

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

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

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

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

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Fiolka 2 ml

Każda fiolka zawiera 600 mg ryłpiwiryny

Fiolka 3 ml

Każda fiolka zawiera 900 mg ryłpiwiryny

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

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

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy REKAMBYS w skojarzeniu z kabotegrawirem we wstrzyknięciach, jest wskazany w leczeniu zakażenia ludzkim wirusem niedoboru odporności typu 1 (HIV-1) u osób dorosłych z supresją wirusologiczną (RNA HIV-1 < 50 kopii/ml), ustabilizowanych schematem przeciwretrowirusowym, bez obecnych lub wcześniejszych dowodów na oporność wirusologiczną i bez wcześniejszego niepowodzenia wirusologicznego terapii lekami z grup NNRTI i INI (patrz punkty 4.2, 4.4 i 5.1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

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

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

Po zaprzestaniu stosowania produktu REKAMBYS w skojarzeniu ze wstrzyknięciem kabotegrawiru, konieczne jest przyjęcie alternatywnego, w pełni supresyjnego schematu leczenia przeciwretrowirusowego, nie później niż jeden miesiąc po ostatnim wstrzyknięciu produktu REKAMBYS podawanego co 1 miesiąc lub dwa miesiące po ostatnim wstrzyknięciu produktu REKAMBYS podawanego co 2 miesiące (patrz punkt 4.4).

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

Dawkowane

Leczenie produktem REKAMBYŚ można rozpocząć od doustnego leczenia wprowadzającego lub bez (rozpoczęcie leczenia od wstrzyknięcia).

Pracownik ochrony zdrowia i pacjent mogą zdecydować o bezpośrednim rozpoczęciu leczenia produktem REKAMBYŚ (patrz Tabele 2 i 3, odpowiednio dla zaleceń dotyczących dawkowania co miesiąc i co 2 miesiące).

Alternatywnie, przed rozpoczęciem wstrzyknięć produktu REKAMBYŚ, można zastosować w fazie leczenia wprowadzającego ryłpiwirynę w postaci tabletek stosowanych doustnie, w celu oceny tolerancji na ryłpiwirynę.

Faza wprowadzająca doustna

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

Tabela 1 Schemat doustnego leczenia wprowadzającego u dorosłych

	Faza doustnego leczenia wprowadzającego
Produkt leczniczy	Przez jeden miesiąc (co najmniej 28 dni), a następnie wstrzyknięcie początkowe^a
Ryłpiwiryna	25 mg raz na dobę z posiłkiem
Kabotegrawir	30 mg raz na dobę

^a patrz Tabela 2 dla schematu wstrzyknięć raz w miesiącu i Tabela 3 dla schematu wstrzyknięć co 2 miesiące.

Dawkowanie co 1 miesiąc

Wstrzyknięcie początkowe (900 mg co odpowiada 3 ml)

W ostatnim dniu aktualnej terapii przeciwretrowirusowej lub fazy wprowadzającej doustnej podaje się zalecaną dawkę początkową ryłpiwiryny u dorosłych 900 mg w pojedynczym wstrzyknięciu domięśniowym.

Kontynuacja wstrzyknięć (600 mg co odpowiada 2 ml)

Po wstrzyknięciu początkowym zalecana dawka podtrzymująca ryłpiwiryny u dorosłych to pojedyncze wstrzyknięcie domięśniowe 600 mg raz w miesiącu. Pacjentom można podawać wstrzyknięcia do 7 dni przed lub po dacie z harmonogramu 1-miesięcznego.

Tabela 2 Zalecany schemat wstrzyknięć domięśniowych co miesiąc u pacjentów dorosłych

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

Dawkowanie co 2 miesiące

Wstrzyknięcia początkowe – w odstępie 1 miesiąca (900 mg, co odpowiada 3 ml)

W ostatnim dniu aktualnej terapii przeciwretrowirusowej lub fazy wprowadzającej doustnej podaje się zalecaną dawkę początkową ryłpiwiryny u dorosłych 900 mg w pojedynczym wstrzyknięciu domięśniowym.

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

Kontynuacja wstrzyknięć - w odstępach co 2 miesiące (900 mg, co odpowiada 3 ml)

Po wstrzyknięciach początkowych zalecana dawka podtrzymująca ryłpiwiryny u dorosłych to pojedyncze wstrzyknięcie domięśniowe 900 mg, podawane co 2 miesiące, począwszy od miesiąca 5. Pacjentom można podawać wstrzyknięcia do 7 dni przed lub po dacie z harmonogramu 2-miesięcznego.

Tabela 3 Zalecany schemat wstrzyknięć domięśniowych co 2 miesiące u pacjentów dorosłych

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

Zalecenia dotyczące dawkowania przy zamianie wstrzyknięć podawanych co miesiąc na podawane co 2 miesiące

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

Zalecenia dotyczące dawkowania przy zamianie wstrzyknięć podawanych co 2 miesiące na podawane co miesiąc

Pacjenci kontynuujący leczenie, przechodzący ze schematu wstrzyknięć co 2 miesiące na schemat podawania co miesiąc, powinni otrzymać pojedynczą domięśniową dawkę 600 mg produktu REKAMBYS dwa miesiące po ostatnim wstrzyknięciu dawki 900 mg produktu REKAMBYS, a następnie otrzymywać dawkę 600 mg co miesiąc.

Pominięcie dawki

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Grupy szczególne*Pacjenci w podeszłym wieku*

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

Zaburzenia czynności nerek

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

Zaburzenia czynności wątroby

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

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu leczniczego REKAMBYS u dzieci i młodzieży w wieku < 18 lat. Brak dostępnych danych.

Sposób podawania

Wyłącznie do wstrzyknięć domięśniowych.

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

Przed podaniem fiolkę produktu REKAMBYS należy doprowadzić do temperatury pokojowej.

Produkt REKAMBYS powinien być podawany przez pracownika ochrony zdrowia. Instrukcje dotyczące podawania, patrz „Instrukcja stosowania” w ulotce dla pacjenta.

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

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

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

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

4.3 Przeciwwskazania

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

Nie wolno podawać produktu leczniczego REKAMBYS razem z następującymi produktami leczniczymi, ponieważ może wystąpić znaczne zmniejszenie stężenia ryłpiwiryny w osoczu (z powodu indukcji enzymu CYP3A), co może spowodować utratę działania terapeutycznego produktu leczniczego REKAMBYS (patrz punkt 4.5):

- leki przeciwdrgawkowe: karbamazepina, oksykabazepina, fenobarbital, fenytoina
- leki przeciwmykobakteryjne: ryfabutyna, ryfampicyna, ryfapentyna
- glikokortykosteroid podawany ogólnoustrojowo: deksametazon, z wyjątkiem pojedynczej dawki

- dziurawiec zwyczajny (*Hypericum perforatum*).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ryzyko oporności po przerwaniu leczenia

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

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

Długotrwałe właściwości wstrzyknięcia ryłpiwiryny

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

Czynniki wyjściowe związane z niepowodzeniem wirusologicznym

Przed rozpoczęciem stosowania schematu należy wziąć pod uwagę, że analizy wielozmienne wskazują, że kombinacja co najmniej 2 z następujących czynników wyjściowych może wiązać się ze zwiększonym ryzykiem niepowodzenia wirusologicznego: wcześniejsze mutacje związane z opornością na ryłpiwirynę, podtyp HIV-1 A6/A1 lub BMI ≥ 30 kg/m². Dostępne dane sugerują, że niepowodzenie wirusologiczne występuje częściej, gdy ci pacjenci są leczeni zgodnie ze schematem dawkowania co 2 miesiące w porównaniu ze schematem dawkowania co miesiąc. U pacjentów z niepełną lub niepewną historią leczenia, bez analizy oporności przed leczeniem, należy zachować ostrożność w przypadku BMI ≥ 30 kg/m² lub HIV 1 podtypu A6/A1 (patrz punkt 5.1).

Reakcje po wstrzyknięciu

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

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

Zdarzenia sercowo-naczyniowe

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

Współistnienie zakażenia HBV/HCV

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

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

Interakcje z innymi produktami leczniczymi

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

Ciąża

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

Zespół reaktywacji immunologicznej

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

Zakażenia oportunistyczne

Pacjentów należy poinformować, że produkt leczniczy REKAMBYS lub jakakolwiek inna terapia przeciwretrowirusowa nie leczy zakażenia HIV i że mogą się u nich nadal rozwijać zakażenia

oportunistyczne i inne powikłania zakażenia HIV. Dlatego pacjenci powinni pozostawać pod ścisłą obserwacją kliniczną lekarzy doświadczonych w leczeniu chorób powiązanych z HIV.

Substancje pomocnicze

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

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne formy interakcji

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

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

Produkty lecznicze wpływające na ekspozycję na ryłpiwirynę

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

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

Produkty lecznicze, na które wpływa zastosowanie ryłpiwiryny

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

Ryłpiwiryna hamuje *in vitro* glikoproteinę-P (IC₅₀ wynosi 9,2 µM). W badaniu klinicznym doustnie podawana ryłpiwiryna (25 mg raz na dobę) nie wpływała znacząco na farmakokinetykę digoksyny.

Ryłpiwiryna w warunkach *in vitro* jest inhibitorem transportera MATE-2K z IC₅₀ <2,7 nM. Znaczenie kliniczne tej obserwacji obecnie nie jest znane.

Tabela interakcji

Wybrane potwierdzone i teoretyczne interakcje między ryłpiwiryną i podawanymi jednocześnie produktami leczniczymi przedstawione w Tabeli 6 opierają się na badaniach przeprowadzonych z doustną ryłpiwiryną lub są możliwymi do wystąpienia interakcjami (zwiększenie przedstawia symbol “↑”, zmniejszenie “↓”, bez zmian “↔”, nie dotyczy “NA”, przedział ufności “CI”).

Tabela 6: Interakcje z innymi produktami leczniczymi i zalecane dawki

Produkty lecznicze według grup terapeutycznych	Interakcja Średnia geometryczna zmiana (%)	Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania
LEKI PRZECIWWIRUSOWE		
Kabotegrawir	kabotegrawir AUC ↔ kabotegrawir C _{min} ↔ kabotegrawir C _{max} ↔ rylpiwiryna AUC ↔ rylpiwiryna C _{min} ↓ 8% rylpiwiryna C _{max} ↔	Dostosowanie dawki nie jest wymagane.
Rybawiryna	Nie badano. Istotne klinicznie interakcje nie są spodziewane.	Dostosowanie dawki nie jest wymagane.
LEKI PRZECIWDRGAWKOWE		
Karbamazepina Oksykarbazepina Fenobarbital Fenytoina	Nie badano. Można spodziewać się znacznego zmniejszenia stężenia rylpiwiryny w osoczu. (indukcja enzymów CYP3A)	Rylpiwiryna nie może być stosowana w skojarzeniu z tymi lekami przeciwdrgawkowymi, gdyż jednoczesne podawanie może skutkować utratą działania terapeutycznego rylpiwiryny (patrz punkt 4.3).
AZOLOWE LEKI PRZECIWGRZYBICZE		
Ketokonazol * # 400 mg raz na dobę	ketokonazol AUC ↓ 24% ketokonazol C _{min} ↓ 66% ketokonazol C _{max} ↔ (indukcja CYP3A z powodu dużej dawki rylpiwiryny w badaniu) rylpiwiryna AUC ↑ 49% rylpiwiryna C _{min} ↑ 76% rylpiwiryna C _{max} ↑ 30% (hamowanie enzymów CYP3A)	Dostosowanie dawki nie jest wymagane.
Flukonazol Itrakonazol Pozakonazol Worykonazol	Nie badano. Jednoczesne stosowanie produktu REKAMBYŚ z azolowymi lekami przeciwgrzybiczymi może powodować zwiększenie stężenia rylpiwiryny w osoczu. (hamowanie enzymów CYP3A)	Dostosowanie dawki nie jest wymagane.
LEKI PRZECIWMYKOBAKTERYJNE		
Ryfabutyna *# 300 mg raz na dobę † 300 mg raz na dobę (+ 25 mg raz na dobę rylpiwiryny) 300 mg raz na dobę (+ 50 mg raz na dobę rylpiwiryny)	ryfabutyna AUC ↔ ryfabutyna C _{min} ↔ ryfabutyna C _{max} ↔ 25-O-deacetylo-ryfabutyna AUC ↔ 25-O-deacetylo-ryfabutyna C _{min} ↔ 25-O-deacetylo-ryfabutyna C _{max} ↔ rylpiwiryna AUC ↓ 42% rylpiwiryna C _{min} ↓ 48% rylpiwiryna C _{max} ↓ 31% rylpiwiryna AUC ↑ 16% * rylpiwiryna C _{min} ↔ * rylpiwiryna C _{max} ↑ 43% * * w porównaniu z 25 mg samej rylpiwiryny raz na dobę (indukcja enzymów CYP3A)	Produkt REKAMBYŚ nie może być stosowany w skojarzeniu z ryfabutyną, ponieważ nie określono szczegółowych zaleceń dotyczących dawkowania. Jednoczesne podawanie może spowodować utratę działania terapeutycznego rylpiwiryny (patrz punkt 4.3).

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

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

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

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

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

Produkty lecznicze wydłużające odstęp QT

Podawanie doustnej rylpiwiryny w zalecanej dawce 25 mg raz na dobę nie wiąże się z klinicznie istotnym wpływem na QTc. Stężenia rylpiwiryny w osoczu krwi po zastosowaniu produktu REKAMBYS w zalecanej dawce 600 mg co miesiąc lub 900 mg co 2 miesiące są porównywalne do tych osiąganych w przypadku doustnej rylpiwiryny w dawce 25 mg raz na dobę. W badaniu osób zdrowych wykazano, że większe od terapeutycznych dawki rylpiwiryny doustnej (75 mg raz na dobę i 300 mg raz na dobę) wydłużają odstęp QTc w EKG (patrz punkt 5.1). Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania produktu leczniczego o znanym ryzyku wystąpienia zaburzeń rytmu typu *Torsade de Pointes* (patrz punkt 4.4).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Wpływ produktu leczniczego REKAMBYS na ciążę u ludzi jest nieznaną.

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

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

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

Nie zaleca się stosowania produktu REKAMBYS w czasie ciąży, chyba że spodziewane korzyści przewyższają potencjalne ryzyko.

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

Karmienie piersią

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

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

Płodność

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

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Należy poinformować pacjentów, że podczas leczenia produktem leczniczym REKAMBYS może wystąpić zmęczenie, zawroty głowy i senność (patrz punkt 4.8).

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi we wszystkich badaniach z 1-miesięcznym dawkowaniem były reakcje w miejscu wstrzyknięcia (do 84%), bóle głowy (do 12%) i gorączka (10%).

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi w badaniu z dawkowaniem co 2 miesiące były reakcje w miejscu wstrzyknięcia (76%), bóle głowy (7%) i gorączka (7%).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

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

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

Tabela 7: Tabelaaryczne zestawienie działań niepożądanych¹

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

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

² Dodatkowe działania niepożądane stwierdzone w innych badaniach z doustną ryłpiwiryną.

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

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

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

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

Opis wybranych działań niepożądanych

Reakcje w miejscu wstrzyknięcia (Local Injection Site Reactions - ISR)

Do 1% badanych przerwało leczenie wstrzyknięciami ryłpiwiryny i kabotegrawiru z powodu ISR.

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

Zwiększenie masy ciała

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

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

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

Zmiany w badaniach laboratoryjnych

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

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

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

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

PL-02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

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

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

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

Mechanizm działania

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

Działanie przeciwwirusowe *in vitro*

Ryłpiwiryna wykazuje działanie przeciwwirusowe na laboratoryjne szczepy HIV-1 dzikiego typu w liniach komórkowych limfocytów T w przebiegu ostrego zakażenia, z medianą wartości średniego stężenia skutecznego EC₅₀ dla HIV-1/IIIB, wynoszącą 0,73 nM (0,27 ng/ml). Chociaż ryłpiwiryna wykazuje *in vitro* ograniczone działanie na wirusy HIV-2, z wartościami EC₅₀ w zakresie od 2510 do 10 830 nM (920 do 3970 ng/ml), to nie zaleca się leczenia zakażeń HIV-2 ryłpiwiryną ze względu na brak danych klinicznych.

Ryłpiwiryna także wykazuje działanie przeciwwirusowe na dużą grupę wyodrębnionych szczepów HIV-1 grupy M (podtypy A, B, C, D, F, G, H), z wartościami EC₅₀ w zakresie od 0,07 do 1,01 nM (0,03 do 0,37 ng/ml) oraz na szczepy grupy O, z wartościami EC₅₀ w zakresie od 2,88 do 8,45 nM (1,06 do 3,10 ng/ml).

Oporność

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

W hodowlach komórkowych

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

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

Pacjenci z supresją wirusologiczną

Liczba osób, które spełniły kryteria potwierdzonego niepowodzenia wirusologicznego (CVF), była niewielka w połączonych badaniach fazy 3. ATLAS i FLAIR. Było 7 CVF na ryłpiwiryne i kabotegrawir (7/591, 1,2%) oraz 7 CVF na aktualnym schemacie przeciwwirusowym (7/591, 1,2%) do 48. tygodnia. W grupie ryłpiwiryny i kabotegrawiru w analizie zbiorczej, u 5/591 (0,8%) osób stwierdzono rozwój oporności: 5/591 (0,8%) i 4/591 (0,7%) z mutacjami związanymi z opornością na ryłpiwiryne (K101E [n=1], E138A/E/K/T [n=1], E138A [n=1] lub E138K [n=2]) i (lub) kabotegrawir (G140R [n=1], Q148R [n=2] lub N155H [n=1]), odpowiednio.

4 CVF-y na kabotegrawir i ryłpiwiryne w FLAIR miały HIV 1 podtyp A1 (n=3) lub AG (n=1). Jeden CVF w FLAIR nigdy nie otrzymał wstrzyknięcia. 3 CVF-y na kabotegrawir i ryłpiwiryne w ATLAS miały HIV-1 podtyp A, A1 lub AG. W 2 z tych 3 CVF-ów, mutacje związane z opornością na ryłpiwiryne obserwowane przy niepowodzeniu, były również obserwowane na początku badania w PBMC HIV-1 DNA.

W badaniu ATLAS-2M, 10 osób spełniło kryteria CVF w 48 tygodniu: 8/522 (1,5%) w ramieniu Q8W i 2/523 (0,4%) w ramieniu Q4W. W grupie Q8W 5/522 (1,0%) osób wykazywało rozwój oporności: 4/522 (0,8%) i 5/522 (1,0%) z mutacjami związanymi z opornością, odpowiednio, na ryłpiwiryne (E138A [n=1], E138K [n=1], K101E [n=2] lub Y188L [n=1]) i (lub) kabotegrawir (Q148R [n=3] lub N155H [n=4]). W grupie Q4W, 2/523 (0,4%) osób wykazywało rozwój oporności: 1/523 (0,2%) i 2/523 (0,4%) miało mutacje związane z opornością, odpowiednio, na ryłpiwiryne (K101E [n=1], M230L [n=1]) i (lub) kabotegrawir (E138K [n=1], Q148R [n=1] lub N155H [n=1]). Na początku badania w ramieniu Q8W, u 5 badanych stwierdzono mutacje związane z opornością na ryłpiwiryne, a u 1 z nich stwierdzono mutację związaną z opornością na kabotegrawir. U żadnego z badanych w ramieniu Q4W nie stwierdzono mutacji związanej z opornością na ryłpiwiryne lub kabotegrawir. 10 CVF-ów na kabotegrawir i ryłpiwiryne w ATLAS-2M miało podtyp HIV-1 A (n=1), A1 (n=2), B (n=4), C (n=2) lub złożony (n=1).

Oporność krzyżowa

Wirusy z ukierunkowaną mutacją związaną z opornością na NNRTI

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

Rekombinowane wyodrębnione szczepy kliniczne

Wrażliwość na ryłpiwiryne (krotność zmiany \leq biologiczna wartość odcięcia) utrzymywała się u 62% z 4786 rekombinowanych wyodrębnionych szczepów klinicznych HIV-1 opornych na efawirenz i (lub) newirapinę.

Pacjenci z supresją wirusologiczną

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

Wpływ na elektrokardiogram

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

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

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

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Dawkowanie co 1 miesiąc

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

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

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

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

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

Zbiorcza analiza badań fazy 3.

Na początku badania w zbiorczej analizie, w ramieniu ryłpiwiryna i kabotegrawir mediana wieku badanych wynosiła 38 lat, 27% stanowiły kobiety, 27% osób nie było rasy białej, 1% liczyło ≥ 65 lat, a 7% miało mniej niż 350 komórek CD4+ na mm³; cechy te były podobne między ramionami terapeutycznymi.

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

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

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

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

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

* Dostosowane do współczynników stratyfikacji wyjściowej.

[†] Obejmuje osoby, które zakończyły badanie z powodu braku skuteczności, bez supresji.

N = liczba badanych w każdej grupie leczenia, CI = przedział ufności, CAR = aktualny schemat przeciwretrowirusowy, RPV = ryłpiwiryna, CAB = kabotegrawir.

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

Parametry wyjściowe	Dane zbiorcze z badań FLAIR i ATLAS	
	RPV+CAB N = 591 n/N (%)	CAR N = 591 n/N (%)
Początkowa liczba komórek CD4+ / mm³		
<350	0/42	2/54 (3,7)
≥ 350 do <500	5/120 (4,2)	0/117
≥ 500	6/429 (1,4)	8/420 (1,9)

Płeć	Mężczyźni	6/429 (1,4)	9/423 (2,1)
	Kobiety	5/162 (3,1)	1/168 (0,6)
Rasa	Biała	9/430 (2,1)	7/408 (1,7)
	Czarna/afroamerykańska	2/109 (1,8)	3/133 (2,3)
	Azjatycka/inne	0/52	0/48
BMI	<30 kg/m ²	6/491 (1,2)	8/488 (1,6)
	≥30 kg/m ²	5/100 (5,0)	2/103 (1,9)
Wiek (lata)	<50	9/492 (1,8)	8/466 (1,7)
	≥50	2/99 (2,0)	2/125 (1,6)
Wyjściowa terapia przeciwretrowirusowa podczas randomizacji	PI	1/51 (2,0)	0/54
	INI	6/385 (1,6)	9/382 (2,4)
	NNRTI	4/155 (2,6)	1/155 (0,6)

BMI = wskaźnik masy ciała, PI = inhibitor proteazy, INI = inhibitor integrazy, NNRTI = nie-nukleozydowy inhibitor odwrotnej transkryptazy, RPV = rylpiwiryna, CAB = kabotegawir, CAR = aktualny schemat przeciwretrowirusowy.

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

Dane z tygodnia 96. badania FLAIR

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

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

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

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

Dawkowanie co 2 miesiące

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

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

W badaniu ATLAS-2M, 1045 osób z zakażeniem wirusem HIV-1, wcześniej stosujących ART, z supresją wirusologiczną przydzielono losowo (1:1) do grup otrzymujących rylpiwirynę plus kabotegawir, podawanych co 2 miesiące lub co miesiąc. Osoby, które na początku nie otrzymywały kabotegawiru + rylpiwiryny rozpoczęły terapię od doustnego leczenia złożonego z 1 tabletki

rylpiwiryny (25 mg) i 1 tabletki kabotegrawiru (30 mg) raz na dobę przez co najmniej 4 tygodnie. Osoby losowo przydzielone by otrzymywać wstrzyknięcia rylpiwiryny co miesiąc (miesiąc 1.: 900 mg, od miesiąca 2.: 600 mg,) i wstrzyknięcia kabotegrawiru (miesiąc 1.: 600 mg, od miesiąca 2.: 400 mg) otrzymywały leczenie przez dodatkowe 44 tygodnie. Osoby losowo przydzielone by otrzymywać wstrzyknięcia rylpiwiryny co 2 miesiące (wstrzyknięcia 900 mg w miesiącach 1., 2., 4. i następnie co 2 miesiące) i wstrzyknięcia kabotegrawiru (wstrzyknięcia 600 mg w miesiącach 1., 2., 4. i następnie co 2 miesiące) otrzymywały leczenie przez dodatkowe 44 tygodnie. Przed randomizacją 63%, 13% i 24% badanych otrzymywało rylpiwirynę i kabotegrawir przez 0 tygodni, odpowiednio, od 1 do 24 tygodni i > 24 tygodni.

Na początku badania, mediana wieku badanych wynosiła 42 lata, 27% stanowiły kobiety, 27% osób nie było rasy białej, 4% liczyło ≥ 65 lat, a 6% miało mniej niż 350 komórek CD4+ na mm³; cechy te były podobne między ramionami terapeutycznymi.

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

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

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

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

* Dostosowane do współczynników stratyfikacji wyjściowej.

[†] Obejmuje osoby, które zakończyły badanie z powodu braku skuteczności, bez supresji.

N = liczba badanych w każdej grupie leczenia, CI = przedział ufności, CAR = aktualny schemat przeciwretrowirusowy

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

Parametry wyjściowe		Liczba osób z RNA HIV-1 ≥ 50 c/ml/ wszyscy badani (%)	
		Dawkowanie co 2 miesiące (Q8W)	Dawkowanie co 1 miesiąc (Q4W)
Początkowa liczba komórek CD4+ / mm³	<350	1/ 35 (2,9)	1/27 (3,7)
	350 do <500	1/ 96 (1,0)	0/89
	≥ 500	7/391 (1,8)	4/407 (1,0)

Płeć	Mężczyźni	4/385 (1,0)	5/380 (1,3)
	Kobiety	5/137 (3,5)	0/143
Rasa BMI	Biała	5/370 (1,4)	5/393 (1,3)
	Nie-biała	4/152 (2,6)	0/130
	Czarna/afroamerykańska	4/101 (4,0)	0/90
	Nie- czarna/afroamerykańska	5/421 (1,2)	5/421 (1,2)
BMI	<30 kg/m ²	3/409 (0,7)	3/425 (0,7)
	≥30 kg/m ²	6/113 (5,3)	2/98 (2,0)
Wiek (lata)	<35	4/137 (2,9)	1/145 (0,7)
	35 do <50	3/242 (1,2)	2/239 (0,8)
	≥50	2/143 (1,4)	2/139 (1,4)
Wcześniejsza ekspozycja CAB/RPV	Brak	5/327 (1,5)	5/327 (1,5)
	1-24 tygodni	3/69 (4,3)	0/68
	>24 tygodni	1/126 (0,8)	0/128

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

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

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

Wyniki skuteczności w tygodniu 152. są zgodne z wynikami pierwszorzędnego punktu końcowego w tygodniu 48. i w tygodniu 96. Ryłpiwiryna razem z kabotegrawirem we wstrzyknięciach, podawana co 2 miesiące, jest nie mniej skuteczna niż ryłpiwiryna i kabotegrawir podawane co miesiąc. W analizie ITT odsetek uczestników, u których miano RNA HIV-1 w osoczu wynosiło ≥50 c/ml w tygodniu 152. w przypadku ryłpiwiryny i kabotegrawiru podawanymi co 2 miesiące (n=522) oraz ryłpiwiryny i kabotegrawiru podawanymi co miesiąc (n=523) wynosił, odpowiednio, 2,7% i 1,0% (skorygowana różnica pomiędzy leczeniem ryłpiwiryną i kabotegrawirem podawanymi co 2 miesiące, a podawanymi co miesiąc [1,7; 95% CI: 0,1, 3,3]). W analizie ITT odsetek uczestników, u których miano RNA HIV-1 w osoczu wynosiło <50 c/ml w tygodniu 152. w przypadku ryłpiwiryny i kabotegrawiru podawanymi co 2 miesiące oraz ryłpiwiryny i kabotegrawiru podawanymi co miesiąc wynosił, odpowiednio, 87% i 86% (skorygowana różnica pomiędzy leczeniem ryłpiwiryną i kabotegrawirem podawanymi co 2 miesiące, a podawanymi co miesiąc [1,5; 95% CI: -2,6, 5,6]).

Analizy Post-hoc

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

W analizie BFA wykazano, że mutacje związane z opornością na ryłpiwiryne (współczynnik częstości występowania IRR=21,65, $p<0,0001$), podtyp HIV-1 A6/A1 (IRR=12,87, $p<0,0001$) i indeks masy ciała IRR=1,09 na 1 jednostkę wzrostu, $p=0,04$; IRR=3,97 dla ≥ 30 kg/m², $p=0,01$) były związane z występowaniem CVF. Inne zmienne w tym dawkowanie Q4W lub Q8W, płeć żeńska lub mutacje CAB/INSTI związane z opornością, nie miały istotnego związku z CVF. Kombinacja co najmniej 2 z poniższych kluczowych czynników wyjściowych wiązała się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia CVF: mutacje związane z opornością na ryłpiwiryne, podtyp HIV-1 A6/A1 lub BMI ≥ 30 kg/m² (tabela 12).

Tabela 12 Wyniki wirusologiczne wg obecności kluczowych czynników wyjściowych: mutacji związanych z opornością na ryłpiwiryne, podtypu HIV-1 A6/A1¹ i BMI ≥ 30 kg/m²

Czynniki wyjściowe (liczba)	Powodzenie wirusologiczne ²	Potwierdzone niepowodzenie wirusologiczne (%) ³
0	844/970 (87,0)	4/970 (0,4)
1	343/404 (84,9)	8/404 (2,0) ⁴
≥ 2	44/57 (77,2)	11/57 (19,3) ⁵
RAZEM (95% Przedział ufności)	1231/1431 (86/0) (84,1%; 87,8%)	23/1431 (1,6) ⁶ (1,0%; 2,4%)

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

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

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

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

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

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

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

Pomostowanie doustne z innymi ART (antiretroviral therapy = terapia przeciwretrowirusowa)

Do retrospektywnej analizy połączonych danych z 3 badań klinicznych (FLAIR, ATLAS-2M i LATTE-2/badanie 200056) włączono 29 uczestników, którzy otrzymywali doustne pomostowanie przez medianę czasu trwania 59 dni (25. i 75. percentyl 53-135) z ART inną niż ryłpiwiryne razem z kabotegrawirem (alternatywne doustne pomostowanie) podczas leczenia produktem REKAMBYS i kabotegrawirem długo działającym (LA) we wstrzyknięciach domięśniowych (im.). Mediana wieku uczestników wynosiła 32 lata, 14% stanowiły kobiety, 31% było rasy innej niż biała, 97% otrzymywało schemat oparty na inhibitorze integrazy (INI) w ramach alternatywnego doustnego pomostowania, 41% otrzymywało NNRTI w ramach alternatywnego doustnego pomostowania (w tym ryłpiwiryne w 11/12 przypadków), a 62% otrzymywało NRTI. Trzech uczestników wycofało się w trakcie doustnego pomostowania lub krótko po nim z powodów niezwiązanych z bezpieczeństwem. Większość ($\geq 96\%$) uczestników utrzymała supresję wirusologiczną (miano RNA HIV-1 w osoczu <50 c/ml). Podczas pomostowania z alternatywnym pomostowaniem doustnym oraz w okresie po alternatywnym pomostowaniu doustnym (do 2 wstrzyknięć produktu REKAMBYS z kabotegrawirem po pomostowaniu doustnym) nie zaobserwowano przypadków CVF (potwierdzone miano RNA HIV-1 ≥ 200 c/ml).

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków (EMA) odroczyła obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego REKAMBYS w jednej lub kilku podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu zakażenia ludzkim wirusem niedoboru odporności HIV-1.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Właściwości farmakokinetyczne produktu leczniczego REKAMBYS oceniono u zdrowych dorosłych osób z zakażeniem HIV-1.

Tabela 13 Parametry farmakokinetyczne populacji po doustnym podawaniu ryłpiwiryny raz na dobę oraz po rozpoczęciu i kontynuowaniu domięśniowych wstrzyknięć produktu REKAMBYS co miesiąc lub co dwa miesiące

Faza dawkowania	Schemat dawkowania	Średnia geometryczna (5.; 95. percentyl)		
		AUC _(0-tau) ^b (ng•h/ml)	C _{max} (ng/ml)	C _{tau} ^b (ng/ml)
Faza wprowadzająca doustna ^c	25 mg raz na dobę	2083 (1125; 3748)	116 (48,6; 244)	79,4 (31,8; 177)
Pierwsze wstrzyknięcie ^{a,d}	900 mg IM początkowa dawka	44 842 (21 712; 87 575)	144 (93,9; 221)	41,9 (21,7; 78,9)
Wstrzyknięcia co miesiąc ^{a,e}	600 mg IM co miesiąc	68 324 (39 042; 118 111)	121 (68,1; 210)	85,8 (49,6; 147)
Wstrzyknięcia co 2 miesiące ^{a,e}	900 mg IM co 2 miesiące	132 450 (76 638; 221 783)	138 (80,6; 228)	68,9 (38,0; 119)

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

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

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

^d Przy podawaniu z doustnym leczeniem wprowadzającym C_{max} pierwszego wstrzyknięcia odzwierciedla przede wszystkim dawkę doustną, ponieważ pierwsze wstrzyknięcie zostało podane w tym samym dniu co ostatnia dawka doustna. Po podaniu bez fazy wprowadzającej doustnej (bezpośrednie rozpoczęcie od wstrzyknięcia, n=110), obserwowana średnia geometryczna (5., 95. percentyl) C_{max} ryłpiwiryny (1 tydzień po wstrzyknięciu początkowym) wynosiła 68,0 ng/ml (27,5; 220), a C_{tau} - 48,9 ng/ml (17,7; 138).

^e Dane z 48. tygodnia.

Wchłanianie

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

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

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

Dystrybucja

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

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

Metabolizm

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

Wydalenie

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

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

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

Szczególne grupy pacjentów

Płeć

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

Rasa

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

BMI

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

Pacjenci w podeszłym wieku

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

Zaburzenia czynności nerek

Nie badano właściwości farmakokinetycznych rylpiwiryny u pacjentów z niewydolnością nerek. Wydalenie rylpiwiryny przez nerki jest nieistotne. Nie ma konieczności modyfikacji dawkowania u pacjentów z lekkimi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek. U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek lub schyłkową niewydolnością nerek należy stosować REKAMBYS z ostrożnością, gdyż stężenia w osoczu mogą zwiększyć się z powodu wtórnych do dysfunkcji nerek zmian wchłaniania, dystrybucji i (lub) metabolizmu leku. U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami

czynności nerek lub schyłkową niewydolnością nerek produkt leczniczy REKAMBYS można stosować w skojarzeniu z silnym inhibitorem CYP3A tylko wtedy, gdy korzyści przeważają nad ryzykiem. Ze względu na to, że ryłpiwiryna w znacznym stopniu wiąże się z białkami osocza, nie jest prawdopodobne, aby zastosowanie hemodializy lub dializy otrzewnowej mogło w sposób istotny wpłynąć na usunięcie jej z organizmu (patrz punkt 4.2).

Zaburzenia czynności wątroby

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

Współistniejące wirusowe zapalenie wątroby typu B lub C

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

Dzieci i młodzież

Nie określono właściwości farmakokinetycznych ryłpiwiryny u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat dla produktu REKAMBYS.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Wszystkie badania przeprowadzono z zastosowaniem doustnie podawanej ryłpiwiryny z wyjątkiem badań miejscowej tolerancji produktu REKAMBYS we wstrzyknięciach.

Toksyczność po podaniu wielokrotnym (przewlekła)

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

Badania szkodliwego wpływu na reprodukcję

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

Działanie rakotwórcze i mutagenne

Badania nad działaniem rakotwórczym ryłpiwiryny przeprowadzono podając lek myszom i szczurom przez okres do 104 tygodni drogą doustną, przez zgłębnik. Dla najmniejszych ocenianych dawek w badaniach działania rakotwórczego, całkowity wpływ ryłpiwiryny na organizm (określony na podstawie pola powierzchni pod krzywą AUC) był ≥ 17 -krotnie (myszy) i ≥ 2 -krotnie (szczury) większy niż całkowity wpływ stwierdzany u ludzi po zastosowaniu zalecanej dawki 25 mg raz na dobę

u pacjentów z zakażeniem HIV-1 lub dawki 600 mg lub 900 mg ryłpiwiryny we wstrzyknięciu domięśniowym zawiesiny o przedłużonym uwalnianiu. U szczurów nie stwierdzono występowania związanych z lekiem nowotworów. U myszy zaobserwowano nowotwory wątrobowokomórkowe u samców i samic. Zaobserwowane nowotwory wątrobowokomórkowe u myszy mogą być charakterystyczne dla gryzoni.

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

Miejscowa tolerancja produktu REKAMBYS

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

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

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

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

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

6.3 Okres ważności

3 lata

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

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

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

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

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

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Fiolka ze szkła typu I.

Opakowanie 600 mg

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

Opakowanie 900 mg

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

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

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

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

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

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

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

07.06.2023

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