

Produktresumé (SPC): *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 om hur man rapporterar biverkningar.

1 LÄKEMEDLETS NAMN

REKAMBYS 600 mg injektionsvätska, depotsuspension

REKAMBYS 900 mg injektionsvätska, depotsuspension

2 KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

2 ml injektionsflaska

Varje injektionsflaska innehåller 600 mg rilpivirin.

3 ml injektionsflaska

Varje injektionsflaska innehåller 900 mg rilpivirin.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3 LÄKEMEDELFORM

Injektionsvätska, depotsuspension

Vit till benvit suspension.

4 KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

REKAMBYS är i kombination med kabotegravirinjektion, indicerat för behandling av infektion med humant immunbristvirus typ 1 (hiv-1) hos vuxna och ungdomar (som är minst 12 år och väger minst 35 kg) med virologisk suppression (hiv-1 RNA < 50 kopior/ml) som står på en stabil antiretroviral behandling, utan aktuella eller tidigare tecken på virusresistens mot, och ingen tidigare virologisk svikt på läkemedel inom klasserna icke-nukleosider, hämmare av omvänt transkriptas (NNRTI) och integrashämmare (INI) (se avsnitt 4.2, 4.4 och 5.1).

4.2 Dosering och administreringsätt

Behandling ska förskrivas av en läkare med erfarenhet av behandling av hiv-infektion. Varje injektion ska administreras av hälso- och sjukvårdspersonal.

Innan behandling med REKAMBYS påbörjas ska hälso- och sjukvårdspersonal noggrant välja patienter som samtycker till det injektionsschema som krävs och informera patienterna om vikten av att komma på planerade doseringsbesök för att bibehålla viral suppression och minska risken för viral rebound samt potentiell utveckling av resistens förknippad med glömda doser.

Efter utsättning av REKAMBYS i kombination med kabotegravirininjektion är det viktigt att sätta in en alternativ, fullständigt suppressiv antiretroviral behandling senast en månad efter den sista injektionen av REKAMBYS vid månadsvis behandling eller två månader efter den sista injektionen av REKAMBYS vid behandling varannan månad (se avsnitt 4.4).

Se förskrivningsinformationen för kabotegravirininjektion för rekommenderad dosering.

Dosering

REKAMBYS kan sättas in med inledande oral behandling eller utan (direkt till injektion).

Hälso- och sjukvårdspersonal och patienten kan besluta att använda rilpivirintabletter som inledande oral behandling innan injektioner med REKAMBYS sätts in för att bedöma tolerans (tabell 1), eller gå direkt till behandling med REKAMBYS (se tabell 2 och 3, för doseringsrekommendationer varje respektive varannan månad).

Vuxna och ungdomar (som är minst 12 år och väger minst 35 kg)

Inledande oral behandling

Vid användning för inledande oral behandling innan REKAMBYS sätts in, ska rilpivirin orala tabletter tas tillsammans med kabotegravir orala tabletter under cirka 1 månad (minst 28 dagar) för att bedöma tolerans mot rilpivirin och kabotegravir. En rilpivirin 25 mg tablett ska tas tillsammans med måltid och en kabotegravir 30 mg tablett en gång dagligen (se tabell 1).

Tabell 1 Doseringsschema för inledande oral behandling

	Inledande oral behandling
Läkemedel	För en månad (minst 28 dagar), följt av den inledande injektionen^a
Rilpivirin	25 mg en gång dagligen tillsammans med måltid
Kabotegravir	30 mg en gång dagligen
^a se tabell 2 för doseringsschema för månadsvis injektion och tabell 3 för doseringsschema för injektion var annan månad.	

Månadsvis dosering

Inledande injektion (900 mg motsvarande 3 ml)

På den sista dagen med den aktuella antiretrovirala behandlingen eller den inledande orala behandlingen är den rekommenderade inledande injektionsdosen en intramuskulär injektion med 900 mg rilpivirin.

Fortsatt injektion (600 mg motsvarande 2 ml)

Efter den inledande injektionen är den rekommenderade fortsatta dosen en intramuskulär injektion med 600 mg rilpivirin en gång i månaden. Patienter kan ges injektioner upp till 7 dagar före eller efter datumet i det månatliga injektionsschemat.

Tabell 2 Rekommenderat doseringsschema för månadsvis intramuskulär injektion

Läkemedel	Inledande injektion	Fortsatta injektioner
	Påbörja injektion på den sista dagen av antingen aktuell ART-terapi eller inledande oral behandling (om sådan används)	En månad efter inledande injektion och därefter månadsvis
Rilpivirin	900 mg	600 mg
Kabotegravir	600 mg	400 mg

Dosering varannan månad

Inledande injektioner – med 1 månads mellanrum (900 mg motsvarande 3 ml)

På den sista dagen med den aktuella antiretrovirala behandlingen eller den inledande orala behandlingen är den rekommenderade inledande injektionsdosen en intramuskulär injektion med 900 mg rilpivirin.

En månad senare ska en andra intramuskulär injektion med 900 mg administreras. Patienter kan ges den andra injektionen med 900 mg upp till 7 dagar före eller efter det planerade doseringsdatumet.

Fortsatta injektioner – med 2 månaders mellanrum (900 mg motsvarande 3 ml)

Efter de inledande injektionerna är den rekommenderade fortsatta injektionsdosen en intramuskulär injektion med 900 mg av rilpivirin varannan månad. Patienter kan ges injektioner upp till 7 dagar före eller efter datumet i injektionsschemat för varannan månad.

Tabell 3 Rekommenderat doseringsschema för intramuskulär injektion varannan månad

Läkemedel	Inledande injektioner	Fortsatta injektioner
	Påbörja injektion på den sista dagen av antingen aktuell ART-terapi eller inledande oral behandling (om sådan används). En månad senare ska en andra inledande injektion administreras.	Två månader efter den senaste inledande injektionen och därefter varannan månad
Rilpivirin	900 mg	900 mg
Kabotegravir	600 mg	600 mg

Doseringsrekommendation vid byte från injektioner en gång i månaden till varannan månad

Patienter som byter från ett schema med fortsatta injektioner en gång i månaden till ett schema med fortsatta injektioner en gång varannan månad ska få en intramuskulär injektion av REKAMBYS med 900 mg en månad efter den sista fortsatta injektionsdosen av REKAMBYS med 600 mg och därefter 900 mg varannan månad.

Doseringsrekommendationer vid byte från injektioner varannan månad till en gång i månaden

Patienter som byter från ett schema med fortsatta injektioner en gång varannan månad till ett schema med fortsatta injektioner en gång i månaden ska få en intramuskulär injektion av REKAMBYS med 600 mg två månader efter den sista fortsatta injektionsdosen av REKAMBYS med 900 mg och därefter 600 mg en gång i månaden.

Missade doser

Patienter som missar ett injektionsbesök ska genomgå en ny klinisk bedömning för att säkerställa att det är lämpligt att återuppta behandlingen. Se tabell 4 och 5 för doseringsrekommendationer efter en missad dos.

Missad dos för månadsvis injektion (oral dosering kan ersätta upp till två på varandra följande månadsvisa injektioner)

Om en patient planerar att hoppa över ett planerat injektionsbesök med mer än 7 dagar kan daglig oral behandling (en rilpivirintablett [25 mg] och en kabotegravirtablett [30 mg]) användas för att ersätta upp till 2 på varandra följande månadsvisa injektioner. Begränsade data finns tillgängliga för oral överbyggning med annan helt suppressiv antiretroviral terapi (ART) (huvudsakligen INI-baserad), se avsnitt 5.1.

Den första dosen av den orala behandlingen ska tas 1 månad (\pm 7 dagar) efter de sista injektionsdoserna av REKAMBYS och kabotegravir. Injektioner ska återupptas på den dag den orala doseringen avslutas enligt rekommendation i tabell 4.

Om mer än två månader måste täckas, dvs. om patienten missar mer än två månadsvisa injektioner, ska en alternativ oral behandling sättas in en månad (\pm 7 dagar) efter den sista injektionen av REKAMBYS.

Tabell 4 Doseringsrekommendationer för REKAMBYS efter missade injektioner eller oral behandling för patienter som får månadsvis injektion

Tid sedan den senaste injektionen	Rekommendation
\leq 2 månader:	Fortsätt med injektionsschemat för månadsvis injektion med 600 mg så snart som möjligt.
$>$ 2 månader:	Återinsätt patienten på dosen 900 mg och fortsätt därefter med injektionsschemat för månadsvis injektion med 600 mg

Missad dos för injektion varannan månad (oral dosering som ersättning för 1 injektion varannan månad)

Om en patient planerar att hoppa över ett planerat injektionsbesök med mer än 7 dagar kan daglig oral behandling (en rilpivirintablett [25 mg] och en kabotegravirtablett [30 mg]) användas för att ersätta ett injektionsbesök för injektion varannan månad. Begränsade data finns tillgängliga för oral överbyggning med annan helt suppressiv ART (huvudsakligen INI-baserad), se avsnitt 5.1.

Den första dosen av den orala behandlingen ska tas cirka två månader (\pm 7 dagar) efter den sista injektionen av REKAMBYS och kabotegravir. Injektioner ska återupptas den dagen den orala doseringen avslutas enligt rekommendation i tabell 5.

Om mer än två månader måste täckas, dvs. om patienten missar mer än ett injektionsbesök för injektion varannan månad, ska en alternativ oral behandling sättas in två månader (\pm 7 dagar) efter den sista injektionen av REKAMBYS.

Tabell 5 Doseringsrekommendationer för REKAMBYS efter missade injektioner eller oral behandling för patienter som får injektioner varannan månad

Missade injektionsbesök	Tid sedan den senaste injektionen	Rekommendation (alla injektioner är 3 ml)
Injektion 2	\leq 2 månader	Fortsätt med injektionen med 900 mg så snart som möjligt och fortsätt med injektionsschemat för injektion varannan månad.
	$>$ 2 månader	Återinsätt patienten på 900 mg dosen, följt av en andra inledande injektion med 900 mg en månad

		senare. Följ därefter injektionsschemat för injektion var annan månad.
Injektion 3 eller senare	≤ 3 månader	Fortsätt med injektionen med 900 mg så snart som möjligt och fortsätt med injektionsschemat för injektion varannan månad.
	> 3 månader	Återinsätt patienten på 900 mg dos en, följt av en andra inledande injektion med 900 mg en månad senare. Följ därefter injektionsschemat för injektion var annan månad.

Särskilda populationer

Äldre

Det finns begränsad information om användningen av REKAMBYS hos patienter i åldern > 65 år. Ingen dosjustering av REKAMBYS krävs för äldre patienter (se avsnitt 5.1 och 5.2).

Nedsatt njurfunktion

Ingen dosjustering krävs för patienter med lätt eller måttligt nedsatt njurfunktion. Hos patienter med gravt nedsatt njurfunktion eller terminal njursjukdom ska kombinationen REKAMBYS och en stark CYP3A-hämmare bara användas om nyttan överväger risken. Patienter med beräknad kreatininclearance < 50 ml/min/1,73 m² inkluderades inte i fas 3-studierna. Inga data finns tillgängliga för patienter som får dialys, men skillnader i farmakokinetik förväntas inte hos denna population (se avsnitt 5.2).

Nedsatt leverfunktion

Ingen dosjustering krävs för patienter med lätt eller måttligt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh-klass A eller B), men försiktighet rekommenderas hos patienter med måttligt nedsatt leverfunktion. Inga data finns tillgängliga för patienter med gravt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh-klass C) och REKAMBYS rekommenderas således inte till dessa patienter (se avsnitt 5.2).

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för REKAMBYS hos barn som är yngre än 12 år och ungdomar som väger mindre än 35 kg har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Administreringsätt

För intramuskulär användning.

Försiktighet ska iakttas för att förhindra oavsiktlig injektion av REKAMBYS i ett blodkärl. Suspensionen ska injiceras långsamt (se avsnitt 4.4).

Före administrering ska injektionsflaskan med REKAMBYS uppnå rumstemperatur.

REKAMBYS ska administreras av hälso- och sjukvårdspersonal. För instruktioner om administrering, se "Bruksanvisning" i bipacksedeln. Dessa anvisningar ska följas noggrant när suspensionen bereds för injektion för att undvika läckage.

REKAMBYS ska alltid administreras tillsammans med en kabotegravirinjektion. Injektioner av REKAMBYS och kabotegravir ska administreras på separata injektionsställen i glutealregionen under samma besök. Injektionernas ordningsföljd har ingen betydelse.

Vid administrering av REKAMBYS ska hälso- och sjukvårdspersonal ta hänsyn till patientens kroppsmasseindex (BMI) för att säkerställa att nålen är tillräckligt lång för att nå glutealmuskeln. Förpackningen innehåller 1 injektionsnål (se avsnitt 6.5).

Injektionsflaskan ska hållas i ett stadigt grepp och skakas kraftigt under 10 sekunder. Injektionsflaskan ska vändas upp och ned och resuspensionen kontrolleras. Den ska se homogen ut. Om suspensionen inte är homogen ska injektionsflaskan skakas igen. Det är normalt att se små luftbubblor.

Injektioner måste administreras ventroglutealt (rekommenderas) eller dorsoglutealt.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

REKAMBYS får inte administreras samtidigt med följande läkemedel eftersom betydligt minskade rilpivirinkoncentrationer i plasma kan förekomma (till följd av induktion av CYP3A-enzym, vilket kan resultera i förlorad terapeutisk effekt av REKAMBYS (se avsnitt 4.5):

- de antikonvulsiva medlen karbamazepin, oxkarbazepin, fenobarbital, fenytoin
- de antimykobakteriella medlen rifabutin, rifampicin, rifapentin
- den systemiska glukokortikoiden dexametason, med undantag för engångsdosbehandling
- Johannesört (*Hypericum perforatum*).

4.4 Varningar och försiktighet

Risk för resistens vid avbruten behandling

För att minimera risken för utveckling av resistens är det viktigt att sätta in en alternativ, fullt effektiv antiretroviral behandling senast en månad efter den sista injektionen av REKAMBYS vid månadsvis behandling, eller två månader efter den sista injektionen av REKAMBYS vid behandling varannan månad.

Vid misstanke om virologisk svikt ska en alternativ behandling sättas in så snart som möjligt.

Långtidsverkande egenskaper av rilpivirininjektion

Restkoncentrationer av rilpivirin kan finnas kvar i patientens systemiska cirkulation under en lång tid (upp till 4 år hos vissa patienter) och detta ska beaktas vid utsättning av REKAMBYS (se avsnitt 4.5, 4.6, 4.7, 4.9).

Baseline-faktorer förknippade med virologisk svikt

Innan behandlingen påbörjas ska hänsyn tas till att multivariabelanalyser indikerar att en kombination av minst 2 av de följande *baseline*-faktorerna kan vara förknippade med en ökad risk för virologisk svikt: arkiverade mutationer för rilpivirinresistens, hiv-1 subtyp A6/A1 eller BMI ≥ 30 kg/m². Tillgängliga data tyder på att virologisk svikt oftare uppträder när dessa patienter behandlas enligt doseringsschemat

varannan månad jämfört med den månadsvisa doseringsregimen. Hos patienter med en ofullständig eller osäker behandlingshistorik utan resistensanalys före behandling är försiktighet motiverad vid antingen BMI $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ eller hiv-1 subtyp A6/A1 (se avsnitt 5.1).

Reaktioner efter injektion

Oavsiktlig intravenös administrering kan leda till biverkningar på grund av tillfälligt höga plasmakoncentrationer. I kliniska studier har allvarliga reaktioner rapporterats inom några minuter efter injektionen av rilpivirin. Dessa händelser inkluderade symtom såsom dyspné, bronkospasm, agitation, bukkramper, utslag/urtikaria, yrsel, värmevallning, svettning, oral domning, förändringar av blodtrycket och smärta (t.ex. rygg och bröst). Dessa händelser var mycket sällsynta och började klinga av inom några minuter efter injektionen. Vissa patienter fick symptomatisk behandling enligt behandlande läkares beslut.

Följ noggrant bruksanvisningen vid förberedelse och administrering av REKAMBYS (se avsnitt 4.2). Observera patienterna under en kort period (cirka 10 minuter) efter injektionen. Om patienten drabbas av en reaktion efter injektionen, övervaka och behandla som kliniskt indikerat.

Hjärta-kärl

REKAMBYS ska användas med försiktighet vid samtidig administrering av läkemedel med en känd risk för Torsade de Pointes. Vid supratherapeutiska doser (75 och 300 mg en gång dagligen) har oralt rilpivirin förknippats med förlängning av QTc-intervallet i elektrokardiogram (EKG) (se avsnitt 4.5, 4.8 och 5.2). Oralt rilpivirin vid den rekommenderade dosen 25 mg en gång dagligen är inte associerad med en klinisk relevant effekt på QTc. Plasmakoncentrationer av rilpivirin efter injektioner av REKAMBYS är jämförbara med dem under en sådan behandling med oralt rilpivirin.

Samtidig infektion med HBV/HCV

Patienter med samtidig hepatit B-infektion exkluderades från studier med REKAMBYS. REKAMBYS bör inte sättas in till patienter med samtidig hepatit B-infektion. Hos patienter med samtidig hepatit B-infektion som fick oralt rilpivirin var incidensen av förhöjt leverenzym högre än hos patienter som fick oralt rilpivirin och som inte samtidigt hade hepatit B-infektion. Läkare ska beakta aktuella behandlingsriktlinjer för behandling av hiv-infektion hos patienter med samtidig infektion med hepatit B-virus.

Det finns begränsade data om patienter med samtidig hepatit C-infektion. Hos patienter med samtidig hepatit C-infektion som fick oralt rilpivirin var incidensen av förhöjt leverenzym högre än hos patienter som fick oralt rilpivirin och som inte samtidigt hade hepatit C-infektion. Den farmakokinetiska exponeringen för oralt och injicerbart rilpivirin hos patienter med samtidig infektion var jämförbar med den hos patienter utan samtidig hepatit C-infektion. Övervakning av leverfunktion rekommenderas hos patienter med samtidig hepatit C-infektion.

Interaktioner med andra läkemedel

REKAMBYS ska inte administreras med andra antiretrovirala läkemedel, med undantag för kabotegravirininjektion, för behandling av hiv-1-infektion (se avsnitt 4.5).

Graviditet

Det finns begränsad mängd data från användning av REKAMBYS i gravida kvinnor. REKAMBYS rekommenderas inte under graviditet om inte de förväntade fördelarna överväger den potentiella risken.

Lägre exponeringar för oralt rilpivirin observerades när rilpivirin 25 mg dagligen togs under graviditet. I fas 3-studierna med oralt rilpivirin har lägre rilpivirinoxponering, liknande den som observerats under graviditet, förknippats med ökad risk för virologisk svikt och därför bör virusnivån övervakas noggrant. Alternativt ska byte till en annan ART-regim övervägas (se avsnitt 4.6, 5.1 och 5.2).

Immunreaktiveringssyndrom

Hos hiv-infekterade patienter med svår immunbrist vid tidpunkten för insättande av antiretroviral kombinationsbehandling (CART), kan en inflammatorisk reaktion på asymtomatiska eller kvarvarande opportunistiska patogener uppkomma och orsaka allvarliga kliniska tillstånd eller förvärrade symtom. Vanligtvis observerades sådana reaktioner inom de första veckorna eller månaderna efter insättande av CART. Relevanta exempel är cytomegalovirusretinit, generella och/eller fokala mykobakteriella infektioner och *pneumocystis jirovecii*-pneumoni. Varje symptom på inflammation ska utredas och behandling påbörjas vid behov. Autoimmuna tillstånd (som Graves sjukdom och autoimmun hepatit) har också rapporterats vid immunreakivering. Den rapporterade tiden till utvecklandet av autoimmuna tillstånd har dock varierat och dessa tillstånd kan inträffa flera månader efter behandlingsstart.

Opportunistiska infektioner

Patienterna ska informeras om att REKAMBYS och annan antiretroviral behandling inte botar hiv-infektionen och att de fortfarande kan drabbas av opportunistiska infektioner och andra komplikationer till hiv-infektion. Patienterna ska därför stå under noggrann klinisk kontroll av läkare med erfarenhet av att behandla sådana hiv-associerade sjukdomar.

Hiälpämnen

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per injektion och är näst intill "natriumfritt".

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

REKAMBYS, i kombination med kabotegravirininjektion, är avsett att användas som en komplett behandling av hiv-1-infektion och ska inte administreras med andra antiretrovirala läkemedel för behandling av hiv-1. Därför tillhandahålls inte information om läkemedelsinteraktioner med andra antiretrovirala läkemedel. Ur ett läkemedelsinteraktionsperspektiv finns det inga begränsningar för användning av andra antiretrovirala läkemedel efter utsättning av REKAMBYS.

För den inledande orala rilpivirinbehandlingen och om glömda doser ersätts med oral rilpivirinbehandling hänvisas till produktresumén för den orala rilpivirintabletten för information om läkemedelsinteraktioner.

Läkemedel som påverkar exponeringen för rilpivirin

Rilpivirin metaboliseras främst av cytokrom P450 (CYP)3A. Läkemedel som inducerar eller hämmar CYP3A kan sålunda påverka clearance av rilpivirin (se avsnitt 5.2). Samtidig administrering av rilpivirin och läkemedel som inducerar CYP3A har observerats minska plasmakoncentrationerna av rilpivirin, vilket skulle kunna minska den terapeutiska effekten av rilpivirin. Samtidig administrering av rilpivirin och läkemedel som hämmar CYP3A har observerats öka plasmakoncentrationerna av rilpivirin.

Vid användning av oralt rilpivirin är protonpumpshämmare kontraindicerade (se produktresumén för rilpivirintabletten, avsnitt 4.3).

Läkemedel som påverkas av användningen av rilpivirin

Det är inte troligt att rilpivirin har någon kliniskt relevant effekt på exponeringen av läkemedel som metaboliseras av CYP-enzymmer.

Rilpivirin hämmar P-glykoprotein *in vitro* (IC_{50} är 9,2 μ M). I en klinisk studie påverkade oralt rilpivirin (25 mg en gång dagligen) inte signifikant farmakokinetiken för digoxin.

Rilpivirin är en *in vitro*-hämmare av transportören MATE-2K med IC_{50} på < 2,7 nM. Den kliniska betydelsen av detta fynd är för närvarande okänd.

Interaktionstabell

Utvalda fastställda och teoretiska interaktioner mellan rilpivirin och samtidigt administrerade läkemedel redovisas i tabell 6 och är baserade på studier utförda med oralt rilpivirin eller är möjliga läkemedelsinteraktioner som kan uppkomma (ökning indikeras med "↑", minskning med "↓", ingen förändring som "↔", ej relevant med "NA" och konfidensintervall med "KI").

Tabell 6 Interaktioner och dosrekommendationer med andra läkemedel

Läkemedel per behandlingsområden	Interaktion Geometrisk medelförändring (%) ^Ω	Rekommendationer för samtidig administrering
ANTIVIRALA MEDEL		
Kabotegravir	kabotegravir AUC ↔ kabotegravir C_{min} ↔ kabotegravir C_{max} ↔ rilpivirin AUC ↔ rilpivirin C_{min} ↓ 8 % rilpivirin C_{max} ↔	Ingen dosjustering behövs.
Ribavirin	Ej studerat. Ingen kliniskt relevant läkemedelsinteraktion förväntas.	Ingen dosjustering behövs.
ANTKONVULSIVA MEDEL		
Karbamazepin Oxkarbazepin Fenobarbital Fenytoin	Ej studerat. Betydande minskningar av rilpivirinkoncentrationerna i plasma förväntas. (induktion av CYP3A-enzym)	Rilpivirin får inte användas i kombination med dessa antikonvulsiva medel eftersom samtidig administrering kan resultera i förlorad terapeutisk effekt av rilpivirin (se avsnitt 4.3).
AZOL-ANTIMYKOTIKA		
Ketokonazol* [#] 400 mg en gång dagligen	ketokonazol AUC ↓ 24 % ketokonazol C_{min} ↓ 66 % ketokonazol C_{max} ↔ (induktion av CYP3A på grund av hög rilpivirindos i studien) rilpivirin AUC ↑ 49 %	Ingen dosjustering behövs.

	rilpivirin C_{min} ↑ 76 % rilpivirin C_{max} ↑ 30 % (hämning av CYP3A-enzym)	
Flukonazol Itrakonazol Posakonazol Vorikonazol	Ej studerat. Samtidig användning av REKAMBYS med azol-antimykotika kan orsaka en ökning av rilpivirinkoncentrationerna i plasma. (hämning av CYP3A-enzym)	Ingen dosjustering behövs.
ANTIMYKOBAKTERIELLA MEDEL		
Rifabutin*# 300 mg en gång dagligen 300 mg en gång dagligen (+ 25 mg rilpivirin en gång dagligen) 300 mg en gång dagligen (+ 50 mg rilpivirin en gång dagligen)	rifabutin AUC ↔ rifabutin C_{min} ↔ rifabutin C_{max} ↔ 25- <i>O</i> -desacetyl-rifabutin AUC ↔ 25- <i>O</i> -desacetyl-rifabutin C_{min} ↔ 25- <i>O</i> -desacetyl-rifabutin C_{max} ↔ rilpivirin AUC ↓ 42 % rilpivirin C_{min} ↓ 48 % rilpivirin C_{max} ↓ 31 % rilpivirin AUC ↑ 16 %* rilpivirin C_{min} ↔* rilpivirin C_{max} ↑ 43 %* * jämfört med 25 mg rilpivirin ensamt en gång dagligen (induktion av CYP3A-enzym)	REKAMBYS får inte användas i kombination med rifabutin eftersom specifika doseringsrekommendationer inte har fastställts. Samtidig administration leder sannolikt till förlorad terapeutisk effekt av rilpivirin (se avsnitt 4.3).
Rifampicin*# 600 mg en gång dagligen	rifampicin AUC ↔ rifampicin C_{min} NA rifampicin C_{max} ↔ 25-desacetyl-rifampicin AUC ↓ 9 % 25-desacetyl-rifampicin C_{min} NA 25-desacetyl-rifampicin C_{max} ↔ rilpivirin AUC ↓ 80 % rilpivirin C_{min} ↓ 89 % rilpivirin C_{max} ↓ 69 % (induktion av CYP3A-enzym)	Rilpivirin får inte användas i kombination med rifampicin eftersom samtidig administration sannolikt resulterar i förlorad terapeutisk effekt av rilpivirin (se avsnitt 4.3).
Rifapentin		Rilpivirin får inte användas i kombination med rifapentin eftersom samtidig administration s

	Ej studerat. Betydande minskningar av rilpivirinkoncentrationerna i plasma förväntas. (induktion av CYP3A-enzym)	annolikt resulterar i förlorad terapeutisk effekt av rilpivirin (se avsnitt 4.3).
MAKROLIDANTIBIOTIKA		
Klaritromycin Erytromycin	Ej studerat. Ökad exponering för rilpivirin förväntas. (hämmning av CYP3A-enzym)	Om möjligt bör alternativ som t.ex. azitromycin övervägas.
GLUKOKORTIKOIDER ELLER KORTIKOSTEROIDER		
Dexametason (systemiskt, med undantag för engångsdos användning)	Ej studerat. Dosberoende minskningar av rilpivirinkoncentrationerna i plasma förväntas. (induktion av CYP3A-enzym)	Rilpivirin ska inte användas i kombination med systemiskt dexametason (utom som en engångsdos) eftersom samtidig administrering kan resultera i förlorad terapeutisk effekt av rilpivirin (se avsnitt 4.3). Alternativ bör övervägas, i synnerhet vid långtidsanvändning.
NARKOTISKA ANALGETIKA		
Metadon* 60-100 mg en gång dagligen, individualiserad dos	R(-) metadon AUC ↓ 16 % R(-) metadon C _{min} ↓ 22 % R(-) metadon C _{max} ↓ 14 % rilpivirin AUC ↔* rilpivirin C _{min} ↔* rilpivirin C _{max} ↔* * baserat på historiska kontroller	Ingen dosjustering behövs när samtidig administrering av metadon och rilpivirin inleds. Klinisk övervakning rekommenderas dock eftersom underhållsdosen av metadon kan behöva justeras hos vissa patienter.
ANTIARYTMIKA		
Digoxin*	digoxin AUC ↔ digoxin C _{min} NA digoxin C _{max} ↔	Ingen dosjustering behövs.
ANTIDIABETIKA		
Metformin*	metformin AUC ↔ metformin C _{min} NA metformin C _{max} ↔	Ingen dosjustering behövs.
NATURLÄKEMEDEL		
Johannesört (<i>Hypericum perforatum</i>)	Ej studerat. Betydande minskningar av rilpivirinkoncentrationerna i plasma förväntas. (induktion av CYP3A-enzym)	Rilpivirin får inte användas i kombination med produkter som innehåller johannesört eftersom samtidig administrering kan resultera i förlorad terapeutisk effekt av rilpivirin (se avsnitt 4.3).
ANALGETIKA		
	paracetamol AUC ↔	Ingen dosjustering behövs.

Paracetamol* [#] 500 mg engångsdos	paracetamol C _{min} NA paracetamol C _{max} ↔ rilpivirin AUC ↔ rilpivirin C _{min} ↑ 26 % rilpivirin C _{max} ↔	
ORALA PREVENTIVMEDEL		
Etinylestradiol* 0,035 mg en gång dagligen Noretindron* 1 mg en gång dagligen	etinylestradiol AUC ↔ etinylestradiol C _{min} ↔ etinylestradiol C _{max} ↑ 17 % noretindron AUC ↔ noretindron C _{min} ↔ noretindron C _{max} ↔ rilpivirin AUC ↔* rilpivirin C _{min} ↔* rilpivirin C _{max} ↔* * baserat på historiska kontroller	Ingen dosjustering behövs.
HMG Co-A-REDUKTASHÄMMARE		
Atorvastatin* [#] 40 mg en gång dagligen	atorvastatin AUC ↔ atorvastatin C _{min} ↓ 15 % atorvastatin C _{max} ↑ 35 % rilpivirin AUC ↔ rilpivirin C _{min} ↔ rilpivirin C _{max} ↓ 9 %	Ingen dosjustering behövs.
FOSFODIESTERAS TYP 5 (PDE5)-HÄMMARE		
Sildenafil* [#] 50 mg engångsdos	sildenafil AUC ↔ sildenafil C _{min} NA sildenafil C _{max} ↔ rilpivirin AUC ↔ rilpivirin C _{min} ↔ rilpivirin C _{max} ↔	Ingen dosjustering behövs.
Vardenafil Tadalafil	Ej studerat.	Ingen dosjustering behövs.

Ω % ökning/minskning baserat på läkemedelsinteraktionsstudier med oralt rilpivirin

* Interaktionen mellan rilpivirin och läkemedlet utvärderades i en klinisk studie. Alla andra interaktioner mellan läkemedel som visas är predikterade.

[#] Denna interaktionsstudie har utförts med en dos högre än den rekommenderade dosen för rilpivirin för bedömning av den maximala effekten på det samtidigt administrerade läkemedlet.

Doseringsrekommendationen är tillämplig på den rekommenderade dosen rilpivirin 25 mg en gång dagligen.

Läkemedel som förlänger QT-intervallet

Oralt rilpivirin vid den rekommenderade dosen 25 mg en gång dagligen associeras inte med en kliniskt relevant effekt på QTc-intervallet. Plasmakoncentrationer av rilpivirin efter injektioner av REKAMBYS vid

den rekommenderade dosen 600 mg en gång i månaden eller 900 mg varannan månad är jämförbara med de som uppnås med oralt rilpivirin vid dosen 25 mg en gång dagligen. I en studie på friska försökspersoner har supratherapeutiska doser av oralt rilpivirin (75 mg en gång dagligen och 300 mg en gång dagligen) visat sig förlänga QTc-intervallet på EKG (se avsnitt 5.1). REKAMBYS ska användas med försiktighet vid samtidig administrering av läkemedel med en känd risk för Torsade de Pointes (se avsnitt 4.4).

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Effekten av REKAMBYS på graviditet hos människa är inte känd.

En måttlig mängd data för oralt rilpivirin från gravida kvinnor (mellan 300 och 1 000 graviditeter) tyder inte på någon missbildnings- eller foster/neonatal toxicitet av rilpivirin.

En studie på 19 gravida kvinnor behandlade med oralt rilpivirin i kombination med en bakgrundsbehandling under den andra och tredje trimestern och postpartum visade lägre exponeringar för oralt rilpivirin under graviditet och virusnivån ska således övervakas noggrant om REKAMBYS används under graviditet.

Djurstudier tyder inte på reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3).

REKAMBYS rekommenderas inte under graviditet om inte den förväntade fördelen uppväger den potentiella risken.

En alternativ oral behandling ska övervägas i linje med aktuella behandlingsriktlinjer. Efter avbruten behandling av REKAMBYS kan rilpivirin finnas kvar i den systemiska cirkulationen under upp till 4 år hos vissa patienter (se avsnitt 4.4).

Amning

Baserat på djurdata förväntas rilpivirin utsöndras i bröstmjolk, även om detta inte har bekräftats hos människor. Rilpivirin kan återfinnas i bröstmjolk i upp till 4 år hos vissa patienter efter avbruten behandling med REKAMBYS.

För att undvika överföring av hiv till spädbarnet rekommenderas att kvinnor som lever med hiv inte ammar sina spädbarn.

Fertilitet

Det finns inga data om effekten av rilpivirin på fertilitet hos människa. Inga kliniskt relevanta effekter på fertilitet sågs i djurstudier (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Patienter bör informeras om att trötthet, yrsel och sömnhet kan uppkomma vid behandling med REKAMBYS (se avsnitt 4.8).

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De oftast rapporterade biverkningarna från studier av månadsvis dosering var reaktioner vid injektionsstället (upp till 84 %), huvudvärk (upp till 12 %) och feber (10 %).

De oftast rapporterade biverkningarna vid dosering varannan månad var reaktioner vid injektionsstället (76 %), huvudvärk (7 %) och feber (7 %).

Sammanfattning av biverkningar i tabellform

De biverkningar som identifierades för rilpivirin och/eller kabotegravir listas per organsystem (SOC) och frekvens (se tabell 7). Frekvenserna definieras som mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$) och mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$).

Tabell 7: Sammanfattning av biverkningar i tabellform¹

MedDRA-klassificering av organsystem (SOC)	Frekvenskategori	Biverkningar vid behandling med rilpivirin + kabotegravir
Blodet och lymfsystemet	Vanliga	minskat antal vita blodkroppar ² , minskad mängd hemoglobin ² , minskat antal trombocyter ²
Immunsystemet	Mindre vanliga	immunreaktiveringssyndrom ²
Metabolism och nutrition	Mycket vanliga	ökning av total kolesterol (fastande) ² , ökning av LDL-kolesterol (fastande) ²
	Vanliga	minskad aptit ² , ökning av triglycerider (fastande) ²
Psykiatriska tillstånd	Vanliga	depression, ångest, onormala drömmar, sömnlöshet, sömnstörningar ² , sänkt stämningsläge ²
Centrala och perifera nervsystemet	Mycket vanliga	huvudvärk
	Vanliga	yrsel
	Mindre vanliga	sömnighet, vasovagala reaktioner (som följd av injektioner)
Magtarmkanalen	Mycket vanliga	ökning av pankreasamylas ²
	Vanliga	illamående, kräkningar, buksmärta ³ , gasbildning, diarré, obehagskänsla i buken ² , muntorrhet ² , ökning av lipas ²
Lever och gallvägar	Mindre vanliga	levertoxicitet
Hud och subkutan vävnad	Vanliga	hudutslag ⁴
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Vanliga	myalgi
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Mycket vanliga	reaktioner vid injektionsstället (smärta och obehag, knöl, induration), pyrexia ⁵
	Vanliga	

		reaktioner vid injektionsstället (svullnad, erytem, klåda, blåmärken, värme, hematom), trötthet, asteni, sjukdomskänsla
	Mindre vanliga	reaktioner vid injektionsstället (cellulit, abscess, anestesi, blödning, missfärgning)
Undersökningar	Vanliga	Viktökning
	Mindre vanliga	förhöjda transaminaser, förhöjt bilirubin i blodet

¹ Frekvensen av de identifierade biverkningarna är baserad på samtliga rapporterade händelser och är inte begränsad till de som av prövaren ansågs ha ett möjligt samband.

² Ytterligare biverkningar som setts med oralt rilpivirin i andra studier.

³ Buksmärta inkluderar följande grupperade föredragna MedDRA-termer: buksmärta, smärta i övre delen av buken.

⁴ Hudutslag inkluderar följande grupperade föredragna MedDRA-termer: hudutslag, erytematösa hudutslag, generaliserade hudutslag, makulära hudutslag, makulopapulösa hudutslag, morbilliforma hudutslag, papulösa utslag, kliande hudutslag.

⁵ Pyrexia inkluderar följande grupperade föredragna MedDRA-termer: feber, värmekänsla, ökning av kroppstemperatur.

Majoriteten av pyrexiahändelserna rapporterades inom en vecka från injektionstillfället.

Den totala säkerhetsprofilen vid vecka 96 och vecka 124 i FLAIR-studien överensstämde med den som observerades vecka 48, utan att några nya säkerhetssignaler identifierades. I förlängningsfasen av FLAIR-studien, där injektionsbehandlingen med rilpivirin plus kabotegravir sattes in utan inledande oral behandling (direkt till injektion), identifierades inga nya säkerhetsproblem som var relaterade till att den inledande orala behandlingen utelämnades.

Beskrivning av utvalda biverkningar

Lokala reaktioner vid injektionsstället (ISR)

Upp till 1 % av försökspersonerna avbröt behandlingen med rilpivirin- och kabotegravirinjektioner på grund av ISR.

Reaktioner vid injektionsstället var i allmänhet lätta (grad 1, 70-75 % av försökspersonerna) eller måttliga (grad 2, 27-36 % av försökspersonerna). 3-4 % av försökspersonerna upplevde svåra (grad 3) ISR. Medianvaraktigheten för ISR var 3 dagar. Procentandelen av försökspersoner som rapporterade ISR minskade över tid.

Viktökning

Vid tidpunkten för vecka 48 hade försökspersoner i fas 3-studierna FLAIR och ATLAS, som fick rilpivirin plus kabotegravir, ett medianvärde för viktökning på 1,5 kg. Försökspersoner i gruppen som fortsatte med sin aktuella antiretrovirala behandling (CAR) hade en medianökning på 1,0 kg (poolad analys).

I de individuella studierna FLAIR och ATLAS var medianvärdet för viktökning i rilpivirin- plus kabotegravirarmarna 1,3 kg respektive 1,8 kg, jämfört med 1,5 kg och 0,3 kg i CAR-armarna.

Vid tidpunkten för vecka 48 var medianvärdet för viktökning i ATLAS-2M 1,0 kg i både doseringsarmarna rilpivirin plus kabotegravir med månadsvis dosering och dosering varannan månad.

Förändringar i laboratoriekemiska parametrar

Förhöjda transaminaser (ALAT/ASAT) observerades hos försökspersoner som fick rilpivirin plus kabotegravir under kliniska studier. Dessa förhöjningar tillskrevs primärt akut virushepatit. Ett fåtal försökspersoner som fick behandling med oralt rilpivirin plus oralt kabotegravir hade förhöjda transaminaser som tillskrevs misstänkt läkemedelsrelaterad hepatotoxicitet. Dessa förändringar var reversibla vid utsättning av behandling.

Små, icke-progressiva ökningar av totalt bilirubin (utan klinisk gulsot) observerades vid behandling med rilpivirin plus kabotegravir. Dessa förändringar anses inte vara kliniskt relevanta eftersom de sannolikt speglar konkurrens mellan kabotegravir och okonjugerat bilirubin för en vanlig clearanceväg (UGT1A1).

Förhöjda lipasnivåer observerades i kliniska studier med rilpivirin plus kabotegravir. Incidensen av lipasökningar av grad 3 och 4 var högre med rilpivirin plus kabotegravir jämfört med CAR. Dessa förhöjningar var i allmänhet asymtomatiska och ledde inte till utsättning av rilpivirin plus kabotegravir. Ett fall av pankreatit med dödlig utgång vid lipas av grad 4 och förväxlingsfaktorer (inklusive anamnes på pankreatit) har rapporterats i studien ATLAS-2M. Ett orsakssamband med injektionsbehandlingen kunde inte uteslutas.

Pediatrik population

Baserat på analyser av data från vecka 16 (kohort 1; n = 25) och vecka 24 (kohort 2; n = 144) i MOCHA-studien (IMPAACT 2017), identifierades inga nya säkerhetssignaler hos ungdomar (som var minst 12 år och vägde 35 kg eller mer) vid jämförelse med säkerhetsprofilen som har fastställts för vuxna.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till Läkemedelsverket, men alla kan rapportera misstänkta biverkningar till Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se. Postadress

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

4.9 Överdoser

Erfarenhet av överdosering av REKAMBYS är för närvarande begränsad. Om överdosering uppstår ska patienten få stödjande behandling och enligt kliniska symtom, med övervakning av vitala tecken och EKG (QT-intervall) vid behov. Eftersom rilpivirin i hög grad är bundet till plasmaprotein är det inte troligt att dialys avlägsnar den aktiva substansen i någon betydande grad.

5 FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Virushämmande medel för systemiskt bruk, icke-nukleosider, hämmare av omvänt transkriptas, ATC-kod: J05AG05

Verkningsmekanism

Rilpivirin är en diarylpyrimidin-NNRTI av hiv-1. Rilpivirins aktivitet medieras via icke-kompetitiv hämning av hiv-1 omvänt transkriptas (RT). Rilpivirin hämmar inte de humana cellulära DNA-polymeraserna α , β och γ .

Antiviral aktivitet *in vitro*

Rilpivirin visade aktivitet mot laboriestammar av vildtyps-hiv-1 i en akut infekterad T-cellslinje med ett median EC_{50} -värde för hiv-1/IIIB på 0,73 nM (0,27 ng/ml). Även om rilpivirin visade begränsad aktivitet *in vitro* mot hiv-2 med EC_{50} -värden i intervallet från 2 510 till 10 830 nM (920 och 3 970 ng/ml) rekommenderas inte behandling av hiv-2 infektion med rilpivirin i brist på kliniska data.

Rilpivirin visade även antiviral aktivitet mot en bred panel av primära hiv-1-grupp M-isolat (subtyp A, B, C, D, F, G, H) med EC_{50} -värden i intervallet från 0,07 till 1,01 nM (0,03 till 0,37 ng/ml) och primära grupp O-isolat med EC_{50} -värden i intervallet från 2,88 till 8,45 nM (1,06 till 3,10 ng/ml).

Resistens

Med tanke på alla tillgängliga *in vitro*-data och *in vivo*-data genererade med oralt rilpivirin hos tidigare obehandlade patienter kan följande resistensassocierade mutationer, om de förekommer vid *baseline*, påverka aktiviteten av rilpivirin: K101E, K101P, E138A, E138G, E138K, E138R, E138Q, V179L, Y181C, Y181I, Y181V, Y188L, H221Y, F227C, M230I, M230L, och kombinationen L100I och K103N.

I cellodling

Rilpivirinresistenta stammar utvaldes i cellodling från vildtyps-hiv-1 av olika ursprung och subtyper samt NNRTI-resistent hiv-1. De oftast observerade resistensassocierade mutationer som uppkom inkluderade L100I, K101E, V108I, E138K, V179F, Y181C, H221Y, F227C och M230I.

Virologiskt supprimerade vuxna

Antalet försökspersoner som uppfyllde kriterierna för bekräftad virologisk svikt (CVF) var lågt i de poolade fas 3-studierna ATLAS och FLAIR. Det var 7 fall av CVF för rilpivirin plus kabotegravir (7/591, 1,2 %) och 7 fall av CVF för aktuell antiretroviral behandling (7/591, 1,2 %) till och med vecka 48. I gruppen som fick rilpivirin plus kabotegravir i den poolade analysen sågs resistensutveckling i 5/591 (0,8 %) fall: 5/591 (0,8 %) respektive 4/591 (0,7 %) med resistensassocierade mutationer mot rilpivirin (K101E [n = 1], E138A/E/K/T [n = 1], E138A [n = 1] eller E138K [n = 2]) och/eller kabotegravir (G140R [n = 1], Q148R [n = 2] respektive N155H [n = 1]). De 4 fallen av CVF för kabotegravir plus rilpivirin i FLAIR hade hiv-1 subtyp A1 (n = 3) eller AG (n = 1). Ett fall av CVF i FLAIR fick aldrig en injektion. Det 3 fallen av CVF för kabotegravir plus rilpivirin i ATLAS hade hiv-1 subtyp A, A1 eller AG. I 2 av dessa 3 fall av CVF observerades de mutationer som associerades med rilpivirinresistens vid svikt även vid *baseline* i PBMC hiv-1 DNA.

I ATLAS-2M-studien uppfyllde 10 försökspersoner CVF-kriterierna till och med vecka 48: 8/522 (1,5 %) i Q8W-armen och 2/523 (0,4 %) i Q4W-armen. I Q8W-gruppen hade 5/522 (1,0 %) resistensutveckling: 4/522 (0,8 %) respektive 5/522 (1,0 %) med resistensassocierade mutationer mot rilpivirin: E138A [n = 1], E138K [n = 1], K101E [n = 2] eller Y188L [n = 1]) och/eller kabotegravir: (Q148R [n = 3] eller N155H [n = 4]). I Q4W-gruppen hade 2/523 (0,4 %) resistensutveckling: 1/523 (0,2 %) respektive 2/523 (0,4 %) hade rilpivirin (K101E [n = 1], M230L [n = 1]) och/eller kabotegravir (E138K [n = 1], Q148R [n = 1] respektive N155H [n = 1]) resistansassocierade mutationer. Vid *baseline* hade 5 försökspersoner i Q8W-armen mutationer som associeras med resistens mot rilpivirin och en av dessa försökspersoner hade en mutation som associeras med resistens mot kabotegravir. Ingen av de två försökspersonerna i Q4W-armen hade någon mutation som associerades med resistens mot rilpivirin eller kabotegravir vid *baseline*. De 10 fallen av CVF med

kabotegravir plus rilpivirin i ATLAS-2M hade hiv-1 subtyp A (n = 1), A1 (n = 2), B (n = 4), C (n = 2) eller komplex (n = 1).

Korsresistens:

NNRTI-mutant virus riktat mot bindningsställe

I en grupp med 67 hiv-1 rekombinanta laboratoriestammar med en mutation i RT-positioner som förknippas med NNRTI-resistens, inklusive de oftast påträffade K103N och Y181C, visade rilpivirin antiviral aktivitet mot 64 (96 %) av dessa stammar. De enstaka resistensassocierade mutationer som förknippades med förlust av känslighet för rilpivirin var: K101P, Y181I och Y181V. K103N-mutationen resulterade inte i reducerad känslighet för rilpivirin av sig själv, men kombinationen av K103N och L100I resulterade i en 7-faldig reducerad känslighet för rilpivirin.

Rekombinanta kliniska isolat

Rilpivirin bibehöll känslighet (fold change \leq biologiskt cut-off-värde) mot 62 % av 4 786 hiv-1 rekombinanta kliniska isolat resistenta mot efavirenz och/eller nevirapin.

Virologiskt supprimerade vuxna

I analysen vecka 48 i fas 3-studierna ATLAS och FLAIR hade 5/7 fall av CVF fenotypisk resistens mot rilpivirin vid svikt. Bland dessa 5 patienter observerades fenotypisk korsresistens mot efavirenz (n = 4), etravirin (n = 3) och nevirapin (n = 4).

Effekter på elektrokardiogram

Ingen effekt på QTcF-intervall sågs för oralt rilpivirin vid den rekommenderade dosen på 25 mg en gång dagligen i en randomiserad, placebo- och aktiv (moxifloxacin 400 mg en gång dagligen) kontrollerad crossoverstudie med 60 friska vuxna, med 13 mätningar under 24 timmar vid steady-state. Plasmakoncentrationer av rilpivirin efter injektioner av REKAMBYS är jämförbara med de som uppnås med oralt rilpivirin med dosen 25 mg en gång dagligen. REKAMBYS i den rekommenderade månadsvisa dosen 600 mg eller dosen 900 mg varannan månad förknippas inte med en klinisk relevant effekt på QTc.

När supratherapeutiska doser på 75 mg en gång dagligen och 300 mg en gång dagligen av oralt rilpivirin studerades på friska vuxna, var de maximala genomsnittliga tidsmatchade (95 % övre konfidensgräns) skillnaderna i QTcF-intervall jämfört med placebo efter korrigerig vid *baseline* 10,7 (15,3) respektive 23,3 (28,4) ms. Steady-state-administrering av oralt rilpivirin 75 mg en gång dagligen och 300 mg en gång dagligen resulterade i ett genomsnittligt C_{max} som var cirka 4,4 gånger respektive 11,6 gånger högre än det genomsnittliga steady-state C_{max} som observerades vid den rekommenderade månadsvisa dosen av REKAMBYS på 600 mg. Steady-state-administrering av oralt rilpivirin 75 mg en gång dagligen och 300 mg en gång dagligen resulterade i ett genomsnittligt C_{max} som var cirka 4,1 gånger respektive 10,7 gånger högre än det genomsnittliga steady-state C_{max} som observerades vid den rekommenderade dosen av REKAMBYS på 900 mg varannan månad.

Klinisk effekt och säkerhet

Vuxna

Månadsvis dosering

Effekten av REKAMBYS plus kabotegravirinjektion har utvärderats i två randomiserade, aktivkontrollerade, öppna, non-inferiority multicenterstudier med parallella armar i fas 3, FLAIR (201584) och ATLAS (201585). Den primära analysen utfördes efter att alla försökspersoner avslutat sitt besök vecka 48 eller avbrutit studien i förtid.

Virologiskt supprimerade patienter (på tidigare dolutegravirbaserad behandling under 20 veckor)

I FLAIR fick 629 hiv-1 infekterade antiretroviralt behandlings (ART)-naiva försökspersoner behandling med INI innehållande dolutegravir under 20 veckor (antingen dolutegravir/abakavir/lamivudin eller dolutegravir plus 2 andra nukleosidanaloger om försökspersonerna var HLA-B*5701-positiva). Försökspersoner med virologisk suppression (hiv-1 RNA < 50 kopior per ml, n = 566) randomiserades därefter (1:1) till att få antingen behandling med rilpivirin plus kabotegravir eller till att kvarstå på CAR. Försökspersoner randomiserade till rilpivirin plus kabotegravir, startade behandlingen med inledande oral dosering med en kabotegravir (30 mg) tablett plus en rilpivirin (25 mg) tablett en gång dagligen under minst 4 veckor, följt av behandling med kabotegravirinjektion (månad 1: 600 mg, månad 2 och framåt: 400 mg injektion) plus rilpivirininjektion (månad 1: 900 mg injektion, månad 2 och framåt: 600 mg injektion), månadsvis i upp till 96 veckor.

Virologiskt supprimerade patienter (stabil ART under minst 6 månader)

I ATLAS randomiserades (1:1) 616 hiv-1-infekterade försökspersoner med virologisk suppression (under minst 6 månader, hiv-1 RNA < 50 kopior per ml) och fick antingen behandling med rilpivirin plus kabotegravir eller kvarstod på CAR. Försökspersoner randomiserade med rilpivirin plus kabotegravir, startade behandlingen med inledande oral dosering med en kabotegravir (30 mg) tablett plus en rilpivirin (25 mg) tablett en gång dagligen under minst 4 veckor, följt av behandling med kabotegravirinjektion (månad 1: 600 mg, månad 2 och framåt: 400 mg injektion) plus rilpivirininjektion (månad 1: 900 mg injektion, månad 2 och framåt: 600 mg injektion), månadsvis i ytterligare 44 veckor. I ATLAS stod 50 %, 17 %, och 33 % av försökspersonerna på en NNRTI-, PI- respektive INI-baserad behandling före randomisering, med likartade andelar i de två behandlingsarmarna.

Poolade fas 3-studier

Vid *baseline*, i den poolade analysen, var i rilpivirin- plus kabotegravirarmen försökspersonernas medianålder 38 år, 27 % var kvinnor, 27 % var icke-vita, 1 % var ≥ 65 år och 7 % hade CD-tal under 350 celler per mm^3 . Dessa egenskaper var likartade mellan behandlingsgrupperna.

Det primära effektmåttet i båda studierna var andelen försökspersoner med plasma hiv-1 RNA ≥ 50 kopior/ml vid vecka 48 (snapshot-algoritm för ITT-E-population).

I en poolad analys av de två fas 3-studierna var rilpivirin plus kabotegravir non-inferior jämfört med CAR för andelen försökspersoner som hade plasma hiv-1 RNA ≥ 50 kopior/ml (1,9 % respektive 1,7 %) vid vecka 48. Den justerade behandlingsskillnaden mellan rilpivirin plus kabotegravir och CAR (0,2; 95 % KI: -1,4, 1,7) uppfyllde kriteriet för non-inferiority (övre gräns på 95 % KI under 4 %) [se tabell 8].

Det primära effektmåttet och andra resultat vid vecka 48, inklusive resultat för viktiga faktorer vid *baseline* för FLAIR, ATLAS och poolade data visas i tabell 8 och tabell 9.

Tabell 8: Virologiska resultat av randomiserad behandling i FLAIR och ATLAS vid vecka 48 (snapshot-analys)

	FLAIR		ATLAS		Poolade data	
	RPV+ CAB N=283	CAR N=283	RPV+ CAB N=308	CAR N=308	RPV+ CAB N=591	CAR N=591
	6 (2,1)	7 (2,5)	5 (1,6)	3 (1,0)	11 (1,9)	10 (1,7)

hiv-1 RNA \geq 50 kopior/ml [†]						
Behandlings- sk illnad % (95 % KI)*	-0,4 (-2,8, 2,1)		0,7 (-1,2, 2,5)		0,2 (-1,4, 1,7)	
hiv-1 RNA < 50 kopior/ml	265 (93,6)	264 (93,3)	285 (92,5)	294 (95,5)	550 (93,1)	558 (94,4)
Behandlings- sk illnad % (95 % KI)*	0,4 (-3,7, 4,5)		-3,0 (-6,7, 0,7)		-1,4 (-4,1, 1,4)	
Inga virologiska data i 48-veckorsfön- stret	12 (4,2)	12 (4,2)	18 (5,8)	11 (3,6)	30 (5,1)	23 (3,9)
Orsaker						
Avbröt studien/studiel äkemedel på grund av biver- kning eller dödsfall	8 (2,8)	2 (0,7)	11 (3,6)	5 (1,6)	19 (3,2)	7 (1,2)
Avbröt studien/studiel äkemedel av andra orsaker	4 (1,4)	10 (3,5)	7 (2,3)	6 (1,9)	11 (1,9)	16 (2,7)
Data saknas för fönstret men kvar i studien	0	0	0	0	0	0

* Justerat för stratifieringsfaktorer vid *baseline*.

[†] Inkluderar försökspersoner som avbröt på grund av avsaknad av effekt, avbröt utan suppression.
N=Antal försökspersoner i varje behandlingsgrupp, KI=konfidensintervall, CAR=aktuell antiretroviral
behandling, RPV=rilpivirin, CAB=kabotegravir.

Tabell 9 Andel försökspersoner med plasma hiv-1 RNA \geq 50 kopior/ml vid vecka 48 för viktiga faktorer vid *baseline* (snapshot-resultat)

Faktorer vid <i>baseline</i>		Poolade data från FLAIR och ATLAS	
		RPV+CAB N=591 n/N (%)	CAR N=591 n/N (%)
Baseline CD4+ (celler/ mm ³)	< 350	0/42	2/54 (3,7)
	\geq 350 till < 500	5/120 (4,2)	0/117
	\geq 500	6/429 (1,4)	8/420 (1,9)
Kön	Man	6/429 (1,4)	9/423 (2,1)
	Kvinna	5/162 (3,1)	1/168 (0,6)

Etnicitet	Vit	9/430 (2,1)	7/408 (1,7)
	Svart afrikan /Afroamerikan	2/109 (1,8)	3/133 (2,3)
	Asiat/Övrigt	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)
Ålder (år)	< 50	9/492 (1,8)	8/466 (1,7)
	≥ 50	2/99 (2,0)	2/125 (1,6)
Antiviral <i>baseline</i>-behandling vid randomisering	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=kroppsmasseindex, PI=proteashämmare, INI=integrashämmare, NNRTI=icke-nukleosider, omvänt transkriptashämmare, RPV=rilpivirin, CAB=kabotegravir, CAR=aktuell antiretroviral behandling

I studierna FLAIR och ATLAS var behandlingsskillnaderna för *baseline*-egenskaper (CD4- tal, kön, ålder, etnicitet, BMI, behandling med tredje läkemedelsklass vid *baseline*) jämförbara.

Vecka 96 FLAIR

I FLAIR-studien överensstämde resultaten vid vecka 96 med resultaten vid vecka 48. Andelen försökspersoner som hade plasma hiv-1 RNA ≥ 50 kopior/ml i rilpivirin plus kabotegravirgruppen (n = 283) och CAR-gruppen (n = 283) var 3,2 % respektive 3,2 % (justerad behandlingsskillnad mellan REKAMBYS plus kabotegravir och CAR [0,0; 95 % KI: -2,9, 2,9]). Andelen försökspersoner som hade plasma hiv-1 RNA < 50 kopior/ml i REKAMBYS plus kabotegravirgruppen och CAR-gruppen var 87 % respektive 89 % (justerad behandlingsskillnad mellan REKAMBYS plus kabotegravir och CAR [-2,8; 95 % KI: -8,2, 2,5]).

Vecka 124 FLAIR direkt till injektion jämfört med inledande oral behandling

I FLAIR-studien utfördes en bedömning av säkerhet och effekt vid vecka 124 för patienter som valde att byta från abakavir/dolutegravir/lamivudin till rilpivirin plus kabotegravir vid vecka 100 i förlängningsfasen. Patienter fick möjlighet att byta mellan med eller utan inledande oral behandling, vilket skapade en inledande oral behandlingsgrupp och en direkt till injektionsgrupp.

Vid vecka 124 var andelen patienter som hade plasma hiv-1 RNA ≥ 50 kopior/ml 1/121 (0,8 %) för gruppen inledande oral behandling och 1/111 (0,9 %) för gruppen direkt till injektion. Andelen virologisk suppression (hiv-1 RNA < 50 kopior/ml) var likartad både i den inledande orala behandlingsgruppen (131/121 [93,4 %]) och direkt till injektionsgruppen (110/111 [99,1 %]).

Dosering varannan månad

Virologiskt hämmade patienter (stabila på tidigare ART i minst 6 månader)

Effekt och säkerhet för rilpivirininjektion administrerad varannan månad har utvärderats i en fas 3b randomiserad, multicenter, parallell arm, öppen, non-inferiority studie, ATLAS-2M (207966). Den primära analysen utfördes efter att alla försökspersoner avslutat sitt besök vecka 48 eller avbrutit studien i förtid.

I ATLAS-2M randomiserades (1:1) 1 045 hiv-1-infekterade, virologiskt suppresserade försökspersoner och fick behandling med rilpivirin- plus kabotegravirininjektion administrerat antingen varannan månad eller månadsvis. Försökspersoner som initialt fick behandling som inte innehöll kabotegravir/rilpivirin fick

inledande oral behandling som bestod av en rilpivirintablett (25 mg) plus en kabotegravirtablett (30 mg) dagligen under minst 4 veckor. Försökspersoner randomiserade till månadsvisa rilpivirininjektioner (månad 1: 900 mg injektion, månad 2 och framåt: 600 mg injektion) och kabotegravirininjektioner (månad 1: 600 mg injektion, månad 2 och framåt: 400 mg injektion) fick behandling i ytterligare 44 veckor. Försökspersoner randomiserade till behandling varannan månad med rilpivirininjektioner (900 mg injektion månad 1, 2, 4 och varannan månad därefter) och kabotegravirininjektioner (600 mg injektion månad 1, 2, 4 och varannan månad därefter) fick behandling i ytterligare 44 veckor. Före randomisering fick 63 %, 13 % och 24 % av försökspersonerna rilpivirin plus kabotegravir under 0 veckor, 1 till 24 veckor respektive > 24 veckor.

Vid *baseline* var försökspersonernas medianålder 42 år, 27 % var kvinnor, 27 % var icke-vita, 4 % var ≥ 65 år och 6 % hade CD4-tal <350 celler per mm³. Dessa egenskaper var likartade mellan behandlingsarmarna.

Det primära effektmåttet i ATLAS-2M var andelen försökspersoner med plasma hiv-1 RNA ≥ 50 kopior/ml vid vecka 48 (snapshot-algoritm för ITT-E-population).

I ATLAS-2M var rilpivirin plus kabotegravir administrerat varannan månad non-inferior jämfört med kabotegravir och rilpivirin med månadsvis administrering för andelen försökspersoner som hade plasma hiv-1 RNA ≥ 50 kopior/ml (1,7 % respektive 1,0 %) vid vecka 48. Den justerade behandlingsskillnaden mellan kabotegravir plus rilpivirin administrerat varannan månad och månadsvis (0,8; 95 % KI: -0,6, 2,2) uppfyllde kriteriet för non-inferiority (övre gräns på 95 % KI under 4 %).

Tabell 10 Virologiska resultat av randomiseringsbehandling i ATLAS-2M vid 48 veckor (snapshot-analysis)

	Dosering varannan månad (Q8W)	Månadsvis dosering (Q4W)
	N=522 (%)	N=523 (%)
hiv-1 RNA ≥ 50 kopior/ml [†]	9 (1,7)	5 (1,0)
Behandlingsskillnad % (95 % KI)*	0,8 (-0,6, 2,2)	
hiv-1 RNA < 50 kopior/ml	492 (94,3)	489 (93,5)
Behandlingsskillnad % (95 % KI)*	0,8 (-2,1, 3,7)	
Inga virologiska data i 48-veckorsfönstret	21 (4,0)	29 (5,5)
Orsaker:		
Avbröt studien på grund av biverkning eller dödsfall	9 (1,7)	13 (2,5)
Avbröt studien av andra orsaker	12 (2,3)	16 (3,1)
Data saknas för fönstret men kvar i studien	0	0

* Justerat för stratifieringsfaktorer vid *baseline*.

[†] Inkluderar försökspersoner som avbröt på grund av avsaknad av effekt, avbröt utan suppression. N=Antal försökspersoner i varje behandlingsgrupp, KI=konfidensintervall, CAR=aktuell antiretroviral behandling.

Tabell 11 Andel försökspersoner med plasma hiv-1 RNA ≥ 50 kopior/ml i ATLAS-2M vid vecka 48 för viktiga faktorer vid *baseline* (snapshot-resultat)

<u>Baseline-faktorer</u>	Antal hiv-1 RNA ≥ 50 kopior/ml/ Totalt bedömda (%)
--------------------------	---

		Dosering varannan månad (Q8W)	Månadsvis dosering (Q4W)
CD4+ celltal (celler/mm ³) vid <i>baseline</i>	< 350	1/35 (2,9)	1/27 (3,7)
	350 till < 500	1/96 (1,0)	0/89
	≥ 500	7/391 (1,8)	4/407 (1,0)
Kön	Man	4/385 (1,0)	5/380 (1,3)
	Kvinna	5/137 (3,5)	0/143
Etnicitet	Vit	5/370 (1,4)	5/393 (1,3)
	Icke-vit	4/152 (2,6)	0/130
	Svart/afroamerikan	4/101 (4,0)	0/90
	Icke-svart/afroamerikan	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)
Ålder (år)	< 35	4/137 (2,9)	1/145 (0,7)
	35 till < 50	3/242 (1,2)	2/239 (0,8)
	≥ 50	2/143 (1,4)	2/139 (1,4)
Tidigare exponering CAB/RPV	Ingen	5/327 (1,5)	5/327 (1,5)
	1-24 veckor	3/69 (4,3)	0/68
	> 24 veckor	1/126 (0,8)	0/128

BMI=kroppsmasseindex, CAB=kabotegravir, RPV=rilpivirin

I ATLAS-2M-studien var behandlingsskillnader för primärt effektmått för *baseline*-egenskaper (CD4+ lymfocytantal, kön, etnicitet, BMI, ålder och tidigare exponering för kabotegravir/rilpivirin) inte kliniskt betydelsefull.

Effektresultaten vid vecka 96 överensstämmer med resultaten för det primära effektmåttet vid vecka 48. Injektioner av rilpivirin plus kabotegravir som administreras varannan månad är non-inferior jämfört med rilpivirin och kabotegravir som administreras varje månad. Andelen försökspersoner som hade plasma hiv-1 RNA ≥ 50 kopior/ml vid vecka 96 och som fick doser av rilpivirin plus kabotegravir varannan månad (n = 522) och de som fick rilpivirin plus kabotegravir varje månad (n = 523) var 2,1 % respektive 1,1 % (justerad behandlingsskillnad mellan doser av rilpivirin plus kabotegravir varannan månad respektive varje månad [1,0; 95 % KI: -0,6, 2,5]). Andelen försökspersoner som hade plasma hiv-1 RNA < 50 kopior/ml vid vecka 96 och som fick doser av rilpivirin plus kabotegravir varannan månad och de som fick rilpivirin plus kabotegravir varje månad var 91 % respektive 90,2 % (justerad behandlingsskillnad mellan doser av rilpivirin plus kabotegravir varannan månad respektive varje månad [0,8; 95 % KI: -2,8, 4,3]).

Effektresultaten vid vecka 152 överensstämmer med resultaten för det primära effektmåttet vid vecka 48 och vecka 96. Injektioner av rilpivirin plus kabotegravir som administreras varannan månad är non-inferior jämfört med rilpivirin och kabotegravir som administreras varje månad. En ITT-analys visade att andelen försökspersoner som hade plasma hiv-1 RNA ≥ 50 kopior/ml vid vecka 152 och som fick doser av rilpivirin plus kabotegravir varannan månad (n = 522) och de som fick rilpivirin plus kabotegravir varje månad (n = 523) var 2,7 % respektive 1,0 % (justerad behandlingsskillnad mellan doser av rilpivirin plus kabotegravir varannan månad respektive varje månad [1,7; 95 % KI: 0,1, 3,3]). En ITT-analys visade att andelen försökspersoner som hade plasma hiv-1 RNA < 50 kopior/ml vid vecka 152 och som fick doser av

rilpivirin plus kabotegravir varannan månad och de som fick rilpivirin plus kabotegravir varje månad var 87 % respektive 86 % (justerad behandlingsskillnad mellan doser av rilpivirin plus kabotegravir varannan månad respektive varje månad [1,5; 95 % KI: -2,6, 5,6]).

Post-hoc-analyser

I multivariabla analyser av poolade fas 3-studier (ATLAS till och med vecka 96, FLAIR till och med vecka 124, och ATLAS-2M till och med vecka 152) undersöktes påverkan av olika faktorer på risken för virologisk svikt (CVF). Vid *baseline*-faktoranalysen (BFA) undersöktes virus- och deltagarnas egenskaper vid *baseline* och doseringsregim. Den multivariabla analysen (MVA) inkluderade *baseline*-faktorerna och inkorporerade post-*baseline* predikterade läkemedelskoncentrationer i plasma på CVF, med användning av regressionsmodellering med en variabel selektionsprocedur. Efter totalt 4 291 personår uppgick den ojusterade incidenskvoten för CVF till 0,54 per 100 personår; 23 CVF rapporterades (1,4 % av 1 651 individer i dessa studier).

BFA visade att mutationer som associerades med rilpivirinresistens (incidenskvot IRR = 21,65, $p < 0,0001$), hiv-1 subtyp A6/A1 (IRR = 12,87, $p < 0,0001$) och kroppsmasseindex (IRR = 1,09 per 1 enhetsökning, $p = 0,04$; IRR = 3,97 av $\geq 30 \text{ kg/m}^2$, $p = 0,01$) var associerade med CVF. Andra variabler inklusive Q4W- eller Q8W-dosering, kvinnligt kön eller CAB/INI-resistensmutationer hade ingen signifikant association med CVF. En kombination av minst två av följande viktiga *baseline*-faktorer associerades dock med en ökad risk för CVF: mutationer som associerades med rilpivirinresistens, hiv-1 subtyp A6/A1 eller BMI $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ (tabell 12).

Tabell 12 Virologiska resultat vid förekomst av viktiga *baseline*-faktorer för rilpivirinresistensmutationer, hiv-1 subtyp A6/A1¹ och BMI $\geq 30 \text{ kg/m}^2$

<i>Baseline</i> -faktorer (antal)	Virologisk respons ²	Bekräftad virologisk svikt (%) 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
TOTALT (95 % konfidensintervall)	1 231/1 431 (86/0) (84,1 %, 87,8 %)	23/1 431 (1,6) ⁶ (1,0 %, 2,4 %)

¹ Klassificering av hiv-1 subtyp A1 eller A6 baserad på Los Alamos National Library panel from hiv Sequence database (juni 2020).

² Baserad på FDA Snapshot-algorithm med RNA < 50 kopior/ml vid vecka 48 för ATLAS, vecka 124 för FLAIR och vecka 152 för ATLAS-2M.

³ Definierad som två på varandra följande mätningar av hiv RNA ≥ 200 kopior/ml.

⁴ Positivt prediktivt värde (PPV) < 1 %; negativt prediktivt värde (NPV) 98,5 %; sensitivitet 34,8 %; specificitet 71,9 %.

⁵ PPV 19,3 %; NPV 99,1 %; sensitivitet 47,8 %; specificitet 96,7 %.

⁶ Datauppsättning för analys med alla icke-saknade kovariat för *baseline*-faktorer (av totalt 1 651 individer).

Hos patienter med minst två av dessa riskfaktorer var andelen individer som hade en CVF högre än vad som observerades hos patienter med ingen eller en riskfaktor, med CVF identifierat hos 6/24 patienter [25,0 %, 95 % KI (9,8 %, 46,7 %)] behandlade med doseringsregimen varannan månad och 5/33 patienter [15,2 %, 95 % KI (5,1 %, 31,9 %)] behandlade med den månadsvisa doseringsregimen.

Oral överbrygning med annan ART

I en retrospektiv analys av poolade data från 3 kliniska studier (FLAIR, ATLAS-2M och LATTE-2/studie 200056) inkluderades 29 individer som fick oral överbrygning under en medianvaraktighet av 59 dagar (25:e och 75:e percentilen 53-135) med annan ART än rilpivirin plus kabotegravir (alternativ oral överbrygning) under behandling med långverkande intramuskulära (i.m.) injektioner med REKAMBYS plus kabotegravir. Medianåldern för individerna var 32 år, 14 % var kvinnor, 31 % var icke-vita, 97 % fick en INI-regim som alternativ oral överbrygning, 41 % fick en NNRTI som en del av sin alternativa orala överbrygningsregim (inklusive rilpivirin i 11/12 fall), och 62 % fick en NRTI. Tre individer lämnade studien under oral överbrygning eller kort efter oral överbrygning av icke-säkerhetsskäl. Majoriteten (≥ 96 %) av individer bibehöll virologisk suppression (plasma hiv-1 RNA < 50 kopior/ml). Under överbrygning med alternativ oral överbrygning och under perioden efter alternativ oral överbrygning (upp till 2 REKAMBYS plus kabotegravir injektioner efter oral överbrygning) observerades inga fall av CVF (bekräftad plasma hiv-1 RNA ≥ 200 kopior/ml).

Pediatrik population

Säkerhet, acceptans, tolerans och farmakokinetik för rilpivirin plus kabotegravir har utvärderats i en pågående öppen icke-jämförande multicenterstudie i fas 1/2, MOCHA (IMPAACT 2017).

I kohort 2 av denna studie avbröt 144 ungdomar med virologisk suppression sin cART-förstudieregim och fick en 25 mg rilpivirintablett plus en 30 mg kabotegravirtablett per dag i minst 4 veckor följt av intramuskulära injektioner av rilpivirin varannan månad (månad 1 och 2: injektion med 900 mg och därefter injektion med 900 mg varannan månad) och intramuskulära injektioner av kabotegravir (månad 1 och 2: injektion med 600 mg och därefter injektion med 600 mg varannan månad).

Vid baseline var deltagarnas medianålder 15,0 år, medianvikt 48,5 kg (intervall: 35,2 till 100,9) och median-BMI 19,5 kg/m² (intervall: 16,0 till 34,3). 51,4 % var kvinnor, 98,6 % var icke-vita och 4 deltagare hade ett CD4+ cellantal på mindre än 350 celler per mm³.

Antiviral aktivitet bedömdes som ett sekundärt mål med 139 av de 144 deltagarna (96,5 % [*snapshot*-algoritmen]) virologiskt supprimerade (plasma hiv-1 RNA-värde < 50 kopior/ml) vid vecka 24.

Europeiska läkemedelsmyndigheten har senarelagt kravet att skicka in studieresultat för injektion av REKAMBYS för en eller flera grupper av den pediatrika populationen för behandling av hiv-1-infektion (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

De populationsfarmakokinetiska egenskaperna för REKAMBYS har utvärderats hos friska vuxna och vuxna med hiv-1-infektion.

Tabell 13 Farmakokinetiska parametrar för rilpivirin efter dosering oralt en gång dagligen och efter initiering, fortsatt månadsvis behandling eller behandling varannan månad med intramuskulära injektioner av REKAMBYS hos vuxna

Doseringsfas	Doseringsregim	Geometriskt medelvärde (5:e; 95:e percentilen)		
		AUC _(0-tau) ^b (ng•tim/ml)	C _{max} (ng/ml)	C _{tau} ^b (ng/ml)
Inledande oral behandling ^c	25 mg PO en gång dagligen	2 083 (1 125; 3 748)	116 (49; 244)	79 (32; 177)

Initial injektion ^{a,d}	900 mg i.m. initial dos	44 842 (21 712; 87 575)	144 (94; 221)	42 (22; 79)
Månadsvis injektion ^{a,e}	600 mg i.m. månadsvis	68 324 (39 042; 118 111)	121 (68; 210)	86 (50; 147)
Injektion varannan månad ^{a,e}	900 mg i.m. varannan månad	132 450 (76 638; 221 783)	138 (81; 228)	69 (38; 119)

^a Baserat på individuella post-hoc-uppskattningar från rilpivirin i.m. populationsfarmakokinetisk modell (poolade data FLAIR, ATLAS och ATLAS-2M).

^b tau är doseringsintervall: 24 timmar för oral; 1 eller 2 månader för månadsvisa i.m. injektioner eller i.m. injektioner varannan månad.

^c För oralt rilpivirin representerar C_{tau} observerade poolade data från FLAIR, ATLAS och ATLAS-2M, $AUC_{(0-\text{tau})}$ och C_{max} representerar farmakokinetiska data från fas 3-studier med oralt rilpivirin.

^d Vid administrering med inledande oral behandling reflekterar C_{max} för initial injektion primärt oral dosering eftersom den initiala injektionen administrerades samma dag som den sista orala dosen. Vid administrering utan inledande oral behandling (direkt till injektion, n = 110), var observerat geometriskt medelvärde (5:e, 95:e percentilen) C_{max} (1 vecka efter initial injektion) för rilpivirin 68,0 ng/ml (28, 220) och C_{tau} var 49 ng/ml (18, 138).

^e Data vecka 48.

Absorption

Rilpivirin injektionsvätska, depotsuspension uppvisar absorptionshastighetsbegränsad kinetik (dvs. flip-flop-farmakokinetik) som är en följd av långsam absorption från glutealmuskeln till den systemiska cirkulationen, vilket leder till förlängd plasmakoncentration av rilpivirin.

Efter en intramuskulär engångsdos kan plasmakoncentrationer av rilpivirin detekteras den första dagen och ökar gradvis för att nå maximala plasmakoncentrationer efter en median på 3-4 dagar. Rilpivirin har detekterats i plasma i upp till 52 veckor eller längre efter administrering av en engångsdos av REKAMBYS. Efter 1 år med månadsvisa injektioner eller injektioner varannan månad nås cirka 80 % av rilpivirins farmakokinetiska steady-state-exponering.

Rilpivirinexponering i plasma ökar i proportion eller något mindre än i proportion till dos efter en i.m. injektion eller upprepade injektioner av doser i intervallet 300 till 1 200 mg.

Distribution

Rilpivirin är till cirka 99,7 % bundet till plasmaproteiner *in vitro*, främst till albumin. Baserat på en populationsfarmakokinetisk analys uppskattas den typiska skenbara volymen av det centrala kompartimentet (V_c/F) för rilpivirin efter i.m. administrering vara 132 l, vilket speglar en måttlig distribution till perifera vävnader.

Rilpivirin finns i cerebrospinalvätska (CSF). Hos hiv-1-infekterade försökspersoner som fick behandling med rilpivirininjektion plus kabotegravirininjektion var median CSF-till-plasmakoncentrationskvoten för rilpivirin (n = 16) 1,07 till 1,32 % (intervall: ej kvantifierbar till 1,69 %). I överensstämmelse med terapeutiska

rilpivirinkoncentrationer i CSF var CSF hiv-1 RNA (n = 16) < 50 kopior/ml hos 100 % och < 2 kopior/ml hos 15/16 (94 %) av försökspersonerna. Vid samma tidpunkt var plasma hiv-1 RNA (n = 18) < 50 kopior/ml hos 100 % och < 2 kopior/ml hos 12/18 (66,7 %) av försökspersonerna.

Metabolism

In vitro-experiment tyder på att rilpivirin främst genomgår oxidativ metabolism medierad av cytokrom P450 (CYP) 3A-systemet.

Eliminering

Den genomsnittliga skenbara halveringstiden för rilpivirin efter administrering av REKAMBYS är absorptionshastighetsbegränsad och beräknades vara 13-28 veckor.

Skenbar plasmaclearance (CL/F) för rilpivirin beräknades vara 5,08 l/h.

Efter engångsadministrering av oralt ¹⁴C-rilpivirin kunde i genomsnitt 85 % och 6,1 % av radioaktiviteten spåras i feces respektive urin. I feces stod oförändrat rilpivirin för i genomsnitt 25 % av den administrerade dosen. Endast spårmängder av oförändrat rilpivirin (< 1 % av dosen) detekterades i urin.

Särskilda patientgrupper

Kön

Inga kliniskt relevanta skillnader i rilpivirinexponering efter intramuskulär (i.m.) administrering har observerats mellan män och kvinnor.

Etnicitet

Ingen kliniskt relevant effekt av etnicitet på rilpivirinexponering efter intramuskulär administrering har observerats.

BMI

Ingen kliniskt relevant effekt av BMI på rilpivirinexponering efter intramuskulär administrering har observerats.

Äldre

Ingen kliniskt relevant effekt av ålder på rilpivirinexponering efter intramuskulär administrering har observerats. Farmakokinetiska data för rilpivirin hos försökspersoner > 65 år är begränsade.

Nedsatt njurfunktion

Farmakokinetiken för rilpivirin har inte studerats hos patienter med njurinsufficiens. Eliminering av rilpivirin i njurarna är försumbar. Ingen dosjustering krävs för patienter med lätt eller måttligt nedsatt njurfunktion. Hos patienter med gravt nedsatt njurfunktion eller terminal njursjukdom ska REKAMBYS användas med försiktighet eftersom plasmakoncentrationer kan vara förhöjda på grund av förändring av läkemedelsabsorption, distribution och/eller metabolism sekundärt till njurdysfunktion. Hos patienter med gravt nedsatt eller terminal njursjukdom ska kombinationen REKAMBYS och en kraftig CYP3A-hämmare bara användas om fördelen uppväger risken. Eftersom rilpivirin i hög grad är bundet till plasmaproteiner är det osannolikt att det kommer att elimineras nämnvärt via hemodialys eller peritonealdialys (se avsnitt 4.2).

Nedsatt leverfunktion

Rilpivirin metaboliseras och elimineras främst av levern. I en studie som omfattade 8 patienter med lindrigt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh-klass A) med 8 matchade kontroller samt 8 patienter med måttligt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh-klass B) med 8 matchade kontroller var den multipla dosexponeringen för oralt rilpivirin 47 % högre hos patienter med lindrigt nedsatt leverfunktion och 5 % högre hos patienter med måttligt nedsatt leverfunktion. Det kan dock inte uteslutas att exponeringen av farmakologiskt aktivt, obundet rilpivirin är väsentligt förhöjd vid måttligt nedsatt leverfunktion. Ingen dosjustering föreslås men försiktighet bör iaktas hos patienter med måttligt nedsatt leverfunktion. REKAMBYS har inte studerats på patienter med gravt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh-klass C). REKAMBYS rekommenderas således inte till patienter med gravt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.2).

Patienter med samtidig HBV/HCV-infektion

En populationsfarmakokinetisk analys indikerade att samtidig infektion med hepatit B- och/eller C-virus inte hade någon kliniskt relevant effekt på exponeringen för rilpivirin efter intag av oralt rilpivirin.

Pediatrika patienter

Farmakokinetiken för rilpivirin hos barn yngre än 12 år och ungdomar som väger mindre än 35 kg har inte fastställts med REKAMBYS.

Ungdomar

Populationsfarmakokinetiska analyser avslöjade inga kliniskt relevanta skillnader i exponering mellan deltagare som var ungdomar (som var minst 12 år gamla och vägde 35 kg eller mer) och hiv-1-infekterade och oinfekterade vuxna deltagare. Därför krävs ingen justering av doseringen för ungdomar som väger ≥ 35 kg.

Tabell 14 Farmakokinetiska parametrar för rilpivirin efter dosering oralt en gång dagligen och efter initiering, fortsatt månadsvis behandling eller behandling varannan månad med intramuskulära injektioner av REKAMBYS hos ungdomar (från 12 till under 18 år som väger ≥ 35 kg)

Population	Doseringsfas	Doseringsregim	Geometriskt medelvärde (5:e; 95:e percentilen)		
			$AUC_{(0-\tau)}$ ^b (ng•tim/ml)	C_{max} (ng/ml)	C_{τ} ^b (ng/ml)
Ungdomar	Inledande oral behandling ^c	25 mg PO en gång dagligen	2 389 (1 259; 4 414)	144 (81; 234)	76 (28; 184)
	Initial injektion ^{a,d}	900 mg i.m. initial dos	35 259 (20 301; 63 047)	135 (86; 211)	37 (22; 59)
	Månadsvis injektion ^{a,e}	600 mg i.m. månadsvis	84 280 (49 444; 156 987)	146 (85; 269)	109 (65; 202)
	Injektion varannan månad ^{a,f}	900 mg i.m. varannan månad	110 686 (78 480; 151 744)	108 (68; 164)	62 (45; 88)

^a Baserat på individuella post-hoc-uppskattningar från rilpivirin i.m. populationsfarmakokinetisk modell (poolade data MOCHA, IMPAACT 2017).

^b τ är doseringsintervall: 24 timmar för oral; 1 eller 2 månader för månadsvisa i.m. injektioner eller i.m. injektioner varannan månad.

^c De farmakokinetiska parametervärdena för inledande oral behandling representerar *steady-state*.

- ^d Vid administrering med inledande oral behandling reflekterar C_{\max} för initial injektion primärt oral dosering eftersom den initiala injektionen administrerades samma dag som den sista orala dosen. Värdet för AU C_{τ} och C_{τ} vid vecka 4 reflekterar dock den initiala injektionen.
- ^e Månadsvis injektion: 11:e långverkande i.m. injektion av rilpivirin (40–44 veckor efter initial injektion).
- ^f Injektion varannan månad: 6:e långverkande i.m. injektion av rilpivirin (36–44 veckor efter initial injektion).

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Alla studier har utförts med rilpivirin för oral användning med undantag för studier av lokal tolerans med injektioner av REKAMBYS.

Toxicitet vid upprepad dos

Levertoxicitet i samband med leverenzyminduktion observerades hos gnagare. Hos hundar noterades kolestasliknande effekter.

Reproduktionstoxikologiska studier

Djurstudier har inte visat något bevis för relevant embryo- eller fostertoxicitet eller någon effekt på reproduktionsfunktionen. Ingen teratogenicitet noterades med oralt rilpivirin på råttor och kanin. Exponeringarna vid NOAEL (No Observed Adverse Effects Level) för embryo/foster hos råttor och kaniner var ≥ 12 gånger respektive ≥ 57 gånger exponeringen hos människa vid den maximala rekommenderade dagliga dosen på 25 mg en gång dagligen hos hiv-1-infekterade patienter, eller en intramuskulär injektionsdos av rilpivirin med 600 mg eller 900 mg långtidsverkande injicerbar suspension.

Karcinogenes och mutagenes

Oralt rilpivirin utvärderades med avseende på karcinogen potential genom administrering via oral sondmatning till möss och råttor i upp till 104 veckor. Vid de lägsta testade doserna i karcinogenicitetsstudier var de systemiska exponeringarna (baserat på AUC) för rilpivirin ≥ 17 gånger (möss) respektive ≥ 2 gånger (råtta) exponeringen hos människa vid den maximala rekommenderade dagliga dosen på 25 mg en gång dagligen hos HIV-1-infekterade patienter eller intramuskulär injektionsdos av rilpivirin med 600 mg eller 900 mg långtidsverkande injicerbar suspension. Hos råttor förekom inga läkemedelsrelaterade neoplasmer. Hos möss var rilpivirin positivt för hepatocellulära neoplasmer hos både hanar och honor. De observerade hepatocellulära fynden hos möss kan vara gnagarspecifik.

Rilpivirin har testat negativt i frånvaro och närvaro av ett metaboliskt aktiveringssystem i *in vitro* Ames omvända mutationstest och *in vitro* muslymfomtest för klastogenicitet. Rilpivirin inducerade inte kromosomskada i *in vivo* mikronukleustest på möss.

Lokal tolerans för REKAMBYS

Efter långvarig upprepad i.m. administrering av REKAMBYS till hund och minigris noterades lindrigt, kortvarigt (d.v.s. 1-4 dagar hos mingris) erytem och vita beläggningar vid injektionsställena vid obduktion, åtföljt av svullnad och missfärgning i dränerande lymfkörtlar. Undersökning i mikroskop visade makrofaginfiltration och eosinofila beläggningar vid injektionsställena. Ett makrofagt infiltrationsvar noterades också vid dränerande/regionala lymfkörtlar. Dessa fynd ansågs vara en reaktion på beläggningarna snarare än en manifestation på lokal irritation.

6 FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

poloxamer 338
citronsyramonohydrat (E330)
glukosmonohydrat
natriumdivätefosfatmonohydrat
natriumhydroxid (E524) (för att justera pH och säkerställa isotonicitet)
vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Detta läkemedel ska inte blandas med andra läkemedel eller spädningsmedel.

6.3 Hållbarhet

3 år

Kemisk och fysikalisk stabilitet vid användning har visats för 6 timmar vid 25 °C.

När suspensionen har dragits upp i sprutan ska injektionen administreras så snart som möjligt, men kan vara kvar i sprutan i upp till 2 timmar. Om 2 timmar har överskridits måste läkemedlet, sprutan och nålen kasseras.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2 °C-8 °C).
Får ej frysas.

Före administrering ska injektionsflaskan nå rumstemperatur (högst 25 °C). Injektionsflaskan kan vara kvar i kartongen vid rumstemperatur i upp till 6 timmar. Får inte sättas tillbaka i kylskåpet. Om den inte används inom 6 timmar, måste injektionsflaskan kasseras (se avsnitt 6.3).

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Injektionsflaska av typ I-glas.

Förpackning med 600 mg

Varje förpackning innehåller en klar 4 ml injektionsflaska av glas med en propp av butylgummi och en aluminiumförsegling med en flip-off-knapp av plast, 1 spruta (gradering 0,2 ml), 1 flaskadapter och 1 nål för injektion (23 gauge, 1½ tum).

Förpackning med 900 mg

Varje förpackning innehåller en klar 4 ml injektionsflaska av glas med en propp av butylgummi och en aluminiumförsegling med en flip-off-knapp av plast, 1 spruta (gradering 0,2 ml), 1 flaskadapter och 1 nål för injektion (23 gauge, 1½ tum).

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

Anvisningar om användning och hantering av REKAMBYS finns i bipacksedeln (se bruksanvisning).

7 INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8 NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

9 DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Första godkännandet: 17 december 2020

10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

01/2025. Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu/>