ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

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

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

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

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Fiolka 2 ml

Każda fiolka zawiera 600 mg rylpiwiryny

Fiolka 3 ml

Każda fiolka zawiera 900 mg rylpiwiryny

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

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

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

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

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

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

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

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

Dawkowane

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

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

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

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

Tabela 1 Schemat doustnego leczenia wprowadzającego

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

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

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

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

Tabela 2 Zalecany schemat wstrzyknięć domięśniowych co miesiąc

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

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

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

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

Tabela 3 Zalecany schemat wstrzyknięć domięśniowych co 2 miesiące

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Grupy szczególne

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

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

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

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

Sposób podawania

Wyłącznie do wstrzyknięć domięśniowych.

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

Przed podaniem fiolkę produktu REKAMBYS należy doprowadzić do temperatury pokojowej.

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

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

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

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

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

4.3 Przeciwwskazania

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

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

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ryzyko oporności po przerwaniu leczenia

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

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

Długotrwałe właściwości wstrzyknięcia rylpiwiryny

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

Czynniki wyjściowe związane z niepowodzeniem wirusologicznym

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

Reakcje po wstrzyknięciu

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

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

Zdarzenia sercowo-naczyniowe

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

Współistnienie zakażenia HBV/HCV

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

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

Interakcje z innymi produktami leczniczymi

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

Ciąża

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

Zespół reaktywacji immunologicznej

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

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

Zakażenia oportunistyczne

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

Substancje pomocnicze

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

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne formy interakcji

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

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

Produkty lecznicze wpływające na ekspozycję na rylpiwirynę

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

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

Produkty lecznicze, na które wpływa zastosowanie rylpiwiryny

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

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

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

Tabela interakcji

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

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

Tabela 6: Interakcje z innymi produktami leczniczymi i zalecane dawki

Produkty lecznicze według grup terapeutycznych	**Interakcja Średnia geometryczna zmiana (%)**	**Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania**
LEKI PRZECIWWIRUSOWE		
Kabotegrawir	kabotegrawir AUC ↔ 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 REKAMBYS 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 †	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 nie może być stosowana w skojarzeniu z ryfabutyną, ponieważ nie określono szczegółowych zaleceń dotyczących dawkowania. Jednoczesne podawanie może spowodować utratę działania terapeutycznego rylpiwiryny (patrz punkt 4.3).
300 mg raz na dobę (+ 25 mg raz na dobę rylpiwiryny)	rylpiwiryna AUC↓ 42% rylpiwiryna C_{min} ↓ 48% rylpiwiryna C_{max} ↓ 31%	

300 mg raz na dobę (+ 50 mg raz na dobę rylpiwiryny)	rylpiwiryna AUC ↑ 16% * rylpiwiryna C_{min} ↔ * rylpiwiryna C_{max} ↑ 43% * * w porównaniu z 25 mg samej rylpiwiryny raz na dobę (indukcja enzymów CYP3A)	
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 *(Hypericum perforatum)*	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)		
Syldenafil * # Pojedyncza dawka 50 mg	syldenafil AUC ↔ syldenafil C_{min} NA syldenafil 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 rylpiwiryny w zalecanej dawce 600 mg co miesiąc lub 900 mg co 2 miesiące są porównywalne do tych osiąganych w przypadku doustnej rylpiwiryny w dawce 25 mg raz na dobę. W badaniu osób zdrowych wykazano, że większe od terapeutycznych dawki rylpiwiryny doustnej (75 mg raz na dobę i 300 mg raz na dobę) wydłużają odstęp QTc w EKG (patrz punkt 5.1). Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego

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

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Wpływ rylpiwiryny na ciążę u ludzi jest nieznany.

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

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

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

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

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

Karmienie piersią

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

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

Płodność

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

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

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

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

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

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

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

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

Tabela 7: Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych[1]

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

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

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

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

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

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

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

Opis wybranych działań niepożądanych

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

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

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

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

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

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

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

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

Dzieci i młodzież

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

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem
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 rylpiwiryny jest obecnie ograniczone. W razie przedawkowania należy zastosować ogólne leczenie podtrzymujące czynności życiowe i w razie potrzeby klinicznej, monitorowanie objawów czynności życiowych i EKG (odstęp QT). Ze względu na to, że rylpiwiryna w znacznym stopniu wiąże się z białkami osocza, nie jest prawdopodobne, aby zastosowanie dializoterapii mogło w sposób istotny wpłynąć na usunięcie substancji czynnej z organizmu.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

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

Mechanizm działania

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

Działanie przeciwwirusowe *in vitro*

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

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

Oporność

Biorąc pod uwagę wszystkie dostępne dane *in vitro* i *in vivo* wygenerowane przy podawaniu doustnym rylpiwiryny u uprzednio nieleczonych pacjentów, na aktywność rylpiwiryny mogą wpływać następujące mutacje związane z opornością, jeśli występują one na początku: K101E, K101P, E138A,

E138G, E138K, E138R, E138Q, V179L, Y181C, Y181I, Y181V, Y188L, H221Y, F227C, M230I, M230L oraz połączenie L100I i K103N.

W hodowlach komórkowych
W warunkach hodowli komórkowych dokonano selekcji szczepów opornych na rylpiwirynę, począwszy od dzikich typów wirusów HIV-1 różnego pochodzenia i różnych podtypów, aż po wirusy HIV-1 oporne na NNRTI. Najczęściej stwierdzanymi mutacjami związanymi z opornością, które się ujawniały, były: L100I, K101E, V108I, E138K, V179F, Y181C, H221Y, F227C i M230I.

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

<u>Oporność krzyżowa</u>

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

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

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

Wpływ na elektrokardiogram

Nie stwierdzono wpływu doustnie podawanej rylpiwiryny w zalecanej dawce 25 mg raz na dobę na odstęp QTcF w randomizowanym, skrzyżowanym badaniu z podawaniem placebo i aktywnej kontroli (moksyfloksacyna 400 mg raz na dobę) u 60 zdrowych dorosłych osób, u których wykonano 13 pomiarów w ciągu doby w stanie stacjonarnym. Stężenia rylpiwiryny w osoczu po wstrzyknięciu produktu leczniczego REKAMBYS są porównywalne ze stężeniami rylpiwiryny podawanej doustnie w dawce 25 mg raz na dobę. Stosowanie produktu leczniczego REKAMBYS w zalecanej dawce 600 mg co miesiąc lub 900 mg co 2 miesiące nie wiązało się z klinicznie istotnym wpływem na odstęp QTc.

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

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Dorośli

Dawkowanie co 1 miesiąc

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

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

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

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

W badaniu ATLAS 616 osób z zakażeniem wirusem HIV-1, wcześniej stosujących ART, z supresją wirusologiczną (przez co najmniej 6 miesięcy) (HIV-1 RNA <50 kopii na ml), przydzielono losowo (1:1) do grupy otrzymującej rylpiwirynę i kabotegrawir, albo pozostały one w CAR. Osoby przydzielone losowo do otrzymywania schematu rylpiwiryna i kabotegrawir, rozpoczęły terapię od doustnego wprowadzenia kabotegrawiru (30 mg) w tabletkach i rylpiwiryny (25 mg) w tabletkach raz

na dobę przez co najmniej 4 tygodnie, a następnie stosowały wstrzyknięcia kabotegrawiru (miesiąc 1: 600 mg, od miesiąca 2: 400 mg) i wstrzyknięcia rylpiwiryny (miesiąc 1: 900 mg, od miesiąca 2: 600 mg), co miesiąc, przez dodatkowe 44 tygodnie. W badaniu ATLAS 50%, 17% i 33% badanych otrzymywało, odpowiednio, NNRTI, PI lub INI, jako podstawową trzecią grupę leków przed randomizacją, i było podobnie w obu ramionach leczenia.

Zbiorcza analiza badań fazy 3.

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

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

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

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

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

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

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

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

Parametry wyjściowe		Dane zbiorcze z badań FLAIR i ATLAS	
		RPV+CAB N = 591 n/N (%)	**CAR N = 591 n/N (%)**
Początkowa liczba komórek CD4+ / mm^3	<350	0/42	2/54 (3,7)
	≥350 do <500	5/120 (4,2)	0/117
	≥500	6/429 (1,4)	8/420 (1,9)
Płeć	Mężczyźni	6/429 (1,4)	9/423 (2,1)
	Kobiety	5/162 (3,1)	1/168 (0,6)
Rasa	Biała	9/430 (2,1)	7/408 (1,7)
	Czarna/afroamerykańska	2/109 (1,8)	3/133 (2,3)
	Azjatycka/inne	0/52	0/48
BMI	<30 kg/m^2	6/491 (1,2)	8/488 (1,6)
	≥30 kg/m^2	5/100 (5,0)	2/103 (1,9)
Wiek (lata)	<50	9/492 (1,8)	8/466 (1,7)
	≥50	2/99 (2,0)	2/125 (1,6)
Wyjściowa terapia przeciwretrowirusowa podczas randomizacji	PI	1/51 (2,0)	0/54
	INI	6/385 (1,6)	9/382 (2,4)
	NNRTI	4/155 (2,6)	1/155 (0,6)

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

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

Dane z tygodnia 96. badania FLAIR

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

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

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

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

Dawkowanie co 2 miesiące

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Parametry wyjściowe		**Liczba osób z RNA HIV-1 ≥50 kopii/ml/ wszyscy badani (%)**	
		Dawkowanie co 2 miesiące (Q8W)	**Dawkowanie co 1 miesiąc (Q4W)**
Początkowa liczba komórek CD4+ / mm^3	<350	1/ 35 (2,9)	1/27 (3,7)
	350 do <500	1/ 96 (1,0)	0/89
	≥500	7/391 (1,8)	4/407 (1,0)
Płeć	Mężczyźni	4/385 (1,0)	5/380 (1,3)
	Kobiety	5/137 (3,5)	0/143
Rasa	Biała	5/370 (1,4)	5/393 (1,3)
BMI	Nie-biała	4/152 (2,6)	0/130
	Czarna/afroamerykańska	4/101 (4,0)	0/ 90
	Nie-czarna/afroamerykańska	5/421 (1,2)	5/421 (1,2)
BMI	<30 kg/m^2	3/409 (0,7)	3/425 (0,7)
	≥30 kg/m^2	6/113 (5,3)	2/98 (2,0)
Wiek (lata)	<35	4/137 (2,9)	1/145 (0,7)
	35 do <50	3/242 (1,2)	2/239 (0,8)
	≥50	2/143 (1,4)	2/139 (1,4)
Wcześniejsza ekspozycja CAB/RPV	Brak	5/327 (1,5)	5/327 (1,5)
	1-24 tygodni	3/69 (4,3)	0/68
	>24 tygodni	1/126 (0,8)	0/128

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

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

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

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

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

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

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

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

Czynniki wyjściowe (liczba)	Powodzenie wirusologiczne[2]	Potwierdzone niepowodzenie wirusologiczne (%)[3]
0	844/970 (87,0)	4/970 (0,4)
1	343/404 (84,9)	8/404 (2,0)[4]
≥2	44/57 (77,2)	11/57 (19,3)[5]
RAZEM (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 rylpiwiryna razem z kabotegrawirem (alternatywne doustne pomostowanie) podczas leczenia rylpiwiryną

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

Dzieci i młodzież

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

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

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

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

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

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

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

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

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

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

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

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

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

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

[e] Dane z 48. tygodnia.

Wchłanianie

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

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

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

Dystrybucja

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

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

Metabolizm

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

Wydalanie

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

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

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

Szczególne grupy pacjentów

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

[c] Wartości parametrów OLI PK reprezentują stan stacjonarny.

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

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

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

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

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

Toksyczność po podaniu wielokrotnym (przewlekła)

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

Badania szkodliwego wpływu na reprodukcję

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

Działanie rakotwórcze i mutagenne

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

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

Miejscowa tolerancja rylpiwiryny

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

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

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

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

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

6.3 Okres ważności

3 lata

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

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

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

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

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

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Fiolka ze szkła typu I.

Opakowanie 600 mg

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

Opakowanie 900 mg

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

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

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

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

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

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

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

14.08.2025

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