřebná.
ANTI KONVULZIVA		
Karbamazepin Oxkarbazepin Fenobarbital Fenytoin	Nebylo studováno. Předpokládají se významné poklesy plazmatických koncentrací rilpivirinu. (indukce enzymů CYP3A)	Rilpivirin se v kombinaci s těmito antikonvulzivy nesmí používat, protože současné podávání by mohlo vést ke ztrátě terapeutického účinku rilpivirinu (viz bod 4.3).
AZOLOVÁ ANTIMYKOTIKA		
Ketokonazol* [#] 400 mg jednou denně	ketokonazol AUC ↓ 24 % ketokonazol C _{min} ↓ 66 % ketokonazol C _{max} ↔ (indukce CYP3A v důsledku vysoké dávky rilpivirinu ve studii) rilpivirin AUC ↑ 49 % rilpivirin C _{min} ↑ 76 % rilpivirin C _{max} ↑ 30 % (inhibice enzymů CYP3A)	Úprava dávkování není potřebná.
Flukonazol Itrakonazol Posakonazol Vorikonazol	Nebylo studováno. Současné používání přípravku REKAMBYS s azolovými antimykotiky může vyvolat zvýšení plazmatické koncentrace rilpivirinu. (inhibice enzymů CYP3A)	Úprava dávkování není potřebná.

ANTIMYKOBAKTERIÁLNÍ LÁTKY		
<p>Rifabutin*# 300 mg jednou denně</p> <p>300 mg jednou denně (+ 25 mg rilpivirinu jednou denně)</p> <p>300 mg jednou denně (+ 50 mg rilpivirinu jednou denně)</p>	<p>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} ↔</p> <p>rilpivirin AUC ↓ 42 % rilpivirin C_{min} ↓ 48 % rilpivirin C_{max} ↓ 31 %</p> <p>rilpivirin AUC ↑ 16 %* rilpivirin C_{min} ↔* rilpivirin C_{max} ↑ 43 %*</p> <p>* v porovnání s 25 mg samotného rilpivirinu jednou denně</p> <p>(indukce enzymů CYP3A)</p>	<p>Přípravek REKAMBYS se v kombinaci s rifabutinem nesmí používat, protože specifická dávkovací doporučení nebyla stanovena. Současné podávání pravděpodobně povede ke ztrátě terapeutického účinku rilpivirinu (viz bod 4.3).</p>
<p>Rifampicin*# 600 mg jednou denně</p>	<p>rifampicin AUC ↔ rifampicin C_{min} NA rifampicin C_{max} ↔ 25-desacetyl-rifampicin AUC ↓ 9 % 25-desacetyl-rifampicin C_{min} NA 25-desacetyl-rifampicin C_{max} ↔ rilpivirin AUC ↓ 80 % rilpivirin C_{min} ↓ 89 % rilpivirin C_{max} ↓ 69 %</p> <p>(indukce enzymů CYP3A)</p>	<p>Rilpivirin se v kombinaci s rifampicinem nesmí používat, protože současné podávání pravděpodobně povede ke ztrátě terapeutického účinku rilpivirinu (viz bod 4.3).</p>
<p>Rifapentin</p>	<p>Nebylo studováno. Předpokládají se významné poklesy plazmatických koncentrací rilpivirinu.</p> <p>(indukce enzymů CYP3A)</p>	<p>Rilpivirin se v kombinaci s rifapentinem nesmí používat, protože současné podávání pravděpodobně povede ke ztrátě terapeutického účinku rilpivirinu (viz bod 4.3).</p>
MAKROLIDOVÁ ANTIBIOTIKA		
<p>Klarithromycin Erythromycin</p>	<p>Nebylo studováno. Předpokládá se zvýšená expozice rilpivirinu.</p> <p>(inhibice enzymů CYP3A)</p>	<p>Kde je to možné, musí se zvážit alternativy, jako je azithromycin.</p>
GLUKOKORTIKOIDY NEBO KORTIKOSTEROIDY		
<p>Dexamethason (systémový, kromě jednorázového podání)</p>	<p>Nebylo studováno. Předpokládají se na dávce závislé poklesy plazmatických koncentrací rilpivirinu.</p> <p>(indukce enzymů CYP3A)</p>	<p>Rilpivirin se nemá používat v kombinaci se systémově podávaným dexamethasonem (kromě jednorázové dávky), protože současné podávání by mohlo vést ke ztrátě terapeutického účinku rilpivirinu (viz bod 4.3). Je nutno zvážit alternativy, zejména při dlouhodobém používání.</p>

NARKOTICKÁ ANALGETIKA		
Methadon* 60-100 mg jednou denně, individualizovaná dávka	R(-) methadon AUC ↓ 16 % R(-) methadon C _{min} ↓ 22 % R(-) methadon C _{max} ↓ 14 % rilpivirin AUC ↔* rilpivirin C _{min} ↔* rilpivirin C _{max} ↔* * založeno na historických kontrolách	Při zahajování současného podávání methadonu s rilpivirinem není úprava dávkování potřebná. Doporučuje se však klinické sledování, protože u některých pacientů může být potřeba upravit udržovací methadonovou léčbu.
ANTIARYTMIKA		
Digoxin*	digoxin AUC ↔ digoxin C _{min} NA digoxin C _{max} ↔	Úprava dávkování není potřebná.
ANTIDIABETIKA		
Metformin*	metformin AUC ↔ metformin C _{min} NA metformin C _{max} ↔	Úprava dávkování není potřebná.
ROSTLINNÉ PŘÍPRAVKY		
Třezalka tečkovaná (<i>Hypericum perforatum</i>)	Nebylo studováno. Předpokládají se významné poklesy plazmatických koncentrací rilpivirinu. (indukce enzymů CYP3A)	Rilpivirin se v kombinaci s přípravky obsahujícími třezalku tečkovanou nesmí používat, protože současné podávání by mohlo vést ke ztrátě terapeutického účinku rilpivirinu (viz bod 4.3).
ANALGETIKA		
Paracetamol*# 500 mg jednorázová dávka	paracetamol AUC ↔ paracetamol C _{min} NA paracetamol C _{max} ↔ rilpivirin AUC ↔ rilpivirin C _{min} ↑ 26 % rilpivirin C _{max} ↔	Úprava dávkování není potřebná.
PERORÁLNÍ ANTIKONCEPCE		
Ethinylestradiol* 0,035 mg jednou denně norethisteron* 1 mg jednou denně	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} ↔* * založeno na historických kontrolách	Úprava dávkování není potřebná.
INHIBITORY HMG CO-A REDUKTÁZY		
Atorvastatin*# 40 mg jednou denně	atorvastatin AUC ↔ atorvastatin C _{min} ↓ 15 % atorvastatin C _{max} ↑ 35 % rilpivirin AUC ↔ rilpivirin C _{min} ↔ rilpivirin C _{max} ↓ 9 %	Úprava dávkování není potřebná.
INHIBITORY FOSFODIESTERÁZY TYPU 5 (PDE-5)		
Sildenafil*# Jednorázová dávka 50 mg	sildenafil AUC ↔ sildenafil C _{min} NA sildenafil C _{max} ↔ rilpivirin AUC ↔ rilpivirin C _{min} ↔ rilpivirin C _{max} ↔	Úprava dávkování není potřebná.

Vardenafil Tadalafil	Nebylo studováno.	Úprava dávkování není potřebná.
-------------------------	-------------------	---------------------------------

- ^Ω % zvýšení/snížení na základě studií lékových interakcí s perorálně podávaným rilpivirinem
- * Interakce mezi rilpivirinem a léčivým přípravkem byla hodnocena v klinické studii. Všechny ostatní uvedené lékové interakce jsou predikovány.
- # Tato studie interakcí byla provedena s dávkou rilpivirinu vyšší než doporučenou, kdy se hodnotil maximální účinek současně podávaného léčivého přípravku. Toto dávkovací doporučení platí pro doporučenou dávku rilpivirinu 25 mg jednou denně.

Léčivé přípravky prodlužující interval QT

Perorální rilpivirin v doporučené dávce 25 mg jednou denně není spjat s klinicky relevantním účinkem na QTc. Plazmatické koncentrace rilpivirinu po injekcích přípravku REKAMBYS v doporučené dávce 600 mg každý měsíc nebo 900 mg každé 2 měsíce jsou srovnatelné s koncentracemi dosahovanými při podávání perorálního rilpivirinu v dávce 25 mg každý den. Ve studii na zdravých subjektech bylo prokázáno, že supraterapeutické dávky perorálního rilpivirinu (75 mg jednou denně a 300 mg jednou denně) na EKG prodlužují interval QTc (viz bod 5.1). Přípravek REKAMBYS je nutno používat opatrně, pokud se podává současně s léčivým přípravkem se známým rizikem Torsade de Pointes (viz bod 4.4).

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Vliv přípravku REKAMBYS na těhotenství není znám.

Údaje o perorálně podávaném rilpivirin u středně velkého počtu těhotných žen (mezi 300 - 1 000 těhotenstvími) žádnou malformační ani fetální/neonatální toxicitu rilpivirinu neukazují.

Studie u 19 těhotných žen léčených perorálně podávaným rilpivirinem v kombinaci se základním režimem během druhého a třetího trimestru a období po porodu ukázala nižší expozice perorálně podávaného rilpivirinu během těhotenství, proto je nutno pečlivě sledovat virovou nálož, pokud se přípravek REKAMBYS používá během těhotenství.

Studie na zvířatech reprodukční toxicitu neukazují (viz bod 5.3).

Přípravek REKAMBYS se v těhotenství nedoporučuje, ledaže by očekávané přínosy převažovaly nad potenciálními riziky.

V souladu s platnými léčebnými pokyny je nutno zvážit alternativní perorální režim. Po vysazení přípravku REKAMBYS může rilpivirin u některých pacientů v systémovém oběhu přetrvávat po dobu až 4 let (viz bod 4.4).

Kojení

Na základě studií na zvířatech se předpokládá, že se rilpivirin bude vylučovat do lidského mléka, i když u lidí to potvrzeno nebylo. Rilpivirin může být u některých pacientek v mléce po vysazení přípravku REKAMBYS přítomen po dobu až 4 let.

Aby se zamezilo přenosu viru HIV na kojené dítě, doporučuje se ženám infikovaným virem HIV, aby nekojily.

Fertilita

Údaje o vlivu rilpivirinu na fertilitu u lidí nejsou k dispozici. Ve studiích na zvířatech nebyly žádné klinicky relevantní účinky pozorovány (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Pacienty je nutno informovat, že při léčbě přípravkem REKAMBYS se může objevit únava, závratě a somnolence (viz bod 4.8).

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky ve studiích s podáváním jednou měsíčně byly reakce v místě injekce (až 84 %), bolest hlavy (až 12 %) a pyrexie (10 %).

Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky při podávání každé 2 měsíce byly reakce v místě injekce (76 %), bolest hlavy (7 %) a pyrexie (7 %).

Tabulkový souhrn nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky zjištěné u rilpivirinu a/nebo kabotegraviru jsou uvedeny podle třídy orgánových systémů a frekvence výskytu (viz tabulka 7). Frekvence jsou definovány jako velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$) a méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$).

Tabulka 7: Tabulkový souhrn nežádoucích účinků¹

Třída orgánových systémů dle MedDRA	Kategorie frekvencí	Nežádoucí účinky u režimu rilpivirin + kabotegravir
Poruchy krve a lymfatického systému	Časté	pokles počtu leukocytů ² , pokles koncentrace hemoglobinu ² , pokles počtu trombocytů ²
Poruchy imunitního systému	Méně časté	syndrom imunitní reaktivace ²
Poruchy metabolismu a výživy	Velmi časté	zvýšení hladiny celkového cholesterolu (nalačno) ² , zvýšení hladiny LDL cholesterolu (nalačno) ²
	Časté	snížení chuti k jídlu ² , zvýšení hladiny triacylglycerolů (nalačno) ²
Psychiatrické poruchy	Časté	deprese, úzkost, abnormální sny, insomnie, poruchy spánku ² , depresivní nálada ²
Poruchy nervového systému	Velmi časté	bolest hlavy
	Časté	závratě
	Méně časté	somnolence, vazovagální reakce (v reakci na injekce)
Gastrointestinální poruchy	Velmi časté	zvýšení hladiny pankreatické amylázy ²
	Časté	nauzea, zvracení, bolest břicha ³ , flatulence, průjem, abdominální diskomfort ² , sucho v ústech ² , zvýšení hladiny lipázy ²
Poruchy jater a žlučových cest	Méně časté	hepatotoxicita
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Časté	vyrážka ⁴

Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Časté	myalgie
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Velmi časté	reakce v místě vpichu (bolest a diskomfort, vznik nodulů, indurace), pyrexie ⁵
	Časté	reakce v místě vpichu (otok, erytém, svědění, tvorba modřin, teplo, hematoma), únava, astenie, malátnost
	Méně časté	reakce v místě vpichu (flegmóna, absces, znečistlivění, krvácení, změna barvy)
Vyšetření	Časté	zvýšení tělesné hmotnosti
	Méně časté	zvýšení hladiny aminotransferázy, zvýšení hladiny bilirubinu v krvi

- ¹ Frekvence identifikovaných nežádoucích účinků jsou založeny na všech hlášených výskytech příhod a nejsou omezeny na ty příhody, jež zkoušející považoval za pravděpodobně související.
- ² Další nežádoucí reakce pozorované u perorálně podávaného rilpivirinu v jiných studiích.
- ³ Pojem bolest břicha zahrnuje následující skupinu preferovaných termínů MedDRA: bolest břicha, bolest v horní části břicha.
- ⁴ Pojem vyrážka zahrnuje následující skupinu preferovaných termínů MedDRA: vyrážka, erytematózní vyrážka, generalizovaná vyrážka, makulární vyrážka, makulopapulární vyrážka, morbiliformní vyrážka, papulární vyrážka, svědivá vyrážka.
- ⁵ Pojem pyrexie zahrnuje následující skupinu preferovaných termínů MedDRA: pyrexie, pocit horka, zvýšení tělesné teploty. Většina případů pyrexie byla hlášena během prvního týdne po podání injekce.

Celkový bezpečnostní profil v 96. a 124. týdnu ve studii FLAIR byl konzistentní s profilem pozorovaným ve 48. týdnu, přičemž nebyly identifikovány žádné nové bezpečnostní nálezy. V prodloužené fázi studie FLAIR nebylo zahájení injekčního režimu rilpivirin plus kabotegravir bez perorální úvodní léčby (zahájení injekční léčby přímo) spojeno s žádnými novými bezpečnostními riziky souvisejícími s vynecháním fáze perorální úvodní léčby.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Lokální reakce v místě injekce

Až 1 % subjektů léčbu rilpivirinem a injekcemi kabotegraviru vysadilo kvůli reakcím v místě injekce.

Reakce v místě vpichu byly obvykle mírné (stupně 1; 70 % – 75 % subjektů) nebo středně závažné (stupně 2; 27 % – 36 % subjektů). U 3 % – 4 % subjektů byly hlášeny závažné reakce v místě vpichu (stupně 3). Medián trvání reakcí v místě injekce byl 3 dny. Procento subjektů hlásících reakce v místě vpichu se v čase snižovalo.

Přibývání na váze

V časovém bodě 48. týden bylo u subjektů ve studiích fáze 3 FLAIR a ATLAS, které dostávaly rilpivirin plus kabotegravir, pozorováno zvýšení tělesné hmotnosti s mediánem 1,5 kg; subjekty ze skupiny pokračující se stávajícím antiretrovirovým režimem (CAR) bylo zvýšení tělesné hmotnosti s mediánem 1,0 kg (souhrnná analýza).

V jednotlivých studiích FLAIR a ATLAS byly mediány zvýšení tělesné hmotnosti ve větvích léčených rilpivirinem plus kabotegravirem 1,3 kg, respektive 1,8 kg, v porovnání s 1,5 kg a 0,3 kg ve větvích pokračujících s CAR.

V časovém bodě 48. týden ve studii ATLAS-2M byl medián zvýšení tělesné hmotnosti ve větvi s podáváním rilpivirinu+kabotegraviru jak každý měsíc, tak každé 2 měsíce 1,0 kg.

Změny v laboratorních vyšetřeních

V průběhu klinických studií byly u subjektů léčených rilpivirinem plus kabotegravirem pozorovány zvýšené hladiny aminotransferáz (ALT/AST). Tato zvýšení se primárně přičítala akutní virové hepatitidě. U několika subjektů léčených rilpivirinem perorálně plus kabotegravirem perorálně se zvýšení hladin aminotransferáz přičítalo suspektní hepatotoxicitě související s léčivem; tyto změny byly po vysazení léčby reverzibilní.

Při léčbě rilpivirinem plus kabotegravirem byla pozorována malá, neprogresivní zvýšení hladiny celkového bilirubinu (bez klinické žloutenky). Tyto změny se nepovažují za klinicky relevantní, protože pravděpodobně odrážejí kompetici mezi kabotegravirem a nekonjugovaným bilirubinem na společné eliminační cestě (UGT1A1).

Během klinických studií rilpivirinu plus kabotegraviru byly pozorovány zvýšené hladiny lipázy. Zvýšené hladiny lipázy stupně 3 a 4 se vyskytovaly s vyšší incidencí u rilpivirinu s kabotegravirem v porovnání s CAR. Tato zvýšení byla obvykle asymptomatická a nevedla k vysazení rilpivirinu plus kabotegraviru. Ve studii ATLAS-2M byl hlášen jeden případ fatální pankreatitidy s hladinou lipázy stupně 4 a souběžnými faktory (včetně pankreatitidy v anamnéze), u kterého příčinnou souvislost s injekčním režimem nebylo možné vyloučit.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

V současnosti jsou zkušenosti s předávkováním přípravkem REKAMBYS omezené. Pokud k předávkování dojde, má být nasazena podpurná léčba, je-li klinicky indikováno s monitorováním životních funkcí a EKG (interval QT). Jelikož se rilpivirin silně váže na plazmatické proteiny, není pravděpodobné, že by dialýza vedla k významnému odstraňování léčivé látky.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antivirotika pro systémovou aplikaci, nenukleosidové inhibitory reverzní transkriptázy, ATC kód: J05AG05

Mechanismus účinku

Rilpivirin je diarylpyrimidinový nenukleosidový inhibitor reverzní transkriptázy (NNRTI) viru HIV-1. Aktivita rilpivirinu je zprostředkována nekompetitivní inhibicí reverzní transkriptázy viru HIV-1. Rilpivirin neinhibuje lidské buněčné DNA polymerázy α , β a γ .

Antivirová aktivita *in vitro*

Rilpivirin vykazoval v akutně infikovaných T-buněčných liniích účinnost proti laboratorním kmenům viru HIV-1 divokého typu s mediánem hodnoty EC_{50} u HIV-1/IIIB 0,73 nM (0,27 ng/ml). Ačkoli se u rilpivirinu *in vitro* prokázala omezená účinnost proti HIV-2 s hodnotami EC_{50} v rozmezí 2 510 – 10 830 nM (920 – 3 970 ng/ml), léčba infekce HIV-2 rilpivirinem se nedoporučuje, protože neexistují klinické údaje.

U rilpivirinu se prokázala také antivirová účinnost proti širokému spektru primárních izolátů HIV-1 skupiny M (podtypy A, B, C, D, F, G, H) s hodnotami EC_{50} v rozmezí 0,07 – 1,01 nM (0,03 – 0,37 ng/ml) a primárních izolátů skupiny O s hodnotami EC_{50} v rozmezí 2,88 – 8,45 nM (1,06 – 3,10 ng/ml).

Rezistence

Při zvážení všech dostupných údajů získaných *in vitro* a údajů získaných *in vivo* s perorálně podávaným rilpivirinem u dosud neléčených pacientů mohou aktivitu rilpivirinu ovlivnit následující mutace související s rezistencí, pokud jsou přítomny při zahájení léčby: K101E, K101P, E138A, E138G, E138K, E138R, E138Q, V179L, Y181C, Y181I, Y181V, Y188L, H221Y, F227C, M230I, M230L a kombinace L100I a K103N.

V buněčné kultuře

V buněčné kultuře byly z HIV-1 divokého typu různého původu a podtypů vyselektovány kmeny rezistentní na rilpivirin stejně jako kmeny HIV-1 rezistentní na nukleosidové inhibitory reverzní transkriptázy (NNRTI). Nejčastěji pozorovanými mutacemi souvisejícími s rezistencí, které se objevily, zahrnovaly L100I, K101E, V108I, E138K, V179F, Y181C, H221Y, F227C a M230I.

Virologicky suprimovaní pacienti

Počet subjektů, které splnily kritéria potvrzeného virologického selhání (CVF), byl v souhrnných studiích fáze 3 ATLAS a FLAIR nízký. Do 48. týdne bylo 7 CVF u rilpivirinu plus kabotegraviru (7/591, 1,2 %) a 7 CVF u stávajícího antiretrovirového režimu (7/591, 1,2 %). Ve skupině léčené rilpivirinem plus kabotegravirem v souhrnné analýze došlo u 5/591 (0,8 %) subjektů k rozvoji rezistence: 5/591 (0,8 %) a 4/591 (0,7 %) s mutacemi souvisejícími s rezistencí na rilpivirin (K101E [n=1], E138A/E/K/T [n=1], E138A [n=1] nebo E138K [n=2]) a/nebo kabotegravir (G140R [n=1], Q148R [n=2], resp. N155H [n=1]). Čtyři CVF při léčbě kabotegravirem plus rilpivirinem ve studii FLAIR měla podtyp HIV-1 A1 (n=3) nebo AG (n=1). Jedno potvrzené virologické selhání ve studii FLAIR nikdy injekci nedostalo. 3 CVF při léčbě kabotegravirem plus rilpivirinem ve studii ATLAS měla podtyp HIV-1 A, A1 nebo AG. U 2 z těchto 3 CVF byly mutace související s rezistencí na rilpivirin pozorované v době selhání pozorovány rovněž v DNA HIV-1 periferních mononukleárních buněk (PBMC) při zahájení.

Ve studii ATLAS-2M splnilo do 48. týdne 10 subjektů kritéria CVF: 8/522 (1,5 %) ve větvi léčené každých 8 týdnů a 2/523 (0,4 %) ve větvi léčené každé 4 týdny. Ve skupině léčené každých 8 týdnů došlo k rozvoji rezistence u 5/522 (1,0 %): 4/522 (0,8 %) a 5/522 (1,0 %) s mutacemi souvisejícími s rezistencí na rilpivirin (E138A [n=1], E138K [n=1], K101E [n=2] nebo Y188L [n=1]) a/nekabotegravir (Q148R [n=3], resp. N155H [n=4]). Ve skupině léčené každé 4 týdny došlo k rozvoji rezistence u 2/523 (0,4 %): 1/523 (0,2 %) a 2/523 (0,4 %) mělo mutace související s rezistencí na rilpivirin (mutace K101E [n=1], M230L [n=1]) a/nebo kabotegravir (E138K [n=1], Q148R [n=1], resp. N155H [n=1]) související s rezistencí. Při zahájení mělo ve větvi léčené každých 8 týdnů 5 subjektů mutace související s rezistencí na rilpivirin, přičemž jeden z nich nesl mutaci související s rezistencí na kabotegravir. Ve větvi léčené každé 4 týdny neměl při zahájení mutaci související s rezistencí na rilpivirin nebo kabotegravir žádný subjekt. Deset potvrzených virologických selhání při léčbě kabotegravirem plus rilpivirinem ve studii ATLAS-2M mělo podtyp HIV-1 A (n=1), A1 (n=2), B (n=4), C (n=2) nebo komplexní (n=1).

Zkřížená rezistence

Mutovaný virus s lokálními mutacemi vedoucími k rezistenci na NNRTI

V souboru 67 rekombinantních laboratorních kmenů HIV-1 s jednou mutací v polohách reverzní transkriptázy spojených s rezistencí na NNRTI, včetně nejčastěji zjišťovaných mutací K103N a Y181C, vykazoval rilpivirin antivirovou aktivitu proti 64 (96 %) z těchto kmenů. Jedinými mutacemi souvisejícími s rezistencí spojenými se ztrátou citlivosti na rilpivirin byly: K101P, Y181I a Y181V. Mutace K103N sama o sobě ke snížené citlivosti na rilpivirin nevedla, nicméně mutace K103N a L100I vedly k sedminásobnému poklesu citlivosti na rilpivirin.

Rekombinantní klinické izoláty

Citlivost na rilpivirin byla uchována (násobná změna hodnoty \leq biologická limitní hodnota stanovení) u 62 % ze 4 786 rekombinantních klinických izolátů HIV-1 rezistentních na efavirenz a/nebo nevirapin.

Virologicky suprimovaní pacienti

V analýze studií fáze 3 ATLAS a FLAIR provedené ve 48. týdnu 5/7 CVF mělo v okamžiku selhání fenotypovou rezistenci na rilpivirin. U těchto 5 pacientů byla pozorována fenotypová rezistence na efavirenz (n=4), etravirin (n=3) a nevirapin (n=4).

Vliv na elektrokardiogram

V randomizované, placebem a aktivním komparátorem (moxifloxacin 400 mg jednou denně) kontrolované zkřížené studii u 60 zdravých subjektů s 13 měřeními během 24 hodin v rovnovážném stavu nebyl u perorálně podávaného rilpivirinu v doporučené dávce 25 mg jednou denně prokázán žádný vliv na interval QTcF. Plazmatické koncentrace rilpivirinu po injekcích přípravku REKAMBYS jsou srovnatelné s plazmatickými koncentracemi dosahovanými perorálním podáním rilpivirinu v dávce 25 mg daily. Přípravek REKAMBYS v doporučené dávce 600 mg měsíčně nebo 900 mg každé 2 měsíce není spojen s klinicky relevantním vlivem na QTc.

Při studiu supratherapeutických dávek 75 mg perorálně podávaného rilpivirinu jednou denně a 300 mg jednou denně u zdravých dospělých byly maximální průměrné hodnoty upravené podle času (horní hranice 95% intervalu spolehlivosti) rozdílů intervalu QTcF od placebo po úpravě podle výchozích hodnot 10,7 (15,3), resp. 23,3 (28,4) ms. Perorální podávání rilpivirinu v dávce 75 mg jednou denně a 300 mg jednou denně v rovnovážném stavu vedlo k průměrným hodnotám C_{max} přibližně 4,4krát, respektive 11,6krát vyšším, než jsou průměrné hodnoty C_{max} v rovnovážném stavu pozorované při doporučené dávce 600 mg přípravku REKAMBYS jednou měsíčně. Perorální podávání 75 mg jednou denně a 300 mg jednou denně v rovnovážném stavu vedlo k průměrným hodnotám C_{max} přibližně 4,1krát, resp. 10,7krát vyšším, než jsou průměrné hodnoty C_{max} v rovnovážném stavu pozorované při doporučené dávce 900 mg přípravku REKAMBYS každé 2 měsíce.

Klinická účinnost a bezpečnost

Podávání každý měsíc

Účinnost přípravku REKAMBYS plus injekce kabotegraviru byla hodnocena ve dvou randomizovaných, multicentrických, aktivním komparátorem kontrolovaných, otevřených studiích noninferiority s paralelní skupinou fáze 3, FLAIR (201584) a ATLAS (201585). Primární analýza byla provedena poté, co všechny subjekty uskutečnily návštěvu ve 48. týdnu nebo poté, co účast ve studii předčasně ukončily.

Virologicky suprimovaní pacienti (předtím 20 týdnů léčeni režimem založeným na dolutegraviru)

Ve studii FLAIR dostávalo 629 antiretrovirových dosud neléčených subjektů infikovaných HIV-1 20 týdnů režim obsahující inhibitor přenosu řetězce integrázou (INSTI) dolutegravir (buď dolutegravir/abakavir/lamivudin nebo dolutegravir + 2 další NNRTI, pokud byly subjekty pozitivní na HLA-B*5701). Subjekty, které byly virologicky suprimované (RNA HIV-1 < 50 kopií/ml, n=566) pak byly randomizovány (1:1) buď do skupiny léčené režimem rilpivirin plus kabotegravir nebo zůstaly na stávajícím antiretrovirovém režimu. Subjekty randomizované do skupiny léčené režimem rilpivirin plus kabotegravir léčbu zahájily perorálním zaváděcím podáváním kabotegraviru (30 mg) v tabletách plus rilpivirin (25 mg) v tabletách jednou denně po dobu nejméně 4 týdnů, následovala léčba injekcemi kabotegraviru (1. měsíc: 600 mg, od 2. měsíce: 400mg injekce) plus injekcemi rilpivirinu (1. měsíc: 900mg injekce, od 2. měsíce: 600mg injekce), každý měsíc a to po dobu až 96 týdnů.

Virologicky suprimovaní pacienti (stabilizovaní na předchozí antiretrovirové terapii po dobu nejméně 6 měsíců)

Ve studii ATLAS bylo randomizováno (1:1) 616 HIV-1 infikovaných, antiretrovirovou terapii již léčených, virologicky suprimovaných (nejméně 6 měsíců) subjektů (RNA HIV-1 < 50 kopií/ml), které dostávaly buď režim rilpivirin plus kabotegravir nebo zůstaly na stávajícím antiretrovirovém režimu. Subjekty randomizované do skupiny léčené režimem rilpivirin plus kabotegravir léčbu zahájily perorálním zaváděcím podáváním tablety kabotegraviru (30 mg) plus tableta rilpivirinu (25 mg) jednou denně po dobu nejméně 4 týdnů, následovala léčba injekcemi kabotegraviru (1. měsíc: 600 mg, od 2. měsíce: 400mg injekce) plus injekce rilpivirinu (1. měsíc: 900mg injekce, od 2. měsíce: 600mg injekce), měsíčně, a to po dobu dalších 44 týdnů. Ve studii ATLAS dostávalo před randomizací jako základní třetí třídu léčiv 50 % subjektů NNRTI, 17 % inhibitor proteázy a 33 % inhibitor integrázy, přičemž toto rozložení bylo mezi léčebnými skupinami podobné.

Sloučené studie fáze 3

Při zahájení byl v souhrnné analýze ve větvi léčené rilpivirinem plus kabotegravir medián věku subjektů 38 let, 27 % byly ženy, 27 % jiní než běloši, 1 % bylo ve věku ≥ 65 let a 7 % mělo počty CD4+ nižší než 350 buněk/mm³; tyto charakteristiky byly mezi léčebnými skupinami podobné.

Primárním kritériem hodnocení v obou studiích byl podíl subjektů s RNA HIV-1 v plasmě ≥ 50 kopií/ml ve 48. týdnu (algoritmus snapshot pro studium účinnosti na populaci všech zařazených pacientů (ITT-E population)).

V souhrnné analýze dvou studií fáze 3 nebyl ve 48. týdnu rilpivirin plus kabotegravir horší než stávající antiretrovirový režim, pokud jde o podíl subjektů s plazmatickou koncentrací RNA HIV-1 ≥ 50 kopií/ml (1,9 %, resp. 1,7 %). Upravený rozdíl mezi terapií rilpivirinem plus kabotegravir a stávajícím antiretrovirovým režimem (0,2; 95% interval spolehlivosti: -1,4; 1,7) splnil kritérium non-inferiority (horní hranice 95% intervalu spolehlivosti pod 4 %) [viz tabulka 8].

Primární kritérium hodnocení a další výsledky ve 48. týdnu podle klíčových výchozích faktorů, ve studiích FLAIR, ATLAS, a souhrnné údaje jsou uvedeny v tabulce 8 a v tabulce 9.

Tabulka 8: Virologické výsledky randomizované léčby ve studiích FLAIR a ATLAS ve 48. týdnu (analýza přístupem Snapshot)

	FLAIR		ATLAS		Souhrnné údaje	
	RPV+ CAB N=283	CAR N=283	RPV+ CAB N=308	CAR N=308	RPV+ CAB N=591	CAR N=591
RNA HIV-1 ≥ 50 kopií/ml†	6 (2,1)	7 (2,5)	5 (1,6)	3 (1,0)	11 (1,9)	10 (1,7)

Rozdíl mezi terapiemi v % (95% CI)*	-0,4 (-2,8; 2,1)		0,7 (-1,2; 2,5)		0,2 (-1,4; 1,7)	
RNA HIV-1 < 50 kopií/ml	265 (93,6)	264 (93,3)	285 (92,5)	294 (95,5)	550 (93,1)	558 (94,4)
Rozdíl mezi terapiemi v % (95% CI)*	0,4 (-3,7; 4,5)		-3,0 (-6,7; 0,7)		-1,4 (-4,1; 1,4)	
Žádné virologické údaje v časovém okně 48. týdne	12 (4,2)	12 (4,2)	18 (5,8)	11 (3,6)	30 (5,1)	23 (3,9)
Důvody						
Ukončena účast ve studii/vysazeno léčivo kvůli nežádoucí příhodě nebo úmrtí	8 (2,8)	2 (0,7)	11 (3,6)	5 (1,6)	19 (3,2)	7 (1,2)
Ukončena účast ve studii/vysazeno léčivo z jiných důvodů	4 (1,4)	10 (3,5)	7 (2,3)	6 (1,9)	11 (1,9)	16 (2,7)
Chybějící údaje během časového okna, ale v účasti ve studii se pokračuje	0	0	0	0	0	0

* Upraveno dle výchozích stratifikačních faktorů.

† Zahrnuje subjekty, které účast ukončily kvůli nedostatečné účinnosti, účast ukončily bez virové suprese.

N=počet subjektů v každé léčebné skupině, CI=interval spolehlivosti, CAR=stávající antiretrovirový režim,

RPV=rilpivirin, CAB=kabotegravir.

Tabulka 9: Podíl subjektů s plazmatickou koncentrací RNA HIV-1 \geq 50 kopií/ml na klíčových výchozích faktorech ve 48. týdnu (výsledky přístupem Snapshot)

Výchozí faktory		Souhrnné údaje ze studií FLAIR a ATLAS	
		RPV+CAB N=591 n/N (%)	CAR N=591 n/N (%)
Výchozí CD4+ (buněk/ mm³)	< 350	0/42	2/54 (3,7)
	\geq 350 až < 500	5/120 (4,2)	0/117
	\geq 500	6/429 (1,4)	8/420 (1,9)
Pohlaví	Muž	6/429 (1,4)	9/423 (2,1)
	Žena	5/162 (3,1)	1/168 (0,6)
Rasa	Běloch	9/430 (2,1)	7/408 (1,7)
	Černoch Afroameričan	2/109 (1,8)	3/133 (2,3)
	Asiat/jiná	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)
Věk (let)	< 50	9/492 (1,8)	8/466 (1,7)
	\geq 50	2/99 (2,0)	2/125 (1,6)
	PI	1/51 (2,0)	0/54

Výchozí antivirová terapie při randomizaci	INI	6/385 (1,6)	9/382 (2,4)
	NNRTI	4/155 (2,6)	1/155 (0,6)

BMI=index tělesné hmotnosti, PI=inhibitor proteázy, INI=inhibitor integrázy, NNRTI=nenukleosidový inhibitor reverzní transkriptázy, RPV=rilpivirin, CAB=kabotegravir, CAR=stávající antiretrovirový režim

Ve studiích FLAIR a ATLAS byly rozdíly mezi terapiemi ve všech výchozích charakteristikách (počty CD4+, pohlaví, věk, rasa, BMI, výchozí třída třetího léčiva) srovnatelné.

96. týden studie FLAIR

Ve studii FLAIR byly po 96 týdnech výsledky nadále konzistentní s výsledky po 48 týdnech. Podíl subjektů s plazmatickou koncentrací RNA HIV-1 ≥ 50 kopií/ml u rilpivirinu plus kabotegraviru (n=283) byl 3,2 % a u stávajícího antiretrovirového režimu (n=283) 3,2 % (upravený rozdíl mezi terapiemi přípravkem REKAMBYS plus kabotegravir a stávajícím antiretrovirovým režimem [0,0; 95% interval spolehlivosti: -2,9; 2,9]). Podíl subjektů s plazmatickou koncentrací RNA HIV-1 < 50 kopií/ml u přípravku REKAMBYS plus kabotegravir byl 87 % a u stávajícího antiretrovirového režimu 89 %, (upravený rozdíl mezi terapiemi přípravkem REKAMBYS plus kabotegravir a stávajícím antiretrovirovým režimem [-2,8; 95 % interval spolehlivosti: -8,2; 2,5]).

124. týden studie FLAIR porovnávací přímé zahájení injekční léčby s perorální úvodní léčbou

Ve studii FLAIR bylo provedeno hodnocení bezpečnosti a účinnosti ve 124. týdnu u pacientů, kteří se rozhodli v prodloužené fázi přejít ve 100. týdnu z abakaviru/dolutegraviru/lamivudinu na rilpivirin plus kabotegravir. Subjektům byla dána možnost přejít k perorální úvodní léčbě nebo ji vynechat, čímž byla vytvořena skupina s perorální úvodní léčbou a skupina s přímým zahájením injekční léčby.

Ve 124. týdnu byl podíl subjektů s RNA HIV-1 ≥ 50 kopií/ml 1/121 (0,8 %) ve skupině s perorální úvodní léčbou a 1/111 (0,9 %) ve skupině s přímým zahájením injekční léčby. Míry virologické suprese (RNA HIV-1 < 50 kopií/ml) byly jak ve skupině s perorální úvodní léčbou (113/121 [93,4 %]), tak ve skupině s přímým zahájením injekční léčby (110/111 [99,1 %]), podobné.

Podávání každé 2 měsíce

Virologicky suprimovaní pacienti (stabilizovaní na předchozí antiretrovirové terapii po dobu nejméně 6 měsíců)

Účinnost a bezpečnost injekcí rilpivirinu podávaných každé 2 měsíce byly hodnoceny v jedné randomizované, multicentrické, otevřené studii noninferiority s paralelní skupinou fáze 3b, ATLAS-2M (207966). Primární analýza byla provedena poté, co všechny subjekty uskutečnily návštěvu ve 48. týdnu nebo poté, co účast ve studii předčasně ukončily.

Ve studii ATLAS-2M bylo randomizováno (1:1) 1045 HIV-1 infikovaných, antiretrovirových již léčených, virologicky suprimovaných subjektů, které dostávaly režim rilpivirinu plus injekce kabotegraviru podávaný buď každé 2 měsíce, nebo měsíčně. Subjekty původně léčené jinak než kabotegravirem/rilpivirinem dostávaly perorální zaváděcí léčbu sestávající z jedné tablety rilpivirinu (25 mg) plus jedné tablety kabotegraviru (30 mg) denně, a to po dobu nejméně 4 týdnů. Subjekty randomizované do skupiny léčené měsíčními injekcemi rilpivirinu (1. měsíc: 900mg injekce, od 2. měsíce: 600mg injekce) a injekcemi kabotegraviru (1. měsíc: 600mg injekce, od 2. měsíce: podávány 400mg injekce) dostávaly léčbu dalších 44 týdnů. Subjekty randomizované do skupiny léčené každé 2 měsíce injekcemi rilpivirinu (900mg injekce 1., 2., 4. měsíc a poté každé 2 měsíce) a injekcemi kabotegraviru (600mg injekce 1., 2., 4. měsíc a poté každé 2 měsíce) byly léčeny další 44 týdnů. Před randomizací 63 %, 13 %, resp. 24 % subjektů dostávalo rilpivirin plus kabotegravir 0 týdnů, 1 až 24 týdnů, resp. > 24 týdnů.

Při zařazení byl medián věku subjektů 42 let, 27 % byly ženy, 27 % osoby jiné než bílé pleti, 4 % byla ve věku ≥ 65 let a 6 % mělo počty buněk CD4+ nižší než 350 buněk/mm³; tyto charakteristiky byly mezi léčebnými větvemi podobné.

Primárním kritériem hodnocení ve studii ATLAS-2M byl podíl subjektů s plazmatickou koncentrací RNA HIV-1 ≥ 50 kopií/ml ve 48. týdnu (algoritmus snapshot pro studium účinnosti na populaci všech zařazených pacientů (ITT-E population)).

Ve studii ATLAS-2M rilpivirin plus kabotegravir podávané každé 2 měsíce nebyly ve 48. týdnu horší než kabotegravir a rilpivirin podávané každý měsíc pokud jde o podíl subjektů s plazmatickou koncentrací RNA HIV-1 ≥ 50 kopií/ml (1,7 %, resp, 1,0 %). Upravený rozdíl mezi terapiemi kabotegravirem plus rilpivirinem podávanými každé 2 měsíce a každý měsíc (0,8; 95% interval spolehlivosti: -0,6; 2,2) splnil kritérium non-inferiority (horní hranice 95% intervalu spolehlivosti pod 4 %).

Tabulka 10: Virologické výsledky randomizované léčby ve studii ATLAS-2M po 48. týdnech (analýza přístupem Snapshot)

	Podávání každé 2 měsíce (každých 8 týdnů)	Podávání každý měsíc (každé 4 týdny)
	N=522 (%)	N=523 (%)
RNA HIV-1 ≥ 50 kopií/ml[†]	9 (1,7)	5 (1,0)
Rozdíl mezi terapiemi v % (95% CI)*	0,8 (-0,6, 2,2)	
RNA HIV-1 < 50 kopií/ml	492 (94,3)	489 (93,5)
Rozdíl mezi terapiemi % (95% CI)*	0,8 (-2,1, 3,7)	
Žádné virologické údaje v časovém okně 48. týdne	21 (4,0)	29 (5,5)
Důvody:		
Účast ve studii ukončena kvůli nežádoucí příhodě nebo úmrtí	9 (1,7)	13 (2,5)
Účast ve studii ukončena z jiných důvodů	12 (2,3)	16 (3,1)
V účasti ve studii se pokračuje, ale v časovém okně chybějí data	0	0

* Upraveno podle výchozích stratifikačních faktorů.

[†] Zahrnuje subjekty, které účast ukončily kvůli nedostatečné účinnosti, účast ukončily, zatímco nebyly suprimovány. N=počet subjektů v každé léčebné skupině, CI=interval spolehlivosti, CAR=stávající antiretrovirový režim.

Tabulka 11: Podíl subjektů s plazmatickou koncentrací RNA HIV-1 ≥ 50 kopií/ml na klíčových výchozích faktorech ve 48. týdnu ve studii ATLAS-2M (výsledky přístupem Snapshot).

<u>Výchozí faktory</u>	Počet s RNA HIV-1 ≥ 50 kopií/ml/celkem hodnocených (%)	
	Podávání každé 2 měsíce (každých 8 týdnů)	Podávání každý měsíc (každé 4 týdny)
< 350	1/35 (2,9)	1/27 (3,7)
350 až < 500	1/96 (1,0)	0/89

Výchozí počty buněk CD4+ (buněk/mm³)	≥ 500	7/391 (1,8)	4/407 (1,0)
Pohlaví	Muž	4/385 (1,0)	5/380 (1,3)
	Žena	5/137 (3,5)	0/143
Rasa	Běloch	5/370 (1,4)	5/393 (1,3)
	Osoby jiné pleti než bílé	4/152 (2,6)	0/130
	Černoch/Afroameričan	4/101 (4,0)	0/90
	Osoby jiné pleti než černé/osoby jiné než Afroameričané	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)
Věk (roky)	< 35	4/137 (2,9)	1/145 (0,7)
	35 až < 50	3/242 (1,2)	2/239 (0,8)
	≥ 50	2/143 (1,4)	2/139 (1,4)
Předchozí expozice CAB/RPV	Žádná	5/327 (1,5)	5/327 (1,5)
	1-24 týdnů	3/69 (4,3)	0/68
	> 24 týdnů	1/126 (0,8)	0/128

BMI=index tělesné hmotnosti, CAB=kabotegravir, RPV=rilpivirin

Ve studii ATLAS-2M nebyly rozdíly v primární kritériu hodnocení u všech výchozích charakteristik (počty lymfocytů CD4+, pohlaví, rasa, BMI, věk a předchozí expozice kabotegraviru/rilpivirinu) klinicky významné.

Výsledky účinnosti v 96. týdnu jsou konzistentní s výsledky primárního cílového parametru ve 48. týdnu. Podávání injekcí rilpivirinu plus kabotegraviru každé 2 měsíce je noninferiorní k rilpivirinu a kabotegraviru podávaným každý měsíc. Podíl subjektů s plazmatickou RNA HIV-1 ≥ 50 kopií/ml v 96. týdnu při podávání rilpivirinu plus kabotegraviru každé 2 měsíce (n = 522) byl 2,1 % a při podávání rilpivirinu plus kabotegraviru každý měsíc byl 1,1 % (n = 523) (upravený rozdíl v léčbě mezi podáváním rilpivirinu plus kabotegraviru každé 2 měsíce a každý měsíc [1,0; 95% interval spolehlivosti: -0,6; 2,5]). Podíl subjektů s plazmatickou RNA HIV-1 < 50 kopií/ml v 96. týdnu při podávání rilpivirinu plus kabotegraviru každé 2 měsíce byl 91 % a při podávání rilpivirinu plus kabotegraviru každý měsíc byl 90,2 % (upravený rozdíl v léčbě mezi podáváním rilpivirinu plus kabotegraviru každé 2 měsíce a každý měsíc [0,8; 95% interval spolehlivosti: -2,8; 4,3]).

Výsledky účinnosti ve 152. týdnu jsou konzistentní s výsledky primárního cílového parametru ve 48. a 96. týdnu. Podávání injekcí rilpivirinu plus kabotegraviru každé 2 měsíce je noninferiorní k rilpivirinu a kabotegraviru podávaným každý měsíc. V analýze všech zařazených pacientů byl podíl subjektů s plazmatickou RNA HIV-1 ≥ 50 kopií/ml ve 152. týdnu při podávání rilpivirinu plus kabotegraviru každé 2 měsíce (n = 522) 2,7 % a při podávání rilpivirinu plus kabotegraviru každý měsíc (n = 523) 1,0 % (upravený rozdíl v léčbě mezi podáváním rilpivirinu plus kabotegraviru každé 2 měsíce a každý měsíc [1,7; 95% interval spolehlivosti: 0,1; 3,3]). V analýze všech zařazených pacientů byl podíl subjektů s plazmatickou RNA HIV-1 < 50 kopií/ml ve 152. týdnu při podávání rilpivirinu plus kabotegraviru každé 2 měsíce 87 % a při podávání rilpivirinu plus kabotegraviru každý měsíc 86 % (upravený rozdíl v léčbě mezi podáváním rilpivirinu plus kabotegraviru každé 2 měsíce a každý měsíc [1,5; 95% interval spolehlivosti: -2,6; 5,6]).

Post-hoc analýza

Multivariační analýzy sloučených studií fáze 3 (ATLAS do 96 týdnů, FLAIR do 124 týdnů, ATLAS-2M do 152 týdnů) hodnotily vliv různých faktorů na riziko CVF. Analýza výchozích faktorů (BFA, baseline factor analysis) zkoumala výchozí charakteristiky viru a charakteristiky účastníků a dávkovací režim; a multivariační analýza zahrnovala výchozí faktory a začlenila predikované plazmatické koncentrace léčiva po zahájení léčby na CVF na potvrzené virologické selhání (CVF) pomocí regresního modelování za využití procedury selekce proměnných. Po celkovém zhodnocení 4 291 osobo-roků byla neupravená míra incidence CVF 0,54 na 100 osobo-roků; bylo hlášeno 23 případů CVF (1,4 % z 1 651 osob účastnících se těchto studií).

Analýza výchozích faktorů prokázala s CVF související mutace rezistence na rilpivirin (poměr míry incidence (IRR) = 21,65; $p < 0,0001$), podtyp HIV-1 A6/A1 (IRR = 12,87; $p < 0,0001$) a index tělesné hmotnosti (IRR = 1,09 na jednotku vzestupu, $p = 0,04$; IRR = 3,97 při $\geq 30 \text{ kg/m}^2$, $p = 0,01$). Další proměnné včetně podávání každé 4 týdny nebo každých 8 týdnů, ženské pohlaví nebo rezistenci přinášející mutace CAB/INSTI s potvrzeným virologickým selháním významně nesouvisely. Kombinace nejméně 2 následujících klíčových výchozích faktorů byla se zvýšeným rizikem potvrzeného virologického selhání spojena: mutace související s rezistencí na rilpivirin, podtyp HIV-1 A6/A1 nebo $\text{BMI} \geq 30 \text{ kg/m}^2$ (tabulka 12).

Tabulka 12 Virologické výsledky podle přítomnosti klíčových výchozích faktorů mutací rezistence na rilpivirin, podtyp HIV-1 A6/A1¹ a $\text{BMI} \geq 30 \text{ kg/m}^2$

Výchozí faktory (počet)	Virologické úspěchy ²	Potvrzené virologické selhání (%) 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
CELKEM (95 % interval spolehlivosti)	1 231/1 431 (86/0) (84,1%; 87,8%)	23/1 431 (1,6) ⁶ (1,0%; 2,4%)

¹ Klasifikace jako HIV-1 podtyp A1 nebo A6 podle databáze sekvencí HIV vedené u Los Alamos National Library (červen 2020)

² Podle algoritmu FDA Snapshot RNA < 50 kopií/ml ve 48. týdnu ve studii ATLAS, ve 124. týdnu ve studii FLAIR, ve 152. týdnu ve studii ATLAS-2M.

³ Definováno jako dvě po sobě jdoucí měření RNA HIV ≥ 200 kopií/ml.

⁴ Pozitivní prediktivní hodnota < 1 %; negativní prediktivní hodnota 98,5 %; senzitivita 34,8 %; specifická 71,9 %

⁵ Pozitivní prediktivní hodnota 19,3 %; negativní prediktivní hodnota 99,1 %; senzitivita 47,8 %; specifická 96,7 %

⁶ Soubor analytických dat se všemi nechybějícími kovariátami pro výchozí faktory (z celkového počtu 1 651 osob).

U pacientů s nejméně dvěma z těchto rizikových faktorů byl podíl subjektů s CVF vyšší, než bylo pozorováno u pacientů s žádným nebo jedním rizikovým faktorem, přičemž CVF byl identifikován u 6/24 pacientů [25,0%; 95% CI (9,8%; 46,7%)] léčených dávkovacím režimem každé 2 měsíce a u 5/33 pacientů [15,2%; 95% CI (5,1%; 31,9%)] léčených měsíčním dávkovacím režimem.

Perorální přemostění jinou antiretrovirovou terapií (ART)

Do retrospektivní analýzy souhrnných dat ze 3 klinických studií (FLAIR, ATLAS-2M a LATTE-2/studie 200056) bylo zařazeno 29 subjektů, které dostaly během léčby intramuskulárními injekcemi (i.m.) přípravku REKAMBYS plus dlouhodobě působícího kabotegraviru (LA) perorální přemostění po medián trvání 59 dnů (25. a 75. percentil 53-135) s jinou antiretrovirovou terapií (ART) než rilpivirin plus kabotegravir (alternativní perorální přemostění).

Medián věku subjektů byl 32 let, 14 % byly ženy, 31 % osoby jiné než bílé pleti, 97 % dostalo režim s inhibitorem integrázy (INI) pro alternativní perorální přemostění, 41 % dostalo NNRTI jako součást

alternativního režimu perorálního přemostění (včetně rilpivirinu v 11/12 případech) a 62 % dostalo NRTI. Tři subjekty odstoupily během perorálního přemostění nebo krátce po perorálním přemostění z důvodů, které nebyly bezpečnostní. Většina (≥ 96 %) subjektů si udržela virovou supresi (plazmatická HIV-1 RNA < 50 kopií/ml). V průběhu přemostění s alternativním perorálním přemostěním a v období po alternativním perorálním přemostění (až 2 injekce přípravku REKAMBYS plus kabotegravir po perorálním přemostění) nebyly pozorovány žádné případy CVF (potvrzená plazmatická HIV-1 RNA ≥ 200 kopií/ml).

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky udělila odklad povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem REKAMBYS injekce u jedné nebo více podskupin pediatrické populace při léčbě infekce HIV-1.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetické vlastnosti přípravku REKAMBYS byly hodnoceny u zdravých dospělých a dospělých infikovaných HIV-1.

Tabulka 13: Parametry populační farmakokinetiky po perorálním podávání rilpivirinu jednou denně a po zahajovacích a pokračovacích měsíčně nebo každé 2 měsíce podávaných intramuskulárních injekcích přípravku REKAMBYS

Fáze podávání	Dávkovací režim	Geometrická střední hodnota (5.; 95. percentil)		
		AUC _(0-tau) ^b (ng•h/ml)	C _{max} (ng/ml)	C _{tau} ^b (ng/ml)
Perorální zavádění ^c	25 mg jednou denně	2 083 (1 125; 3 748)	116 (48,6; 244)	79,4 (31,8; 177)
Zahajovací injekce ^{a,d}	900 mg zahajovací dávka i.m.	44 842 (21 712; 87 575)	144 (93,9; 221)	41,9 (21,7; 78,9)
Měsíční injekce ^{a,e}	600 mg měsíční dávka i.m.	68 324 (39 042; 118 111)	121 (68,1; 210)	85,8 (49,6; 147)
Injekce každé 2 měsíce ^{a,e}	900 mg každé 2 měsíce i.m.	132 450 (76 638; 221 783)	138 (80,6; 228)	68,9 (38,0; 119)

^a Na základě individuálních post-hoc odhadů z farmakokinetického modelu populace dostávající rilpivirin i.m. (souhrnné údaje ze studií FLAIR, ATLAS a ATLAS-2M).

^b tau je dávkovací interval: 24 hodin pro perorální podání; 1 nebo 2 měsíce pro i.m. injekce každý měsíc nebo každé 2 měsíce.

^c Pro perorální rilpivirin představuje C_{tau} pozorované souhrnné údaje ze studií FLAIR, ATLAS a ATLAS-2M, AUC_(0-tau) a C_{max} představují farmakokinetické údaje ze studií perorálního rilpivirinu fáze 3

^d Pokud se podával s perorální úvodní léčbou, C_{max} zahajovací injekce primárně odráží perorální podávání, protože zahajovací injekce se podávala ve stejný den jako poslední perorální dávka. Pokud se podával bez perorální úvodní léčby (zahájení injekční léčby přímo, n=110), byla pozorovaná geometrická průměrná hodnota C_{max} rilpivirinu (5., 95. percentil) (1 týden po zahajovací injekci) 68,0 ng/ml (27,5; 220) a pozorovaná geometrická průměrná hodnota C_{tau} rilpivirinu byla 48,9 ng/ml (17,7; 138).

^e Údaje ke 48. týdnu.

Absorpce

Injekce rilpivirinu s prodlouženým uvolňováním vykazují kinetiku absorpce s omezenou rychlostí (tj. farmakokinetiku „flip-flop“), což je důsledkem pomalé absorpce z gluteálního svalu do systémového oběhu, což má za následek stabilní plazmatické koncentrace rilpivirinu.

Po jedné intramuskulární dávce jsou plazmatické koncentrace rilpivirinu detekovatelné první den a postupně stoupají, až po mediánu doby 3 až 4 dnů dosáhnou maximálních plazmatických koncentrací. Po podání jedné dávky přípravku REKAMBYS je rilpivirin v plasmě detekován až 52 týdnů nebo déle. Po 1 roce podávání injekcí měsíčně nebo každé 2 měsíce se dosáhne přibližně 80 % farmakokinetické expozice rilpivirinu v rovnovážném stavu.

Plazmatická expozice rilpivirinu se zvyšuje úměrně dávce nebo o něco méně než úměrně k dávce po jednorázových a opakovaných i.m. injekcích v dávkách v rozmezí od 300 do 1 200 mg.

Distribuce

Rilpivirin se *in vitro* z přibližně 99,7 % váže na plazmatické proteiny, primárně na albumin. Na základě analýzy populační farmakokinetiky se typický zdánlivý objem centrálního kompartmentu (V_c/F) rilpivirinu po i.m. podání odhaduje na 132 litrů, což odráží střední distribuci do periferních tkání.

Rilpivirin je přítomen v cerebrospinální tekutině (CSF). U subjektů infikovaných HIV-1 léčených režimem injekce rilpivirinu plus injekce kabotegraviru byl medián poměru koncentrace rilpivirinu v CSF ke koncentracím v plasmě (n=16) 1,07 až 1,32 % (rozmezí: nekvantifikovatelné až 1,69 %). Konzistentně s terapeutickými koncentracemi rilpivirinu v CSF byla koncentrace RNA HIV-1 v CSF (n=16) < 50 kopií/ml u 100 % a < 2 kopie/ml u 15/16 (94 %) subjektů. Ve stejný okamžik byla koncentrace RNA HIV-1 v plasmě (n=18) < 50 kopií/ml u 100 % a < 2 kopie/ml u 12/18 (66,7 %) subjektů.

Biotransformace

Experimenty *in vitro* ukazují, že rilpivirin primárně podstupuje oxidační metabolismus zprostředkovaný systémem cytochromu P450 (CYP) 3A.

Eliminace

Průměrná hodnota zdánlivého biologického poločasu rilpivirinu po podání přípravku REKAMBYS je limitována rychlostí absorpce a byla odhadnuta na 13 – 28 týdnů.

Zdánlivá plazmatická clearance (CL/F) rilpivirinu byla odhadnuta na 5,08 l/hod.

Po jednorázovém perorálním podání ¹⁴C-rilpivirinu lze v průměru 85 % radioaktivity zachytit ve stolici a 6,1 % v moči. Ve stolici představoval nezměněný rilpivirin v průměru 25 % podané dávky. V moči byla detekována pouze stopová množství nezměněného rilpivirinu (< 1 % dávky).

Zvláštní skupiny pacientů

Pohlaví

Mezi muži a ženami nebyly po intramuskulárním podání v expozici rilpivirinu pozorovány žádné klinicky relevantní rozdíly.

Rasa

Po intramuskulárním podání nebyl žádný klinicky relevantní vliv rasy na expozici rilpivirinu pozorován.

BMI

Po intramuskulárním podání nebyl žádný klinicky relevantní vliv BMI na expozici rilpivirinu pozorován.

Starší pacienti

Po intramuskulárním podání nebyl žádný klinicky relevantní vliv věku na expozici rilpivirinu pozorován. Farmakokinetické údaje o rilpivirinu u subjektů > 65 let jsou omezené.

Porucha funkce ledvin

Farmakokinetika rilpivirinu nebyla u pacientů s renální insuficiencí studována. Renální eliminace rilpivirinu je zanedbatelná. U pacientů s lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce ledvin není úprava dávky potřebná. U pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin nebo s onemocněním ledvin v terminálním stádiu se přípravek REKAMBYS musí používat opatrně, protože plazmatické koncentrace mohou být sekundárně k renální dysfunkci zvýšeny v důsledku narušené absorpce, distribuce a/nebo metabolizace léčiva zvýšeny. U pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin nebo s onemocněním ledvin v terminálním stádiu se kombinace přípravku REKAMBYS se silným inhibitorem CYP3A smí používat pouze pokud přínosy převáží nad riziky. Protože se rilpivirin silně váže na plazmatické proteiny, není pravděpodobné, že by se významně odstraňoval hemodialýzou nebo peritoneální dialýzou (viz bod 4.2).

Porucha funkce jater

Rilpivirin se primárně metabolizuje a eliminuje v játrech. Ve studii porovnávací 8 pacientů s lehkou poruchou funkce jater (Child-Pughovo skóre A) s 8 odpovídajícími kontrolami a 8 pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater (Child-Pughovo skóre B) s 8 odpovídajícími kontrolami byla expozice perorálně podávanému rilpivirinu po opakovaných dávkách u pacientů s lehkou poruchou funkce jater o 47 % vyšší a u pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater byla vyšší o 5 %. Nicméně nelze vyloučit, že expozice farmakologicky aktivnímu, nenávanému rilpivirinu je při středně těžké poruše funkce jater významně zvýšena. U pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater se úprava dávkování nenavrhuje, ale doporučuje se opatrnost. U pacientů s těžkou poruchou funkce jater (Child-Pughovo skóre C) nebyl přípravek REKAMBYS studován. Proto se přípravek REKAMBYS u pacientů s těžkou poruchou funkce jater nedoporučuje (viz bod 4.2).

Pacienti koinfikovaní HBV/HCV

Analýza populační farmakokinetiky ukázala, že koinfekce virem hepatitidy B a/nebo C neměla po perorálním podání rilpivirinu na expozici rilpivirinu žádný klinicky relevantní vliv.

Pediatrickí pacienti

Farmakokinetika rilpivirinu u dětí a dospívajících ve věku < 18 let nebyla pro přípravek REKAMBYS stanovena.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Všechny studie byly provedeny s rilpivirinem k perorálnímu podání s výjimkou studií lokální snášenlivosti provedených s injekcemi přípravku REKAMBYS.

Toxicita při opakovaném podání

U hlodavců byla pozorována jaterní toxicita spojená s indukcí jaterních enzymů. U psů byly zaznamenány účinky podobné cholestáze.

Reprodukční toxikologické studie

Studie na zvířatech nepřinesly žádné důkazy relevantní embryonální nebo fetální toxicity nebo účinků na reprodukční funkci. U potkanů a králíků u perorálního rilpivirinu nebyla žádná teratogenita. Expozice při hladinách bez pozorovaných nežádoucích účinků (NOAEL) na embryo/plod u potkanů byly ≥ 12 krát a u králíků ≥ 57 krát vyšší než expozice u lidí při maximální doporučené dávce pro člověka 25 mg jednou

denně u pacientů infikovaných HIV-1 nebo 600 mg nebo 900 mg jako intramuskulární injekce rilpivirinu ve formě dlouhodobě působící injekční suspenze.

Karcinogeneze a mutagenese

Perorálně podávaný rilpivirin byl hodnocen na karcinogenní potenciál podáním perorální sondou myším a potkanům po dobu až 104 týdnů. Při nejnižších dávkách testovaných ve studiích karcinogenity byly systémové expozice (na základě AUC) rilpivirinu ≥ 17 krát (myši) a ≥ 2 krát (potkani) vyšší než expozice u lidí při maximální doporučené dávce pro člověka 25 mg jednou denně u pacientů infikovaných HIV-1 nebo 600 mg nebo 900 mg jako intramuskulární injekce rilpivirinu ve formě dlouhodobě působící injekční suspenze. U potkanů nebyla pozorována žádná s léčivem související neoplasmata. U myši byl rilpivirin pozitivní na hepatocelulární neoplasmata jak u samic, tak u samců. Zjištěné hepatocelulární nálezy u myši mohou být specifické pro hlodavce.

Rilpivirin byl testován s negativním výsledkem za nepřítomnosti a přítomnosti metabolického aktivačního systému v *in vitro* Amesově stanovení reverzních mutací a v *in vitro* stanovení klastogenity myšního lymfomu. Rilpivirin v *in vitro* mikronukleárním testu u myši neindukoval poškození chromozomů.

Lokální tolerance přípravku REKAMBYS

Po dlouhodobém opakovaném i.m. podávání přípravku REKAMBYS psům a miniprasatům byl pozorován mírný, krátkodobý (tj. 1 až– 4 dny u miniprasat) erytém, přičemž v místě injekce byla při pitvě pozorována bílá depozita doprovázená otokem a změnou zabarvení drénujících lymfatických uzlin. Mikroskopické vyšetření prokázalo v místě vpichů infiltraci makrofágy a eozinofilní depozita. Odpověď v podobě infiltrace makrofágy byla rovněž zaznamenána v drénujících/regionálních lymfatických uzlinách. Tyto nálezy byly spíše považovány za reakci na depozitum než za projev lokálního podráždění.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

poloxamer 338
monohydrát kyseliny citronové
monohydrát glukosy
monohydrát dihydrogenfosforečnanu sodného
hydroxid sodný (k úpravě pH a k zajištění isotonicity)
voda pro injekci

6.2 Inkompatibility

Tento léčivý přípravek nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky nebo ředicími roztoky.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

Chemická a fyzikální stabilita po otevření byla prokázána na dobu 6 hodin při teplotě 25 °C.

Jakmile se suspenze natáhne do injekční stříkačky, musí se injekce podat co nejdříve, nicméně v injekční stříkačce může zůstat až 2 hodiny. Pokud je doba 2 hodin překročena, léčivo, injekční stříkačka a jehla se musí zlikvidovat.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C).
Chraňte před mrazem.

Před podáním se injekční lahvička musí nechat ohřát na pokojovou teplotu (nepřekračovat teplotu 25 °C). Injekční lahvička může při teplotě místnosti zůstat v krabici po dobu až 6 hodin; nedávejte zpět do chladničky. Pokud se nepoužije během 6 hodin, musí se injekční lahvička zlikvidovat (viz bod 6.3).

6.5 Druh obalu a obsah balení

Injekční lahvička ze skla třídy I.

600mg balení

Jedno balení obsahuje jednu 4ml injekční lahvičku z čirého skla s butylovou elastomerovou zátkou a hliníkovým uzávěrem s plastovým odtrhávacím víčkem, 1 injekční stříkačku (odstupňování po 0,2 mm), 1 adaptér na injekční lahvičku a jednu injekční jehlu (23 G, délka 1½ palce (38,1 mm)).

900mg balení

Jedno balení obsahuje jednu 4ml injekční lahvičku z čirého skla s butylovou elastomerovou zátkou a hliníkovým uzávěrem s plastovým odtrhávacím víčkem, 1 injekční stříkačku (kalibrace po 0,2 mm), 1 adaptér na injekční lahvičku a jednu injekční jehlu (23 G, délka 1½ palce (38,1 mm)).

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpadní materiál musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

Úplný návod k použití a přípravku REKAMBYS a k zacházení s ním je uveden v příbalové informaci (viz Návod k použití).

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO / REGISTRAČNÍ ČÍSLA

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

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 17. prosinec 2020

10. DATUM REVIZE TEXTU

06/2023

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.